



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 014-2022

"Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable".

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, junio del 2022



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Dr. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 014-2022. "Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable". Lima, junio del 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	17
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	17
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	17
X.	DISCUSIÓN	18
XI.	CONCLUSIONES	20



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Según GLOBOCAN, durante el año 2020 aproximadamente 1,428 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello fueron diagnosticados en el Perú. Con respecto a la mortalidad, el cáncer de cabeza y cuello ha sido el responsable de más de 600 muertes en nuestro país. El cáncer de cabeza y cuello se asocia con la infección por PVH, siendo los subtipos 16 y 18 los más frecuentemente detectados, por lo cual esta neoplasia se asocia con mayor frecuencia a poblaciones jóvenes y económicamente activa. El cáncer de cabeza y cuello presenta una alta tasa de recurrencia (30-50%) y se asocia con pobre respuesta a la quimioterapia y una corta sobrevida.
- Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR), cuyo mecanismo de acción permitiría el bloqueo de vías moleculares que inhibirían el desarrollo y progresión del cáncer. Por lo cual, se estableció la siguiente pregunta PICO: “¿En los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, estadio clínico IV o irresecable, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de cetuximab asociado a quimioterapia en comparación con quimioterapia?”
- Las guías de práctica clínica internacionales: NCCN, ESMO, NICE) recomiendan el uso de Cetuximab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado.
- Una revisión sistemática/metaanálisis reportó que Cetuximab-Quimioterapia mejoró la TRO (OR = 2.36; IC 95% 1.59-3.51; $p < 0.0001$) y SLP (HR = 0.60, IC 95% 0.49-0.72; $p < 0.0001$) en comparación con Quimioterapia. Sin embargo, no se reportó mejoría estadísticamente significativa en SG (HR = 0.83, IC 95% 0.69-1.00, $p=0.11$).
- El estudio EXTREME, ensayo fase III, reportó que la combinación Cetuximab-Platino-5FU mejoró la mSG (10.1 vs 7.4 meses; HR = 0.80 [0.64-0.99]; $p = 0.04$), mSLP (5.6 vs 3.3 meses; HR = 0.54 [0.43-0.67]; $p < 0.001$) y TRO (36 vs 20%; OR = 2.33; $p < 0.001$) en comparación de los pacientes que recibieron Platino-5FU. Los EAs grado 3-4 más frecuentemente presentados en el grupo Cetuximab-Platino-5FU y Platino-5FU fueron: neutropenia (22 y 23%), anemia (13 y 19%), trombocitopenia (11% en ambos), leucopenia (9% en ambos), reacciones en piel (9 y <1%; $p < 0.001$), hipokalemia (7 y 5%; $p=0.31$) y sepsis (4 y <1%; $p = 0.02$).
- Un posterior análisis de calidad de vida del ensayo EXTREME reportó que no hubo una disminución significativa de la CdV de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado tratados con Cetuximab-Quimioterapia. Además, un estudio de mundo real reportó resultados similares en TRO, SLP y SG a los obtenidos en el estudio EXTREME. Sin embargo, dos estudios de costo efectividad realizados en Canadá y China catalogan a la adición de Cetuximab al régimen de quimioterapia convencional como no costo-efectivo.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

- La experiencia en el INEN reporta que Cetuximab fue utilizado en un rango de 11-19 pacientes durante el 2018-2021. La edad media fue de 57.3 años, sólo el 26.3% de los pacientes tenían más de 60 años y la frecuencia fue similar entre el sexo masculino y femenino (52.6% vs 47.4%). La duración media de tratamiento fue de 4 ciclos y sólo 2 pacientes recibieron más de 6 cursos de Cetuximab-Quimioterapia. Dos pacientes alcanzaron respuesta parcial y 02 enfermedad estable. La combinación fue segura, ya que los eventos adversos reportados fueron: neutropenia grado 1-2, náuseas grado 1, diarrea grado 2, dermatitis grado 1-2 y anemia grado 1-2.
- Se discutió la presente evaluación de tecnología sanitaria en reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS), decidiéndose que Cetuximab debe emplearse asociado a los regímenes de quimioterapia estandarizada por 6 cursos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, no nasofaríngeo, seguido de terapia como agente único de mantenimiento semanal.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", realizamos esta revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Cetuximab
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado, sin tratamiento sistémico previo,
Población	19 casos al año*

*Proyectado según lista de medicamentos brindados por departamento de Farmacia

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, estadio clínico IV o irreseccable, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de cetuximab asociado a quimioterapia en comparación con quimioterapia?



