PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 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

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2018

EsSalud

IETSI EsSalud INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
CCyC	Cáncer de cabeza y cuello
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.
EORTC QLQ-H&N35	Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. Módulo de cabeza y cuello
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GPC	Guías de práctica clínica
HR	Hazard Ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
MA	Metaanálisis
MESH	Medical Subject Headings
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer

NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RMN	Resonancia magnética nuclear
RS	Revisiones sistemáticas
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TC	Tomografía computarizada

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO....6

II. INTRODUCCIÓN....9

A. ANTECEDENTES....9

B. ASPECTOS GENERALES....10

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS....12

III. METODOLOGÍA....14

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA....14

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA....14

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD....15

IV. RESULTADOS....16

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA....17

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA....19

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA....19

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS....22

iii. ENSAYOS CLÍNICOS....23

V. DISCUSIÓN....29

VI. CONCLUSIONES....33

VII. RECOMENDACIONES....35

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS....36

IX. ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA....39

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) abarca un grupo diverso de cánceres que se originan en las superficies mucosas de estas áreas y típicamente se originan en células epidermoides. Se estima que en el 2012 los CCyC fueron la sétima causa más común de enfermedades oncológicas diagnosticadas a nivel mundial, y que en el Perú ocurrieron un total de 394 muertes por cánceres de labio, laringe, faringe y nasofaringe.

- Los CCyC se clasifican según el sistema TNM (TNM, sigla del inglés *tumor, nodes, metastases*) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Así, los pacientes con CCyC se clasifican en tres grupos clínicos: enfermedad local, tumores locales o regionalmente avanzados y quienes sufren recurrencias tumorales, metástasis, o ambas. Tumores en estadios I o II se tratan con cirugía o radioterapia de intención curativa. Los tumores regionales o localmente avanzados, son tratados mediante la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Para los CCyC con enfermedad metastásica, o enfermedad locorregional avanzada con recurrencias, se recomienda el tratamiento paliativo mediante radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero la mayor parte recibe quimioterapia como terapia sistémica.

- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con esquemas de tratamiento basados en quimioterapia con platino y fluorouracilo para el tratamiento del CCyC con enfermedad metastásica o recurrente irresecables. Sin embargo, en los últimos años las terapias dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, su sigla del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) han sido propuestas como una alternativa terapéutica de primera línea en un subgrupo específico de pacientes con CCyC avanzados e irresecables que no han recibido tratamiento sistémico previo.

- Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea celular animal (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante, con actividad antineoplásica, cuya diana específica es el receptor del EGFR al cual se une con una afinidad aproximadamente cinco a diez veces superior a la de los ligandos endógenos. Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además, fomenta la internacionalización del EGFR, conllevando a una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (down-regulation), y dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR.

- En EE. UU. la ficha técnica registrada ante la *U. S. Food Drug Administration* (FDA), incluye un recuadro de advertencia en el que se indica que se originaron reacciones graves a la infusión, algunas fatales, en aproximadamente el 3 % de los pacientes. Así como también, que se produjeron paro cardiopulmonar y/o muerte súbita en el 2 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas

de cabeza y cuello tratados con cetuximab y radioterapia, y en el 3 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados con cetuximab en combinación con quimioterapia.

- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

- En el presente dictamen se incluye la revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de cetuximab definida en la pregunta PICO. Se incluyeron cuatro guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III de etiqueta abierta (EXTREME) junto con sus resultados de calidad de vida. A la fecha, la evidencia detrás de las GPC, ETS, y RS, se basa en los resultados del ensayo EXTREME, el cual ha sido considerado como la evidencia central del presente dictamen.

- En el estudio EXTREME (Vermorken et al., 2008) se observó una disminución en el riesgo de muerte en el grupo cetuximab (HR para muerte: 0.80; IC 95 %: 0.64-0.99; p=0.04) y una reducción del riesgo de progresión en pacientes tratados con cetuximab (HR para progresión: 0.54; IC 95 %: 0.43-0.67; p<0.001). Se debe tener en cuenta que el estudio presenta limitaciones importantes, por lo que se debe interpretar con precaución sus resultados ante la falta de claridad en la estimación de los ajustes de la significancia estadística, el reporte de resultados con intervalos de confianza al 95 %, un intervalo de confianza muy cercano al uno (como límite de no diferencia) para el riesgo de muerte y un valor p que es marginal al límite habitual de 0.05. A todo lo anterior se suma, la falta de un beneficio global adicional en la calidad de vida a favor de cetuximab y que al ser un estudio de etiqueta abierta existiría un alto riesgo de sesgo por el conocimiento de los tratamientos asignados a los participantes.

- Con respecto a la seguridad del uso de cetuximab; el estudio EXTREME mostró una mayor proporción de eventos adversos en piel, equilibrio del magnesio y sepsis en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia; los eventos cardiacos adversos agrupados no mostraron diferencias significativas, a pesar que, se presentaron un mayor número de eventos cardiacos (insuficiencia cardiaca congestiva, infarto e isquemia, y muerte súbita) en el grupo de pacientes tratados con cetuximab. Asimismo, la FDA incluyó una advertencia que informa del riesgo de reacciones graves a la infusión y de eventos cardiacos y/o muerte súbita en pacientes tratados con cetuximab. Así, no queda claro el balance de riesgo beneficio en relación al uso de cetuximab en la población de interés del presente dictamen.

- Por su parte, el NICE, usando el estudio EXTREME para establecer la eficacia y seguridad de cetuximab, considera que, el precio de venta en el mercado, de este producto no sería una alternativa con un buen perfil de costo-efectividad, y

condiciona su recomendación de uso a un descuento confidencial sobre el precio, por lo que no es posible valorar el efecto de esta decisión ni extrapolar la información al contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de cetuximab en pacientes adultos adulto con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cetuximab asociado a quimioterapia en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello (excepto nasofaríngeo) recurrente metastásico irresecable en enfermedad metastásica sin tratamiento sistémico previo. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Miguel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico cetuximab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente adulto ECOG-2, Karnofsky 70-100, diagnóstico carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico inelegible para terapia local sin tratamiento sistémico previo (a menos que haya recibido quimioterapia como parte de tratamiento multimodal para control local). No incluye carcinoma nasofaríngeo.
I	Cetuximab más quimioterapia (cisplatino o carboplatino + SFU (c))
C	Quimioterapia (cisplatino o carboplatino + SFU (c)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, miembro del Grupo de Expertos del IETSI; y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitará el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia y (Schardt, Adams, Owens, Keitz, & Fontelo, 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

P	Paciente adulto con cáncer de cabeza y cuello* recurrente metastásico e irresecable sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica
I	Cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo
C	Quimioterapia basada en platino y fluorouracilo
O	Sobrevida global (SG)* Sobrevida libre de progresión (SLP)** Eventos adversos Calidad de vida

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.

** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) abarca un grupo diverso de cánceres que se originan en las superficies mucosas de estas zonas y típicamente se originan en células epidermoides (Vokes, 2016). Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Se estima que en el 2012 los CCyC fueron la sétima causa más común de enfermedades oncológicas diagnosticadas a nivel mundial, y que en el Perú ocurrieron un total de 394 muertes por cánceres de labio, laringe, faringe y nasofaringe (Ferlay et al., 2013).

Los principales factores de riesgo son el uso del tabaco, alcohol, y el virus del papiloma humano (VPH) (Vokes, 2016). En EE. UU., más de 50 % de los CCyC se originan por VPH, siendo el subtipo viral 16 el dominante, aunque también se han observado el VPH 18 y otros subtipos oncogénicos (Vokes, 2016). El cáncer bucofaríngeo relacionado con HPV ocurre en población de pacientes jóvenes y se acompaña de incremento en el número de parejas sexuales y de la realización de actividades sexuales bucogenitales (Vokes, 2016). Los varones se afectan más a menudo que las mujeres por CCyC, incluidos los tumores positivos para VPH (Vokes, 2016). A nivel local, un estudio sobre CCyC realizado entre 1987 y 2008 en un centro oncológico de Lima, reportó una tasa de CCyC de 11.9 por 100 000 personas/año y una tasa de CCyC no relacionado con el VPH de 10.9 por 100 000 personas/año (Walter et al., 2014).

La mayor parte de los CCyC relacionados con el consumo de tabaco ocurren en pacientes mayores de 60 años de edad. Los cánceres relacionados con VPH se diagnostican por lo general en la quinta o sexta década de vida (Vokes, 2016). Las manifestaciones varían de acuerdo con la etapa y el sitio primario del tumor. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas inespecíficos en cabeza y cuello sean evaluados por un otorrinolaringólogo, en particular cuando los síntomas persisten por más de dos a cuatro semanas (Vokes, 2016). Los casos avanzados, pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fístulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical masiva, que puede ser unilateral o bilateral (Vokes, 2016).

Los CCyC se clasifican según el sistema TNM (TNM, sigla del inglés *tumor, nodes, metastases*) del *American Joint Committee on Cancer*. Esta clasificación varía de acuerdo con el sitio anatómico específico. Los tumores primarios se clasifican como T1 a T3 por el incremento en su tamaño, mientras que los tumores T4 por lo general representan invasión a otras estructuras como hueso, músculo o base de la lengua (Vokes, 2016). Las metástasis ocurren con mayor frecuencia a pulmones, huesos o hígado. Así, los pacientes con CCyC se clasifican en tres grupos clínicos: enfermedad local, tumores locales o regionalmente avanzados y quienes sufren recurrencias tumorales, metástasis o ambas (Vokes, 2016).

Aproximadamente 33 % de los pacientes tienen una enfermedad local (estadios I o II) y se tratan con cirugía o radioterapia de intención curativa. En pacientes con tumores regionales o localmente avanzados, el tratamiento se basa en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Finalmente, entre un 5 % a 10 % de pacientes se presentan con enfermedad metastásica, y un 30 % a 50 % de pacientes con enfermedad regional o localmente avanzada padecen de recurrencias, en los cuales el tratamiento recomendado son los cuidados paliativos mediante radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia como terapia sistémica. En este último grupo de pacientes la duración de la respuesta a los tratamientos es corta, y la media del tiempo de supervivencia es de seis a ocho meses (Vokes, 2016).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con esquemas de tratamiento basados en quimioterapia con platino y fluorouracilo para el tratamiento del CCyC con enfermedad metastásica o recurrente irresecables. Sin embargo, en los últimos años las terapias dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, su sigla del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) han sido propuestas como una alternativa terapéutica de primera línea en un subgrupo específico de pacientes con CCyC avanzados e irresecables que no han recibido tratamiento sistémico previo. Ante esta situación, es necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas presentan un mejor beneficio clínico neto cuando se adicionan a la quimioterapia en pacientes que por sus características clínicas y estadios de enfermedad sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea celular animal (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante, con actividad antineoplásica, cuya diana específica es el receptor del EGFR (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017).

En cuanto a su mecanismo de acción, cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente cinco a diez veces superior a la de los ligandos endógenos. Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además, fomenta la internacionalización del EGFR, conllevando a una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (*down-regulation*), y dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017).

En ensayos *in vitro* como *in vivo*, el cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células tumorales humanas que expresan EGFR. *In vitro*, el cetuximab inhibe la producción de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo*, el cetuximab inhibe la expresión de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017).

Cetuximab ha sido aprobado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017; U. S. Food Drug Administration (FDA), 2016).

Para la EMA, la administración de cetuximab debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la utilización de medicamentos oncológicos y en lugares donde se disponga de un equipo de reanimación. Adicionalmente, se requiere previamente la administración de un antihistamínico y un corticoesteroide para prevenir

una reacción alérgica, y la observación de cualquier signo de reacción alérgica durante al menos una hora después de concluida la perfusión (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017).

Cetuximab se administra una vez a la semana. La primera perfusión es una dosis de 400 mg/m2 de superficie corporal (calculada mediante la altura y el peso del paciente) durante dos horas. Las perfusiones siguientes son de 250 mg/m2 durante una hora (European Agency for the Evaluation of Medicinal, 2017; U. S. Food Drug Administration (FDA), 2016). Tanto si se administra en monoterapia como en combinación con otros medicamentos anticancerosos, el tratamiento con cetuximab debe proseguirse el tiempo que sea necesario en función de la respuesta del paciente.

Respecto a la seguridad de cetuximab, se debe tener en cuenta que la ficha técnica registrada ante la FDA (U. S. Food Drug Administration (FDA), 2016), incluye un recuadro de advertencia en el que se indica:

- Se originaron reacciones graves a la infusión, algunas fatales, en aproximadamente el 3 % de los pacientes.
- Se produjeron paro cardiopulmonar y/o muerte súbita en el 2 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados con Erbitux y radioterapia, y en el 3 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados con Erbitux en combinación con quimioterapia basada en platino con 5-fluorouracilo (5-FU). Controlar los electrolitos séricos, incluidos el magnesio sérico, el potasio y el calcio, durante y después de la administración de Erbitux.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada su comercialización dentro del país para dos presentaciones de cetuximab: Erbitux 500 mg/100 ml con registro sanitario R.S.: BE00499 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2018c); y, Erbitux 100 mg/20 ml con registro sanitario R.S.: BE00609 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2018b), ambas hasta el 17 de abril de 2018.

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), Erbitux está disponible a un precio mínimo en el sector público de S/ 1,108.80 por cada vial de 100 mg/20 ml y a un precio máximo en el sector privado de S/ 2,255.76 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2018a). Por lo tanto, tomando en consideración la dosis única inicial de 400 mg/m^2 y una dosis de mantenimiento semanal de 250 mg/m^2 para una superficie corporal promedio de 1.7 m^2, se requerirán para un tratamiento anual un total de 262 viales cuyo costo mínimo en el sector público asciende a S/ 290,505.60 y un costo máximo en el sector privado de S/ 591,009.12 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo comparado con quimioterapia basada en platino y fluorouracilo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (excepto nasofaríngeo) recurrente metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, EMBASE, *Web of Science* (WOS), Scopus, *Cochrane Library*, y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y en el metabuscador de medicina basada en evidencia *Turning Research Into Practice* (TRIP). Se realizó adicionalmente, una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de los Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en oncología: *National Comprehensive Cancer Network*, *American Society of Clinical Oncology*, *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology, Association of Cancer Physicians*, *Association of European Cancer League*s, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society*, *Health Canada*, e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú).

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web *www.clinicaltrials.gov* que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones, Keil, Weaver, & Platts-Mills, 2014).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores

booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen en el Anexo N° 1.

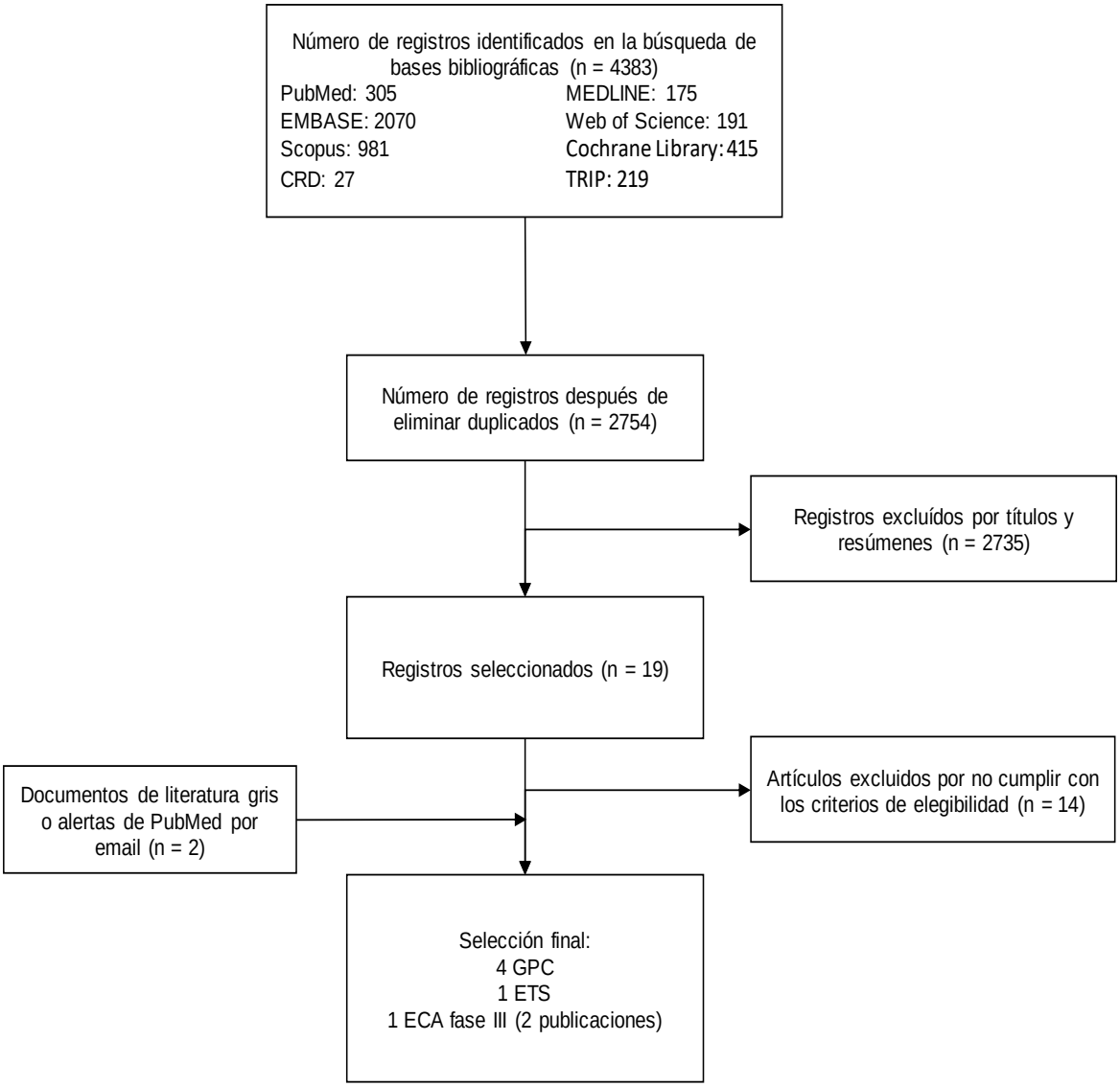
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad o no solo incluyeran ECA fase III, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 30 de enero de 2018.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal, relacionada al uso de cetuximab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

Guías de práctica clínica (GPC)

Incluidos:

- National Comprehensive Cancer Network. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Head and Neck Cancers (Version 2.2017).
- Iglesias-Docampo et al. (2018). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017).
- Grégoire et al. (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v184-v186.
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú (2013) Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2013).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Incluidos:

- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance [TA473].

No incluidos:

La siguiente ETS evaluó el uso de cetuximab en cáncer de cabeza y cuello, sin embargo, solo se reportan resultados para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado en forma concurrente con quimioradioterapia, por lo cual no responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2008). Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2008).

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA)

No incluidos:

Las siguientes RS solo incluyeron al ensayo clínico EXTREME dentro de los estudios que responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen para los desenlaces de eficacia y/o seguridad, por lo cual se optó por extraer y evaluar de forma independiente los resultados de cetuximab reportados en el EXTREME.

- Tian et al., (2017). Efficacy and safety of anti-EGFR agents administered concurrently with standard therapies for patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer, doi:10.1002/ijc.31157. (Tian et al., 2017).
- Reeves et al., (2011). Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;144(5):676-684. (Reeves, Hill, Armeson, & Gillespie, 2011).
- Cripps et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. Curr Oncol. 2010;17(3):37-48. (Cripps, Winquist, Devries, Stys-Norman, & Gilbert, 2010).