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

P	Pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, estadio clínico IV o irresecable.
I	Cetuximab asociado a Quimioterapia
C	Quimioterapia
O	Sobrevida libre de progresión (SLP) Sobrevida global (SG) Toxicidad (T)

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o metanálisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda:

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta abril del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
COCHRANE	Search: ([mh Cetuximab] OR cetuximab:ti,ab OR Erbitux:ti,ab OR C225:ti,ab) OR ([mh "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"] OR ("Squamous cell":ti,ab OR Carcinoma:ti,ab) AND (Head:ti,ab OR Neck:ti,ab)))	5,824 estudios



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	Fecha de búsqueda: Abril 2022	
PUBMED	Search: ("Cetuximab"[Mesh] OR cetuximab[Tiab] OR Erbitux[Tiab] OR C225[Tiab]) OR ("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh] OR ("Squamous cell"[Tiab] OR "Carcinoma"[Tiab]) AND ("Head"[Tiab] OR Neck[Tiab])) Fecha de búsqueda: Abril 2022	58,649 estudios

Posteriormente, se utilizaron 02 bases de datos para la búsqueda de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Guías de Práctica Clínica (GPC). Considerando la pregunta PICO, se seleccionaron términos de búsqueda generales para la obtención de la mayor cantidad de resultados. Los términos de búsqueda son detallados a continuación.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
BRISA	Search: "Cetuximab" "Head and neck" "Cabeza y cuello" Fecha de búsqueda: Abril 2022	06 estudios
TRIP DATABASE	Search: "Cetuximab" "Head and neck cancer" Fecha de búsqueda: Abril 2022	57 estudios

Selección de estudios y/o publicaciones:

- Con respecto a la búsqueda en MEDLINE, se seleccionó 01 RS/MA, el cual responde la pregunta PICO previamente planteada. Un ECA fue seleccionado, el cual respondía también la pregunta PICO y además estaba incluido en el análisis de la RS/MA seleccionada.
- Una búsqueda en BRISA encontró 05 evaluaciones de tecnologías sanitarias con respecto a la tecnología de interés, sin embargo, sólo 02 de ellas se encargaban de evaluar Cetuximab en la población indicada.
- Una búsqueda en TRIP DATABASE encontró 57 publicaciones, las cuales fueron revisadas, decidiéndose finalmente adoptar las 03 más actuales que evalúan la tecnología sanitaria en la población de interés.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según GLOBOCAN, durante el año 2020, aproximadamente 667 pacientes nuevos con diagnóstico de cáncer de cavidad oral, 234 pacientes con cáncer de laringe, 215 pacientes con cáncer de glándula salival, 195 pacientes con cáncer orofaríngeo y 117 pacientes con cáncer de hipofaringe en el Perú. De esta forma, el cáncer de cabeza y cuello ha sido el responsable de más de 600 muertes causadas directamente por cáncer



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

en nuestro país.¹ En Estados Unidos, más de la mitad de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello se originan por PVH, siendo los subtipos 16 y 18 los más frecuentes detectados. El sexo masculino es más frecuentemente diagnosticado (incluida población PVH positiva). El cáncer bucofaríngeo relacionado con PVH se presenta en poblaciones más jóvenes, generalmente relacionado con un aumento del número de parejas sexuales y actividad sexual buco-genital. El 5-10% de pacientes presentan enfermedad metastásica durante el diagnóstico, mientras que el 30-50% con enfermedad regional o localmente avanzada operadas y/o tratadas localmente presentarán recurrencia de enfermedad durante su evolución. Este grupo de pacientes presenta una duración corta de respuesta a tratamientos citotóxicos, y una pobre supervivencia (6-8 meses).²

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR). El bloqueo de esta proteína conlleva la inhibición de una cascada molecular intracelular, deteniendo la inhibición de la apoptosis, diferenciación celular, diseminación local y a distancia de células malignas.³

El presente documento tiene como finalidad evaluar la eficacia y seguridad de Cetuximab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
IETSI Perú (2018)⁴	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo.	No
CROCI Uruguay (2012)⁵	Cetuximab	Cáncer escamosos de cabeza y cuello metastásico/recurrente.	No

562¹ Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

⁴ Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n. ° 006-sdepfyots-dets-ietsi-2018 eficacia y seguridad de cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. Disponible en: [dict-n-006-cetuximab.pdf \(bvsalud.org\)](https://bvsalud.org/dict-n-006-cetuximab.pdf)

⁵ Eficacia y seguridad de cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. BRISA | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (bvsalud.org)



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

- El Ministerio de Salud Pública⁵ (Uruguay, 2012) reconoce el beneficio en sobrevida del Cetuximab en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado. Sin embargo, debido al alto costo del medicamento, recomienda realizar un estudio de costo-efectividad para decidir la posible inclusión de Cetuximab al tratamiento citotóxico estandarizado, como indicación de terapia de cáncer escamosos de cabeza y cuello metastásico/recurrente.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI⁴ (Perú, 2018) no aprueba el uso de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica; debido al beneficio marginal estadístico en sobrevida global registrado en el estudio EXTREME y al elevado costo de éste medicamento.

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de Prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés)⁶:**
La guía NCCN (Versión 2, 2022) recomienda el uso de Cetuximab asociado a Quimioterapia (Platino, 5-FU) como opción de tratamiento de primera línea en cáncer de cabeza y cuello avanzado (**Categoría 1**).
- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés)⁷:**
La guía ESMO (octubre, 2020) recomienda en pacientes que no recibieron quimioterapia basada en platino durante los últimos 6 meses, con PD-L1 positivo, se recomienda Cetuximab-Platino-5FU si la Inmunoterapia esta contraindicada y es FIT para la combinación con platino (**IA, MCBS 3**).

⁴ Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n. ° 006-sdepfyots-dets-ietsi-2018 eficacia y seguridad de cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. Disponible en: [dict-n-006-cetuximab.pdf \(bvshalud.org\)](https://bvshalud.org/n-006-cetuximab.pdf)

⁵ Eficacia y seguridad de cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. BRISA | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (bvshalud.org)

⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. “Hepatobiliary Cancer” - (Version 2, 2022).

⁷ European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines. “Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” - (Octubre, 2020).



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

De la misma forma, en pacientes que no recibieron quimioterapia basada en platino durante los últimos 6 meses, sin determinación de PD-L1, recomienda Cetuximab-Platino-5FU si la Inmunoterapia esta contraindicada y es FIT para la combinación con platino **(IA, MCBS 3)**.

Similarmente, en pacientes que no recibieron quimioterapia basada en platino durante los últimos 6 meses, con PD-L1 negativo, se recomienda Cetuximab-Platino-5FU si es FIT para la combinación con platino **(IA, MCBS 4)**.

- **Guía británica “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE, por sus siglas en inglés):⁸**

La guía NICE (agosto, 2017) recomienda Cetuximab asociado a régimen de quimioterapia basado en platino como opción para el tratamiento de cáncer de células escamosas metastásico/recurrente, solo si la neoplasia se originó en la cavidad oral.

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis se obtuvo 2 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Rev Oncol Hematol ⁹ . 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Se realizó una RS y MA de los ECAs con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento sistémico para el HNSCC Recurrente/Metastásico. - Los criterios de valoración incluyeron la SG, la SLP y las TRO. - 12 ECAs evaluaron la adición de Anti-EGFR a quimioterapia (02 ECAs evaluaron Cetuximab). - Cetuximab-Quimioterapia mejoró TRO (OR = 2.36; IC 95% 1.59-3.51; p < 0.0001) y SLP (HR = 0.60, IC 95% 0.49-0.72; p < 0.0001), en comparación con Quimioterapia. 	Baja

⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines. “Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck” - (Agosto, 2017).

⁹ Lau A, Yang WF, Li KY, Su YX. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Sep;153:102984. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102984. Epub 2020 May 30. PMID: 32569853.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	- Cetuximab-Quimioterapia no mejoro SG de forma estadísticamente significativa (HR = 0.83, IC 95% 0.69-1.00, p=0.11), en comparación con Quimioterapia.	
--	---	--