Ensayos Clínicos

Incluidos:

Ensayo clínico EXTREME:

- Vermorken et al., (2008). Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-1127.
- Mesía et al., (2010). 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;21(10):1967-1973.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov*

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

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Head and Neck Cancers (Version 2.2017) (National Comprehensive Cancer Network, 2017)

Es una guía sobre CCyC elaborada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en los Estados Unidos, basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de gradación (1[1], 2A[2], 2B[3], y 3[4]).

La guía considera que en los casos de pacientes con enfermedad recurrente que no son candidatos a radioterapia o cirugía, el tratamiento será el mismo que para aquellos pacientes con enfermedad metastásica, prefiriendo que estos últimos sean tratados bajo un ensayo clínico. En pacientes con PS 0-1 se incluyen dentro de las opciones terapéuticas al platino+ 5-FU+ cetuximab (categoría 1), así como también, a la mejor terapia de soporte. En pacientes con PS 2 se recomienda una terapia sistémica con un único agente o mejor terapia de soporte. Finalmente, en pacientes con PS 3, solo se recomienda mejor terapia de soporte.

En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la actualización de esta GPC describe de manera general que se realizó una búsqueda de literatura publicada entre el 18 de julio de 2015 y 25 de junio de 2016 utilizando el motor de búsqueda PubMed. La búsqueda se focalizó a ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de validación. Asimismo, menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN. Entre las limitaciones de la metodología, se encuentran la búsqueda en una única base de datos bibliográfica (PubMed), la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de un proceso de revisión externa. Cabe mencionar que gran parte de los miembros del panel elaborador de la guía, reportaron recibir honorarios por parte de empresa farmacéutica productora de cetuximab.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de cetuximab basándose en un ECA de fase III cuyos resultados serán discutidos más adelante (EXTREME, publicado por Vermorken et al., 2008).

[1] Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.
[2] Categoría 2A: en base a evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.
[3] Categoría 2B: en base a evidencia de nivel inferior, existe un consenso de NCCN de que la intervención es apropiada
[4] Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

Iglesias-Docampo et al. (2018). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol. 2018; 20(1): 75–83 (Iglesias Docampo et al., 2018)

Esta GPC tuvo como propósito la actualización de las recomendaciones basadas en evidencia de la guía de 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, por parte de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrente, mencionan que un equipo multidisciplinario evaluará la posibilidad de cirugía de rescate (tumores operables) o reirradiación con o sin quimioterapia/cetuximab. En presencia de enfermedad oligometastásica, el tratamiento con intención curativa también debe discutirse. Una vez que se descarta esta opción, el tratamiento de elección es la quimioterapia paliativa.

Como primera línea de tratamiento, dentro del grupo de pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, se incluyen los siguientes subgrupos: a) paciente con un estado funcional de 0/1, la primera opción es la combinación de cisplatino, 5 fluorouracilo y cetuximab (protocolo EXTREME). Si el paciente no es médicamente apto para recibir cisplatino, el uso de carboplatino puede ser una opción. La administración de cetuximab debe mantenerse hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable; b) si el paciente no puede ser tratado con platino (enfermedad concomitante, tratamiento previo, etc.) o pacientes con estado funcional 2, el tratamiento de elección es la mejor terapia de soporte para los síntomas. En estos pacientes se debe considerar la combinación de placlitaxel más cetuximab; c) el tratamiento de elección para pacientes con estado funcional 3/4 es la mejor terapia de soporte para los síntomas.

Asimismo, en pacientes que han recibido quimioterapia para enfermedad locorregional, se incluyen los siguientes subgrupos: a) pacientes con enfermedad progresiva más de seis meses después del tratamiento locorregional pueden tratarse como pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, b) pacientes con enfermedad progresiva dentro de los seis meses posteriores a la última dosis de cisplatino no deben recibir cisplatino o carboplatino. Se puede considerar la combinación de placlitaxel más cetuximab o una terapia de segunda línea.

Cabe precisar que, para ninguna de las recomendaciones anteriores la guía proporciona un nivel de evidencia o gradación.

Según los criterios de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, esta GPC no proporciona suficiente información que permita conocer el rigor de la metodología empleada en la formulación de las recomendaciones y la aplicación de un riesgo beneficio. En la página web de las guías clínicas de SEOM[5], se indica que la sociedad edita anualmente guías clínicas que se publican en la revista *Clinical & Translational Oncology*. En relación a la guía de tumores de cabeza y cuello, se menciona que las

[5] https://www.seom.org/es/publicaciones/guias-clinicas/105418-guias-clinicas-seom

recomendaciones son el resultado de un consenso de diez oncólogos del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (http://www.ttccgrupo.org/) y SEOM, y los niveles y calidad de evidencia de evidencia, y grados de recomendación se dieron siguiendo los de la *Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines*. La versión final de la guía fue revisado y aprobado por todos los autores, lo cuales declaran no tener ningún conflicto de interés.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de cetuximab basándose en un ECA de fase III cuyos resultados serán discutidos más adelante (EXTREME, publicado por Vermorken et al., 2008).

Grégoire et al. (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v184-v186 (Gregoire, Lefebvre, Licitra, & Felip, 2010)

Para el caso de pacientes con recurrencia local, regional o metastásica, se menciona que, en casos de recurrencia local, la cirugía (si es operable) o la reirradiación puede ser considerada. Sin embargo, para la mayoría de pacientes la quimioterapia paliativa es la opción estándar. La opción de primera línea debería incluir la combinación de cetuximab con cisplatino o carboplatino más 5-fluorouracilo, mostrando un aumento en la sobrevida que solo quimioterapia (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A, según la ASCO). Asimismo, en pacientes en los cuáles se asume que la tolerabilidad a la poliquimioterapia será baja, se debe usar monoquimioterapia.

Según los criterios de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, esta GPC no proporciona suficiente información que permita conocer el rigor de la metodología empleada en la formulación de las recomendaciones, y la aplicación de un riesgo beneficio. Asimismo, se debe considerar el potencial conflicto de interés declarado por los miembros del grupo de trabajo de la GPC.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación a favor del uso de cetuximab basándose en el estudio EXTREME (Vermorken et al., 2008).

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú (2013) Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello (Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2013)

Es una guía sobre carcinoma de cabeza y cuello, elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú. Los niveles de evidencia de la guía consideran tres

niveles (Nivel I[6], Nivel II[7], y Nivel III[8]), sin embargo, no se especifica cuál es el "nivel de evidencia" de cada una de las recomendaciones establecidas en la guía. Dentro de la autoría de la guía, solo se indica al Departamento de Oncología Médica, y que fue revisada y validada por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos.