Análisis de la evidencia

Se realizó una RS y MA de los ECAs que investigaron el tratamiento sistémico para el cáncer de cabeza y cuello recurrente/metastásico. La RS siguió el PRISMA y el Manual de la Colaboración Cochrane para RS de Intervenciones. Los criterios de valoración incluyeron la SG, la SLP y las TRO. Doce ECAs evaluaron la adición de un agente anti-EGFR a un régimen de quimioterapia, 02 de ellos evaluaron Cetuximab (Vermorken et al., 2008 y Bourhis et al., 2006). Vermorken et al., 2008 (EXTREME trial), el cual será más ampliamente descrito posteriormente, evaluó la combinación Cetuximab-Platino-5FU versus Platino-5FU, reportando una mejoría a nivel de mSG (10.1 vs 7.4 meses; HR=0.80 [0.64-0.99]; p=0.04), mSLP (5.6 vs 3.3 meses; HR=0.54 [0.43-0.67]; p<0.001) y TRO (36 vs 20%; OR=2.33; p<0.001). Bourhis et al., 2006 evaluó la combinación Cetuximab-Platino versus Platino, donde no se reportó mejora estadística sobre la mSLP (4.2 vs 2.7 meses; HR=0.78, 0.54-1.12) y mSG (9.2 vs 8 meses; p=0.21). Actualmente, se sabe que la monoterapia con un agente citotóxico no es el tratamiento de elección en el cáncer de cabeza y cuello avanzado, lo cual podría impactar en los resultados de supervivencia reportados en este estudio. Con respecto, a la eficacia reportada por el metaanálisis, la asociación Cetuximab-Quimioterapia mejoró estadísticamente la TRO (OR = 2.36; IC 95% 1.59-3.51 ; p<0.0001) y la SLP (HR = 0.60, IC 95% 0.49-0.72; p<0.0001), en comparación con Quimioterapia. Sin embargo, la combinación Cetuximab-Quimioterapia no mejoró SG de forma estadísticamente significativa (HR = 0.83, IC 95% 0.69-1.00, p=0.11), en comparación con quimioterapia. Con respecto al agente de platino preferido en el régimen de quimioterapia, Cisplatino tuvo mejor SG que Carboplatino a partir de un análisis indirecto en un ensayo prospectivo (Vermorken et al., 2008) mientras que el otro ECA (Bourhis et al., 2006) no informó diferencias significativas en TRO ni SG, entre los dos fármacos.

Con respecto al análisis de la calidad de la evidencia, se aplicó la herramienta GRADE, con la cual se concluyó que los resultados del metaanálisis presentado cuentan con un nivel de calidad bajo, debido principalmente a un sesgo de asignación en los estudios aleatorios, la alta heterogeneidad en los estudios (I²=64.9) e imprecisión con los intervalos de confianza (Gráfico N°1).



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

Gráfico N°1: Análisis de Calidad de Evidencia según GRADE

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cetuximab	Quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	Serio +	Serio +	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.80 (0.49 a 1.72)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Sobrevida global												
2	ensayos aleatorios	Serio +	no es serio	no es serio	Serio -	ninguno			HR 0.83 (0.69 a 1.00)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Se encontró 3 ensayos clínicos aleatorizados que responden a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación. No se encontró Evaluaciones económicas:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. (EXTREME Trial) ¹⁰ 2008	<p>Estudio randomizado, fase III. Población: 442 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico. Brazos de estudio: Experimental -> 220 recibieron Cetuximab-Platino-5FU; y Control -> 222 recibieron Platino-5FU. Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cetuximab-Platino-5FU mejoró la <u>mSG</u> (10.1 vs 7.4 meses; HR=0.80 [0.64-0.99]; p=0.04), mSLP (5.6 vs 3.3 meses; HR=0.54 [0.43-0.67]; p < 0.001) y TRO (36 vs 20%; OR=2.33; p<0.001) en comparación de los pacientes que recibieron Platino-5FU. - Cetuximab-Platino-5FU mejoró la tasa de control de enfermedad (81 vs 60%; 	Moderada

¹⁰ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	<p>OR=2.88; $p < 0.001$) y una tendencia a prolongar la duración de respuesta (5.6 vs 4.7 meses; HR=0.76 (0.50-1.17); $p=0.21$).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los EAs grado 3-4 más comúnmente presentados en el grupo Cetuximab-Platino-5FU y Platino-5FU fueron: neutropenia (22 y 23%), anemia (13 y 19%), trombocitopenia (11% en ambos), leucopenia (9% en ambos), reacciones en piel (9 y <1%; $p < 0.001$), hipokalemia (7 y 5%; $p=0.31$) y sepsis (4 y <1%; $p = 0.02$). 	
--	---	--

a. Análisis de la evidencia

El estudio EXTREME¹⁰ es un ensayo prospectivo, aleatorizado, fase III; cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la adición de Cetuximab al régimen de quimioterapia estandarizado en cáncer de cabeza y cuello avanzado. La población de estudio incluida fueron 442 pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico. El lugar del tumor primario reportado fue: orofaríngeo (36%), hipofaríngeo (13%), laríngeo (27%), cavidad oral (21%) y otras localizaciones (4%). El 21% de los pacientes presentaba histología pobremente diferenciada. El 85-86% de la población recibió radiación previamente. El 64% recibió cisplatino (CDDP) como parte de la terapia inicial de quimioterapia. Los brazos de estudio correspondientes fueron el brazo experimental: Cetuximab-Platino-5FU (N=220) y el control: Platino-5FU (N=222).

Cetuximab-Platino-5FU mejoró la mSG (10.1 vs 7.4 meses; HR = 0.80 [0.64-0.99]; $p = 0.04$), mSLP (5.6 vs 3.3 meses; HR = 0.54 [0.43-0.67]; $p < 0.001$) y TRO (36 vs 20%; OR = 2.33; $p < 0.001$) en comparación de los pacientes que recibieron Platino-5FU. Cetuximab-Platino-5FU mejoró la tasa de control de enfermedad (81 vs 60%; OR = 2.88; $p < 0.001$) y una tendencia a prolongar la duración de tiempo de respuesta (5.6 vs 4.7 meses; HR = 0.76 (0.50-1.17); $p = 0.21$). El análisis de subgrupos realizado, sugiere que los pacientes con cáncer de cavidad oral fue la población que obtuvo los mejores resultados en SLP (6.1 meses vs 2.8 meses, HR=0.34 [0.21-0.55]) y SG (11 meses vs 4.4 meses, HR=0.42 [0.26-0.67]).

Con respecto a la toxicidad, cetuximab se asoció a una mayor toxicidad, aunque generalmente manejable por el médico tratante. El 82% y 76% de pacientes presento EAs grado 3-4 con Cetuximab-Platino-5FU y Platino-5FU, respectivamente. Los EAs grado 3-4 más comúnmente presentados en el grupo Cetuximab-Platino-5FU y Platino-5FU fueron: neutropenia (22 y 23%), anemia (13 y 19%), trombocitopenia (11% en ambos), leucopenia (9% en ambos), reacciones en piel (9 y <1%; $p < 0.001$), hipokalemia (7 y 5%; $p=0.31$), eventos cardiacos (7 y 3%), anorexia (5 y 1%), hipomagnesemia (5 y 1%), hipocalcemia (4 y 1%) y Sepsis (4 y <1%; $p = 0.02$).



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

6.5.- ESTUDIOS DE CALIDAD DE VIDA:

Mesia¹¹ realizó un estudio de calidad de vida (CdV) en la población de pacientes del estudio EXTREME. Para evaluar la calidad de vida se utilizaron los cuestionarios QL-Core 30 (QLQ-C30) y QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35). Cuatrocientos cuarenta y dos pacientes fueron incluidos, quienes llenaron al menos uno de los cuestionarios mencionados. Con respecto QLQ-C30, las puntuaciones medias del ciclo 3 y del mes 6 para Cetuximab-Platino-5FU no fueron diferentes significativamente en comparación con Platino-5FU. Se registró una mejoría significativa en el estado de salud global/puntuación de CdV en el brazo cetuximab ($p=0.0415$), pero sin diferencias en la escala de funcionamiento social. Para QLQ-H&N35, la puntuación media para el brazo de cetuximab no fue significativamente diferente que la del brazo de quimioterapia para todas las escalas de síntomas en todas las visitas posteriores al inicio del estudio. En el ciclo 3, algunas puntuaciones de síntomas favorecieron significativamente el brazo de cetuximab (pacientes presentaron menor dolor, mejor deglución, menos problemas del habla y alimentación). En conclusión, la adición de cetuximab al Platino-5FU no afecta negativamente la CdV de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico.

6.5.- ESTUDIOS DE MUNDO REAL:

Wang¹² publicó un estudio observacional de una población de pacientes con cáncer de cabeza y cuello procedente de Asia. Los datos clínicos se extrajeron de pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente/metastásico, diagnosticado entre 2016-2019 en el Hospital "Kaohsiung Medical University". Para los análisis de supervivencia se utilizaron las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Ciento seis pacientes fueron incluidos, con una edad media de 55,1 años, 38,7% con enfermedad recurrente y 61.3% con enfermedad metastásica. La ubicación primaria de los tumores de cabeza y cuello incluyeron: cavidad oral (64.1%), hipofaringe (19.8%) y orofaringe (16.0%). La mediana de número de ciclos recibidos de cetuximab para los 106 pacientes fue de 11 ciclos (2-24). La tasa de control de enfermedad (DCR) fue del 48.1%, y la TRO fue del 28.3%. Mientras que las medianas de SLP y SG fueron de 5 meses y 9.23 meses, respectivamente. Los resultados obtenidos en TRO, SLP y SG son similares a los reportados en el ensayo EXTREME.

Los pacientes tratados con más de 11 ciclos de cetuximab obtuvieron medianas de SLP y SG más largas que los pacientes tratados con menos de 11 ciclos (mSLP 7.0 vs 3.0

¹¹ Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Cupissol D, De Raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord JP, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):1967-1973. doi: 10.1093/annonc/mdq077. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20335368; PMCID: PMC2946862.