Dentro de las recomendaciones para el cáncer recurrente, irresecable o metastásico (incurable) de cabeza y cuello (no nasofaríngeo), la guía considera dentro de las terapias combinadas el uso de cisplatino 100 mg/m^2 IV o 5 AUC, más 5-FU 1000 mg/m^2/días 1 al 4; más cetuximab 400 mg/m^2 EV (dosis inicial), seguidos por 250 mg/m^2 una vez por semana, y se debe repetir el ciclo cada tres semanas por máximo seis ciclos.

En relación con el rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que esta guía tiene diversas limitaciones metodológicas, tales como: la ausencia de una descripción sobre la metodología de búsqueda de evidencia, criterios de selección, métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo y calidad de los estudios, participación de profesionales con experticia en búsqueda de evidencia, y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Al mismo tiempo, no se describe quiénes fueron los profesionales que participaron en la elaboración de la guía y si tenían algún conflicto de interés. Finalmente, se debe precisar que, algunas recomendaciones tienen especificado entre paréntesis una codificación de categorías, sin haberse indicado dentro de la guía a que clasificación pertenecería.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo; sin embargo, no se referencia la evidencia en la que se basa para formular la recomendación del esquema terapéutico.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance [TA473] (National Institute for Health and Care Excellence, 2017)

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino es recomendado como una opción para el tratamiento del cáncer recurrente o metastásico de la cabeza y cuello en adultos, bajo el cumplimiento de las siguientes condiciones: a) si el cáncer inició

[6] Nivel I: evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
[7] Nivel II: evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización; obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación; obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
[8] Nivel III: opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

en la cavidad oral, y b) la compañía fabricante de cetuximab aplica el descuento al precio del medicamento previamente acordado (esquema de acceso del paciente).

Dentro de la discusión del panel elaborador de la evaluación, se menciona la existencia de cierta incertidumbre acerca de la evidencia de eficacia clínica para cetuximab en el cáncer de cavidad oral, particularmente debido al pequeño tamaño de subgrupo en el estudio EXTREME, así como de la modesta prolongación en la sobrevida, pero el incremento en la tasa de respuesta que es particularmente importante teniendo en consideración que los CCyC cursan con obstrucción e vía aérea y el tracto digestivo superior, lo cual interfiere con funciones básicas como respirar, deglutir y hablar.

La evidencia considerada en la ETS corresponde al estudio EXTREME (ECA fase III) realizado por la compañía fabricante y comercializadora de cetuximab. Cabe indicar que este estudio se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar.

Los detalles de la elaboración y metodología de la evaluación elaborada por NICE, se encuentran disponibles en su página web[9]. Entre las limitaciones, se encuentran los potenciales conflictos de interés de los miembros del panel elaborador de la guía.

La recomendación del NICE incluye a una subpoblación de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, específicamente a aquella con un cáncer cuyo sitio de inicio fue la cavidad oral, siempre y cuando se cumplan las condiciones del acuerdo pactado de reducción de precios con el fabricante.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Vermorken et al. (2008). Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med, 359(11), 1116-1127 (Vermorken et al., 2008)

Este es el único ensayo clínico identificado de fase III, aleatorizado, controlado, multicéntrico y de etiqueta abierta (EXTREME) en el cual se evaluó el uso de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo en pacientes de 18 años a más con confirmación histológica o citológica de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Otros criterios de inclusión incluyeron la inelegibilidad para terapia local; al menos una lesión bidimensionalmente medible por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN); una escala de rendimiento Karnofsky de 70 o más (escala de 0 al 100, los puntajes más altos indican mejor capacidad de realizar actividades cotidianas); adecuada función hematológica, renal y hepática; y tejido tumoral que estaba disponible para evaluación de la expresión del receptor del EGFR. Se consideraron como criterios de exclusión a la cirugía o irradiación dentro de las cuatro semanas previas, quimioterapia previa (excepto para enfermedad

[9] https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance.

localmente avanzada) hasta seis meses antes del ingreso al estudio, carcinoma nasofaríngeo, y otras terapias concomitantes contra el cáncer.

Los participantes fueron aleatorizaron 1:1 para recibir agentes de platino (cisplatino o carboplatino) más fluorouracilo solo (grupo de quimioterapia) o en combinación con cetuximab (grupo cetuximab), y se estratificó según si recibió o no quimioterapia previa y la escala de Karnofsky (ya sea < 80 o ≥ 80).

Se consideró dentro de los desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen a la sobrevida global como desenlace primario y a la sobrevida libre de progresión (el tiempo desde la aleatorización hasta la primera confirmación radiológica de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa dentro de los 60 días posteriores a la última evaluación o aleatorización) y la seguridad, como desenlaces secundarios.

Los pacientes recibieron cisplatino (dosis de 100 mg por m^2 de superficie corporal en una infusión intravenosa de una hora en el primer día) o carboplatino 5 AUC, en una hora de infusión intravenosa en el primer día), y una infusión de fluorouracilo (en una dosis de 1000 mg por m^2 por día por cuatro días) cada tres semanas. El uso de cisplatino o carboplatino fue a discreción del investigador. Cetuximab fue administrado en una dosis inicial de 400 mg por m^2 de superficie corporal dado en dos horas de infusión intravenosa, seguida por una dosis semanal de 250 mg por m^2 en una infusión endovenosa de una hora. Los pacientes recibieron un máximo de seis ciclos de quimioterapia. Aquellos con efectos tóxicos inaceptables a uno de los fármacos del estudio recibieron solo los fármacos tolerados hasta la progresión de la enfermedad. Después de un máximo de seis ciclos de quimioterapia, los pacientes en el grupo cetuximab que tenían la enfermedad estable recibieron monoterapia con cetuximab hasta que la enfermedad progresó o hubo efectos tóxicos inaceptables, mientras que los pacientes en el grupo solo con quimioterapia permanecieron sin tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

Las respuestas tumorales se evaluaron mediante TC o RMN al inicio y a intervalos de seis semanas después del inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La obtención de imágenes dentro de las cuatro semanas posteriores al tamizaje fue aceptable, y las imágenes se pudieron realizar siempre que se sospechara progresión de la enfermedad. Los criterios modificados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se utilizaron para determinar la respuesta tumoral y la progresión de la enfermedad. Se controlaron semanalmente los medicamentos concomitantes y los eventos adversos a lo largo del estudio en el grupo de cetuximab y al comienzo de cada ciclo en el grupo de quimioterapia sola.