¹² Wang HC, Liu PL, Lo PC, Chang YT, Chan LP, Yeh TJ, Hsiao HH, Cho SF. Consistent administration of cetuximab is associated with favorable outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an endemic carcinogen exposure area: a retrospective observational study. *PeerJ.* 2020 Sep 10;8:e9862. doi: 10.7717/peerj.9862. PMID: 32974098; PMCID: PMC7487150.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

meses, $p < 0.001$; mSG: 12.43 vs 4.46 meses, $p = 0.001$). Los pacientes sin quimiorradiación concurrente previa tuvieron mayor mediana de SLP que aquellos con quimiorradiación previa (6,0 vs. 4,0 meses, $p = 0,046$). El análisis multivariable reveló que la invasión perineural y menos ciclos de cetuximab (< 11) fueron factores de riesgo independientes asociados con la progresión de la enfermedad. Además, la reducción de los ciclos de cetuximab y la metástasis avanzada de ganglios linfáticos fueron factores pronósticos que predijeron una SG más pobre.

6.6.- ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD:

Hannouf¹³ desarrollo un modelo de transición del estado de Markov para proyectar las consecuencias clínicas y económicas del cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Las estimaciones de costos se obtuvieron del “Centro de Ciencias de la Salud de Londres” y de “Ontario Costing Initiative”. Se utilizó un horizonte temporal de tres años. Los costos futuros y los beneficios para la salud fueron descontado al 5%. En el caso base, cetuximab más quimioterapia a base de platino en comparación con la quimioterapia a base de platino sola condujo a un aumento de 0,093 QALY y un aumento en el costo de \$ 36,000 por persona, lo que resultó en una rentabilidad incremental ratio (ICER) de \$386,000 por QALY ganado. La adición de cetuximab a la quimioterapia estándar basada en platino tiene un ICER que excede los \$ 100,000 por QALY ganado. Los autores de esta publicación concluyen que Cetuximab sólo puede ser económicamente atractivo en esta población de pacientes si el costo de cetuximab se reduce sustancialmente o si la investigación futura puede identificar marcadores predictivos para seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la adición de cetuximab a la quimioterapia.

Lang¹⁴ implementó un modelo de supervivencia particionado para cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente. La información sobre la supervivencia se derivó del ensayo CHANGE-2. El modelo fue diseñado como un horizonte temporal de diez años, un ciclo de 3 semanas y una tasa de descuento del 3% para costos y utilidades. La incertidumbre se analizó mediante la realización de análisis de sensibilidad unidireccionales y probabilísticos. En China, se consideró rentable un valor de relación costo-efectividad incremental (ICER) inferior a \$ 30,201 / año de vida ajustado por calidad (QALY). En el análisis del caso base, se encontró que el ICER de cetuximab más quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola, es de \$ 172,702 / QALY. Los resultados del análisis unidireccional de sensibilidad y el análisis probabilístico mostraron que las fluctuaciones de cada variable en sus rangos no hacen que los ICER alcancen umbrales aceptables. Por lo presentado, los autores del presente estudio concluyen que la adición de Cetuximab es no Costo-Efectivo.

¹³ Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkvist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e38557. doi: 10.1371/journal.pone.0038557. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22745668; PMCID: PMC3379991.

¹⁴ Lang Y, Dong D. Cetuximab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cancer Manag Res*. 2020;12:11383-11390. Published 2020 Nov 6. doi:10.2147/CMAR.S272149.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Cetuximab (ERBITUX, inyectable de 100 mg/20 ml) tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), el titular del producto es Merck Peruana S.A.¹⁵

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Para la evaluación de costos, se revisó la página del Observatorio Nacional de Medicamentos del Perú y el Registro en Farmacia del INEN.¹⁶ Posteriormente, se calculó el costo de la terapia en un paciente con diagnóstico de Cáncer Orofaringeo Metastásico/Recurrente con indicación médica para inicio de Cetuximab-Quimioterapia, ECOG 0-1, SC=1.7.

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo total del Tratamiento en un paciente
Cetuximab	Amp	5 mg / 20 ml (S/. 163,32) *	EV	Carga 400 mg / m ²	S/. 1,143.24 680 mg (7 amp)	6 m*	Carga S/. 1,143.24 + Mantenimiento S/. 18,781.80 ----- S/. 19,925.04
			EV	Mantenimiento Semanal 250 mg / m ²	S/. 816.6 425 mg (5 amp)		

Seis meses fueron estimados como duración promedio de tratamiento con Cetuximab añadido a quimioterapia, según el tiempo de supervivencia libre de progresión reportado en el estudio EXTREME¹⁰. Aproximadamente, 19 pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado se beneficiarían con Cetuximab anualmente. El costo total estimado de tratamiento sería aproximadamente de S/. 378,575.76 anualmente.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS
------------	------------------------

¹⁵ Disponible: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe>

¹⁶ Disponible: [:::Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos::: \(dirislimaeste.gob.pe\)](http://ObservatorioPeruano.de.ProductosFarmaceuticos.::.(dirislimaeste.gob.pe))



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	FDA ¹⁷	EMA ¹⁸
Cetuximab	FDA aprueba Cetuximab asociado a Qt primera línea en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello metastásico/recurrente.	EMA aprueba Cetuximab asociado a Qt primera línea en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello metastásico/recurrente.

X. DISCUSIÓN

Según GLOGOCAN, durante el año 2020 aproximadamente 1,428 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello fueron diagnosticados en el Perú. Con respecto a la mortalidad, el cáncer de cabeza y cuello ha sido el responsable de más de 600 muertes en nuestro país. En Estados Unidos, más de la mitad de neoplasias de cabeza y cuello se originan por el virus del papiloma humano (PVH), siendo los subtipos 16 y 18 los más frecuentemente detectados. El cáncer bucofaríngeo relacionado con PVH se presenta en poblaciones más jóvenes, económicamente activa. El 5-10% de pacientes presentan enfermedad metastásica durante el diagnóstico. Sin embargo, el 30-50% de pacientes con enfermedad regional o localmente avanzada que fueron operadas y/o tratadas localmente presentarán recurrencia de enfermedad durante su evolución. Este grupo de pacientes presenta una duración corta de respuesta a tratamientos citotóxicos, y una pobre supervivencia (6-8 meses). Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR), cuyo mecanismo de acción permitiría el bloqueo de vías moleculares que inhibirían el desarrollo del cáncer.

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA y TRIP DATABASE. Las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ESMO) recomiendan el uso de Cetuximab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, obteniendo un nivel de categoría I. Cabe la pena mencionar que la quimioterapia es una opción también contemplada, aunque con nivel de categoría IIA. Una revisión sistemática/metaanálisis reportó que Cetuximab-Quimioterapia mejoró la TRO (OR = 2.36; IC 95% 1.59-3.51; p < 0.0001) y SLP (HR = 0.60, IC 95% 0.49-0.72; p < 0.0001) en comparación con Quimioterapia. Sin embargo, a pesar de reportarse una tendencia a mejorar sobrevida global, no se reportó mejoría estadísticamente significativa en SG (HR = 0.83, IC 95% 0.69-1.00, p=0.11). El estudio EXTREME, ensayo fase III, reportó que la combinación Cetuximab-Platino-5FU mejoró la mSG (10.1 vs 7.4 meses; HR = 0.80 [0.64-0.99]; p = 0.04), mSLP (5.6 vs 3.3 meses; HR = 0.54 [0.43-0.67]; p < 0.001) y TRO (36 vs 20%; OR = 2.33; p < 0.001) en comparación de los pacientes que recibieron Platino-5FU. Si bien cetuximab obtiene beneficio estadístico en todos los objetivos de estudio, este es discreto. Sin embargo, llama la atención que los pacientes que podrían verse más beneficiados son aquellos con lesión tumoral localizada en cavidad oral. Un posterior análisis de calidad de vida del ensayo EXTREME reportó que no hubo una disminución significativa de la CdV de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado tratados con Cetuximab. Un estudio de mundo