El estudio asumió una mediana de sobrevida de siete meses en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica y un incremento cercano al 36 % de dicha mediana con la adición de cetuximab a la quimioterapia platino-fluorouracilo. Así, se obtuvo que el análisis basado en 340 eventos proporcionaría una potencia del 80 % para detectar una diferencia a dos colas con un nivel de significancia del 5 %. Además, se consideró una

duración total estimada del estudio de 34 meses (asumiendo un 5 % de pérdidas durante el seguimiento). El punto de corte de datos para el estudio fue el 12 de marzo de 2007.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y se realizaron análisis de eficacia en la población por intención de tratar. Para ajustar las comparaciones múltiples, se especificó un orden jerárquico de los puntos finales para la eficacia (tiempo de sobrevida global, tiempo de sobrevida libre de progresión, mejor respuesta global, control de la enfermedad, tiempo hasta el fracaso del tratamiento y duración de la respuesta). La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron alguna dosis de cualquier medicamento del estudio y fueron monitoreados por una junta independiente de monitoreo de seguridad. Los análisis adicionales, como los análisis de subgrupos, fueron exploratorios y se menciona en el artículo que fueron establecidos como parte del protocolo.

Las variables de tiempo hasta que ocurra un evento se compararon mediante el uso de una prueba log-rank estratificada con los estratos utilizados para la aleatorización (si recibió o no quimioterapia previa y la escala de Karnofsky) y se empleó el método de regresión de Cox, estratificado según las categorías de aleatorización para estimar la razón de riesgo instantáneo (HR, sigla del inglés *Hazard Ratios*). El modelo incluyó además una variable de interacción para el estado del subgrupo y el efecto del tratamiento. Todas las estimaciones fueron a dos colas con un nivel alfa del 5 %. Además, se realizó un análisis multivariado del tiempo de sobrevida global mediante un modelo de regresión de Cox con selección de variables de tipo *stepwise* para identificar variables relevantes para el pronóstico.

Es de resalta que, los análisis estadísticos fueron realizados por la compañía farmacéutica productora de cetuximab, y el primer autor escribió el artículo con la ayuda de un redactor médico independiente financiado por el fabricante de la tecnología evaluada, que fue revisado por todos los coautores y el patrocinador.

Resultados en la sobrevida global:

Se obtuvo una mediana de sobrevida global de 10.1 meses (IC 95 %: 8.6-11.2) en el grupo cetuximab, y de 7.4 meses (IC 95 %: 6.4-8.3) en el grupo de quimioterapia (HR para muerte: 0.80; IC 95 %: 0.64-0.99; p=0.04). La mediana de seguimiento fue de 19.1 meses en el grupo de cetuximab y 18.2 meses en el grupo de quimioterapia sola. Entre los pacientes sobrevivientes al momento del análisis, el seguimiento mínimo fue de 12.9 meses y el seguimiento máximo fue de 260 meses. Dieciséis pacientes (4 %) retiraron el consentimiento o se perdieron durante el seguimiento.

El análisis multivariado preplanificado identificó el puntaje de Karnofsky como el de mayor relevancia pronóstica para el tiempo de sobrevida global. Un puntaje Karnofsky de 80 o más redujo el riesgo de muerte en un 49 % en comparación con una puntuación de Karnofsky de menos de 80 (HR: 0.51; IC 95 %: 0.37-0.69; p<0.001). No hubo diferencias significativas en la sobrevida entre pacientes con enfermedad metastásica, o recurrente y metastásica, y aquellos con enfermedad locorregional recurrente (p=0.06). El análisis

por subgrupos para la sobrevida global mostró que un tumor en el sitio primario de la cavidad oral y el régimen con cisplatino tuvieron los menores HR (0.42, IC 95 %: 0.26-0.67; y 0.69, IC 95 %: 0.53-0.91; respectivamente).

Resultados en la sobrevida libre de progresión:

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5.6 meses en el grupo de cetuximab y 3.3 meses en el grupo de quimioterapia (HR para progresión: 0.54; IC 95 %: 0.43-0.67; p<0.001).

El análisis por subgrupos para la sobrevida libre de progresión, un tumor en el sitio primario de la cavidad oral y un puntaje de Karnofsky menor de 80 obtuvieron los menores HR (0.34, IC 95 %: 0.21-0.55; y 0.39, IC 95 %: 0.20-0.79; respectivamente).

Resultados en seguridad:

Los eventos adversos de grado 3 o 4 se reportaron en el 82 % de tratados con cetuximab comparado con el 76 % que recibieron quimioterapia. Asimismo, los eventos grado 4 se presentaron en el 31 % de pacientes que recibieron cetuximab y en 31 % de tratados con quimioterapia.

Del total de eventos adversos con diferencias significativas entre los grupos de tratamiento se presentaron: reacciones cutáneas (9 % de eventos grado 3 o 4, y 0 % de eventos grado 4), anorexia (5 % de eventos grado 3 o 4, y 1 % de eventos grado 4), hipomagnesemia (5 % de eventos grado 3 o 4, y 4 % de eventos grado 4), y sepsis incluyendo el shock séptico (4 % de eventos grado 3 o 4, y 3 % de eventos grado 4) en el grupo tratado con cetuximab; y, reacciones cutáneas (< 1 % de eventos grado 3 o 4, y 0 % de eventos grado 4), anorexia (1 % de eventos grado 3 o 4, y < 1 % de eventos grado 4), hipomagnesemia (1 % de eventos grado 3 o 4, y < 1 % de eventos grado 4), y sepsis incluyendo el shock séptico (< 1 % de eventos grado 3 o 4, y < 1 % de eventos grado 4) en el grupo tratado con quimioterapia.

Los eventos adversos grado 3 o 4 de tipo cardiaco, se presentaron en 16 pacientes tratados con cetuximab comparado con nueve pacientes del grupo quimioterapia. Se categorizaron a los eventos cardíacos bajo la inclusión de cinco condiciones: paro cardiaco, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia o infarto, y muerte súbita. Los principales eventos grado 3 o 4 para pacientes que recibieron cetuximab y solo quimioterapia fueron insuficiencia cardíaca congestiva (cuatro pacientes y un paciente, respectivamente), infarto e isquemia (siete pacientes y dos pacientes, respectivamente) y muerte súbita (tres pacientes y un paciente, respectivamente).

Resultados en la calidad de vida:

Los resultados de calidad de vida del EXTREME fueron publicados por Mesía el at., (2010), los cuales se describen en el artículo que se describe a continuación.

Mesía et al. (2010). 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; 21(10): 1967-1973. (Mesia et al., 2010)

Mesía et al., en el año 2010 evaluaron los resultados de la calidad de vida medidos en el estudio EXTREME en pacientes con carcinoma epidermoide recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello. Se aplicaron el Cuestionario Básico de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer" (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) y el cuestionario de calidad de vida del módulo de cabeza y cuello (QLQ-H&N35, por sus siglas en inglés).