¹⁷ Disponible en: Adcetris (Sorafenib) FDA Approval History - Drugs.com

¹⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>

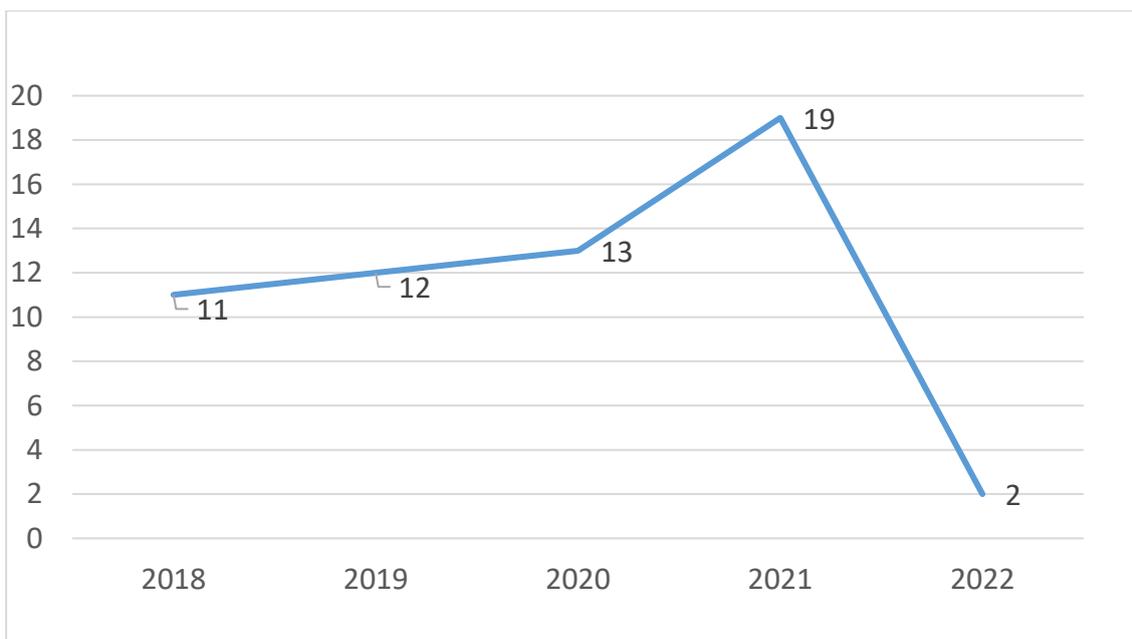


Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

real reportó resultados similares en TRO, SLP y SG a los obtenidos en el estudio EXTREME. Sin embargo, dos estudios de costo efectividad realizados en Canadá y China catalogan a la adición de Cetuximab al régimen de quimioterapia convencional como una práctica no costo-efectiva.

La experiencia en el INEN reporta que Cetuximab fue utilizado en 11 pacientes, 12 pacientes, 13 pacientes y 19 pacientes durante el año 2018, 2019, 2020 y 2021; respectivamente. La edad media fue de 57.3 años, sólo el 26.3% de los pacientes tenían más de 60 años y la frecuencia fue similar entre el sexo masculino y femenino (52.6% vs 47.4%). La duración media de tratamiento fue de 4 ciclos y sólo 2 pacientes recibieron más de 6 cursos de Cetuximab-Quimioterapia. Dos pacientes alcanzaron respuesta parcial y otros 02 pacientes alcanzaron enfermedad estable. Los eventos adversos reportados fueron: neutropenia grado 1-2, náuseas grado 1, diarrea grado 2, dermatopatías grado 1-2, anemia grado 1-2.

Gráfico N°2: Pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado



Se discutió la presente evaluación de tecnología sanitaria en reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS). Se determinó que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado no suelen responder adecuadamente al tratamiento con agentes citotóxicos. Además, el beneficio que aporta cetuximab en tasa de respuesta permite mejorar síntomas como la dificultad en la deglución e hidratación, factores que impactan positivamente en la esfera psicológica del paciente. Finalmente, se decide que Cetuximab debe emplearse asociado a los regímenes de quimioterapia estandarizada por 6 cursos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, no nasofaríngeo, seguido de terapia como agente único de mantenimiento semanal.



Revisión Rápida N° 014-2021. Cetuximab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo metastásico o recurrente en combinación con quimioterapia por 6 cursos seguido como agente único de mantenimiento semanal hasta la progresión o toxicidad inaceptable	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente, no nasofaríngeo, corresponden a una población principalmente joven, económicamente activa, con pobre pronóstico y respuesta a quimioterapia convencional.
2. Las guías de práctica clínica internacional (NCCN, ESMO, NICE) recomiendan el uso de Cetuximab-Quimioterapia en esta población de interés.
3. RS/MA reporta mejoría estadísticamente significativa en TRO y SLP, y una tendencia a mejorar significativamente la SG con Cetuximab-Quimioterapia en la población de interés.
4. ECAs fase III reporta mejoría estadísticamente significativa en TRO, SLP y SG con Cetuximab-Platino-5FU en la población de interés.
5. Estudio de Calidad de Vida reporta que añadir Cetuximab no deteriora la calidad de vida de los pacientes tratados.
6. Dos estudios fármaco-económicos catalogan Cetuximab-Quimioterapia como una combinación “no costo-efectiva” en la población de interés.
7. Se estima que el costo de añadir cetuximab al régimen de tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente es de aproximadamente S/. 19,925.04 por cada paciente.
8. Se discutió la presente evaluación de tecnología sanitaria en reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS), recomendando su uso en los regímenes de quimioterapia estandarizada por 6 cursos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, no nasofaríngeo, seguido de terapia como agente único de mantenimiento semanal.