El QLQ-C30 mide cinco dimensiones funcionales (física, de rol, emocional, cognitiva, y social), tres síntomas (fatiga, dolor y náusea/vómito), una que evalúa el estado de salud global/calidad de vida, y también seis ítems individuales (disnea, alteración del sueño, pérdida de apetito, constipación, diarrea, y dificultades financieras). El (QLQ-H&N35) es un módulo específico de cáncer de cabeza y cuello con 35 preguntas y comprende siete escalas de síntomas multi-ítems: dolor, problemas para deglutir, sensación, habla, alimentación social, contacto social, y reducción de la sexualidad y 11 escalas de síntomas de un solo ítem: problemas dentales, apertura de la boca, boca seca, saliva pegajosa, tos, malestar, necesidad de analgésicos, suplementos nutricionales, uso de una sonda de alimentación, pérdida de peso y aumento de peso.

Los pacientes fueron programados para completar los cuestionarios durante el tamizaje o en la línea base del estudio, el día uno del ciclo tres de tratamiento, en la primera evaluación de seis semanas después de la finalización de la quimioterapia, a los seis y 12 meses después de la aleatorización, y en la evaluación final del tumor. Solo los cuestionarios con fecha de evaluación y completados dentro de la fecha de corte y antes de la terapia antitumoral adicional se consideraron evaluables. Solo se analizó un cuestionario por paciente por ventana de tiempo. Si un paciente completó cuestionarios múltiples dentro de un intervalo de tiempo, se analizó el que se completó más cerca de la evaluación programada.

Se evaluó un total de 361 pacientes con los test (con un aproximado de 80 % que llenaron al menos un test). Debido a que pocos participantes fueron evaluados en la primera evaluación de seis semanas después de la finalización de la quimioterapia y a los 12 meses después de la aleatorización, solo se reportaron resultados de la línea base, al inicio del ciclo tres y a los seis meses. Respecto al llenado de las encuestas, 91 pacientes completaron el cuestionario QLQ-C30 (152 recibieron platino-fluorouracilo más cetuximab y 139 que recibieron solo platino-fluorouracilo) y 289 el QLQ-H&N35 (152 y 137 pacientes, respectivamente). De los 812 cuestionarios QLQ-C30 y 799 QLQ-H&N35 completados, aproximadamente un 60 % fueron evaluables. Las tasas de cumplimiento para ambos cuestionarios fueron ≤ 55 % en ambos grupos de tratamiento en todas las evaluaciones posteriores a la línea de base.

Sobre la evaluación con el cuestionario QLQ-C30, en la evaluación de seis meses, la diferencia en medias de mínimos cuadrados fue de 12.81 puntos (p=0.0399) siendo significativamente mayor en el grupo cetuximab comparado con el grupo de quimioterapia. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa cuando los

puntajes se ajustaron para la línea de base (7.22 puntos, p=0.2842). En el ciclo 3, las diferencias en las medias de los mínimos cuadrados para la escala de funcionamiento físico y las tres escalas de síntomas de múltiples ítems (fatiga, náuseas/vómitos y dolor) fueron significativamente favorables al grupo cetuximab. Sin embargo, la significación estadística no se mantuvo cuando los puntajes se ajustaron para el valor de la línea base. Los puntajes de medias más bajos obtenidos posterior a la línea base para el estado de salud global/calidad de vida y las cinco escalas funcionales no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. La mejor puntuación media después de la línea base favoreció sistemáticamente al grupo cetuximab, aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística. Para el cuestionario QLQ-H&N35, en el ciclo tres, las diferencias de medias de los mínimos cuadrados entre los grupos en cuatro de las siete escalas de síntomas de varios ítems: dolor (−11.89; IC 95 %: −19.79 a −3.99), problemas con la deglución (−14.12; IC 95 %: −23.54 a −4.71), problemas del habla (−11.96; IC 95 %: −21.16 a −2.76) y problemas de alimentación social (−10.58; IC 95 %: −20.60 a −0.57) fueron significativamente a favor del grupo cetuximab. Estas diferencias se mantuvieron significativas después de ajustar por la diferencia en la línea base dolor (-11.91; IC 95 %: -20.70 a -3.11), problemas con la deglución (-14.44; IC 95 %: −24.03 a −4.84), problemas del habla (−14.07; IC 95 %: −23.25 a −4.89) y problemas de alimentación social (−11.86; IC 95 %: −21.67 a −2.04). No hubo diferencia en los multi-items de sensación, contacto social y sexualidad.

Los pacientes con una puntuación más alta en el estado de salud global/calidad de vida en la línea base tenían un riesgo de muerte menor que aquellos con un puntaje más bajo al inicio (HR: 1.87; IC 95 %: 1.38-2.53; p<0.0001) indistinto del grupo asignado. En el análisis multivariado, los factores basales significativamente asociados con una peor supervivencia fueron KPS <80 (HR: 1.98: IC 95 %: 1.28-3.04; p=0.0019), histología pobremente diferenciada (HR: 1.61; IC 95 %: 1.01-2.56; p=0.0432) y un estado de salud global deficiente (HR: 1.58; IC 95 %: 1.05-2.39; p=0.0287).

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto al uso de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. En tal sentido, se identificaron cuatro GPC, una ETS, y un ECA fase III publicado por Vermorken et al., 2008, que incluyeron a la población de pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen.

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio EXTREME (Vermorken et al., 2008) que evaluó la eficacia y seguridad de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

En relación a las GPC, las cuatro guías identificadas (NCCN, SEOM, EHNS-ESMO-ESTRO, e INEN), recomiendan el uso de cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello recurrente o metastásico irresecable. Todas estas guías brindan la recomendación basadas en el estudio EXTREME, el cual es considerado dentro de las guías como de alta calidad y la recomendación es considerada como fuerte, por la mayoría de GPC.

Con respecto a la ETS realizada por NICE, esta recomienda a cetuximab basándose en los resultados del EXTREME, como una alternativa de tratamiento para una subpoblación específica de pacientes de la pregunta PICO de este dictamen, aquellos cuyo CCyC inició en cavidad oral. Además, considera su uso bajo la condición de que se mantenga un acuerdo de precios con la finalidad de reducir el costo del tratamiento y así mejorar su costo-efectividad para el sistema de salud.

El estudio EXTREME es una ECA, multicéntrico, y etiqueta abierta de fase III, que evaluó dentro de los desenlaces de interés a la sobrevida global (SG) como desenlace principal de la presente pregunta PICO, y a la sobrevida libre de progresión (SLP), calidad de vida y seguridad como parte de los desenlaces secundarios. Los resultados de estos desenlaces fueron publicados Vermorken et al., con excepción de los resultados de calidad de vida, los cuales fueron publicados por separado y son descritos a detalle en el artículo de Mesía et al., en 2010. Los resultados de eficacia del estudio obtuvieron una mediana en la SG de 10.1 meses (IC 95 %: 8.6-11.2) en el grupo cetuximab y 7.4 meses (IC 95 %: 6.4-8.3) en el grupo de quimioterapia. Asimismo, se observa una disminución del 20 % en el riesgo instantáneo de muerte para el grupo de cetuximab en comparación con el grupo de quimioterapia (HR: 0.80; IC 95 %: 0.64-0.99; $p<0.04$). Además, se obtuvo una mediana en la SLP de 5.6 meses en el grupo cetuximab y 3.3 meses en el grupo de quimioterapia con un HR de 0.54 (IC 95 %: 0.43-0.67; $p<0.001$).

La evaluación de las diferencias halladas en el estudio EXTREME debe tomar en cuenta que para un desenlace de importancia clínica como es la SG, se obtuvo una diferencia

modesta de 2.6 meses con un intervalo de confianza para el riesgo de muerte muy cercano al uno (IC 95 %: 0.64-0.99) considerado como límite de no diferencia y un valor p de 0.04 que es marginal al límite habitual de 0.05; asimismo, se suma un incremento estadísticamente significativo de eventos adversos de grado 3 o 4 por reacciones en piel y sepsis, y un mayor número eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto, isquemia y muerte súbita) en el grupo de pacientes tratados con cetuximab. Además, si bien se obtienen resultados significativos para la sobrevida libre de progresión (SLP), este desenlace es valorado como de menor relevancia clínica por el potencial riesgo de incluir sesgos al ser dependientes de la interpretación de imágenes radiológicas de los evaluadores que pueden conocer los tratamientos asignados a los pacientes. Se suma a esto, las características propias de un ensayo de etiqueta abierta en donde tanto pacientes como investigadores conocen el tratamiento asignado a los participantes que genera un alto riesgo de sesgo.

Otra limitante, no menos importante, es la falta de ajuste de la inflación del error tipo I (error tipo alfa o falso positivo) según métodos validados y acordes al número de múltiples desenlaces realizados en el estudio EXTREME, que debieron ser descritos, tanto en el protocolo registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00122460) como en la publicación de Vermorken et al., (Moyé, 2003). La falta de un ajuste óptimo de la significancia estadística por métodos validados, tal como, lo plantean las principales agencias de autorización de medicamentos (European Medicines Agency (EMA), 2016; U. S. Food Drug Administration (FDA), 2017) tendría como consecuencia una dificultad para interpretar la consistencia de los resultados del EXTREME, con ello, si se tiene en cuenta los seis desenlaces evaluados, y si se aplicara el método de ajuste de Bonferroni, el valor del alfa ajustado por las múltiples comparaciones sería de 0.008 (0.05/6). Por lo tanto, si se ajustara el alfa, los resultados dejarían de ser estadísticamente significativos.

En la última década se han desarrollado diversos medicamentos inmunoterapéuticos contra el cáncer, y algunos sistemas de salud de países en vías de desarrollo han considerado incluirlas, a pesar de que carecen de poder de negociación y de sistemas que permitan determinar si son costo-efectivas (Sullivan, Pramesh, & Booth, 2017). Lo anterior conlleva a un escenario en donde existe una subutilización crónica de intervenciones con costo-efectividad demostrada, y un uso creciente de intervenciones de alto costo que no proporcionan ningún beneficio significativo (Sullivan et al., 2017). Un nuevo tratamiento oncológico debe permitirle al paciente vivir más tiempo y mejor, sin embargo, un estudio acerca de las aprobaciones de la EMA reporta que los medicamentos oncológicos aprobados entre 2009 y 2013 lograron incrementar la SG en el 35 % de las indicaciones con una magnitud del beneficio en un rango de 1.0 a 5.8 meses (mediana 2.7 meses), y mejoría en la calidad de vida en un 10 % de las indicaciones; es decir, la mayoría de drogas al inicio de su comercialización carecen de evidencia de beneficio en la SG y calidad de vida, mostrando solo beneficios marginales aquellas que logran incrementar la SG (Davis et al., 2017). De la misma manera, otro estudio encontró que las GPC de la NCCN brindan recomendaciones que van más allá de las indicaciones aprobadas por la FDA, justificando la cobertura de medicamentos

oncológicos de alto costo y sin un adecuado perfil de seguridad basados en evidencia de baja calidad (Wagner et al., 2018). Así, los resultados del EXTREME en el que se basan la mayoría de recomendaciones de las GPC, reportan una mejora en la SG de 2.7 meses en la mediana de sobrevida global que recaería en un beneficio modesto para una tecnología con elevado costo para los subsistemas de salud peruanos.

En lo que respecta al perfil de seguridad, el estudio EXTREME, tal como se discute previamente, mostró un mayor porcentaje de eventos adversos en el grupo de cetuximab en comparación a quimioterapia sola. Entre estos se incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, infarto e isquemia, y muerte súbita. Así, en los EE. UU. la FDA incluyó dentro de la etiqueta de cetuximab un recuadro de advertencia de que se originaron reacciones graves a la infusión, algunas fatales, en aproximadamente el 3 % de los pacientes, y la presencia de paro cardiopulmonar y/o muerte súbita en el 3 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados con cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluorouracilo. Asimismo, se recomienda el control de los electrolitos séricos, incluidos el magnesio sérico, el potasio y el calcio, durante y después de la administración de cetuximab.

Se debe tener en cuenta que los comparadores terapéuticos que responden a la pregunta PICO del presente dictamen, tienen a la quimioterapia de base, la cual ha sido el estándar de primera línea y se conoce que dentro de su perfil de seguridad produce principalmente: anemia, neutropenia y la reducción de la estirpe mieloide. Estos eventos adversos también se presentaron cuando se asoció cetuximab a la quimioterapia, sin ser estadísticamente significativos entre ambos grupos. De igual modo, en pacientes tratados con cetuximab más quimioterapia, se han presentado eventos adversos de diversa índole, tales como, reacciones cutáneas, hipomagnesemia, sepsis y cardiacos.

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, publicados en el artículo de Mesía et al., la adición de cetuximab a la quimioterapia no afectó negativamente la calidad de vida. Así, a los seis meses de tratamiento, la evaluación global del estado de salud/calidad de vida medida con el instrumento QLQ-C30 no encontró diferencias estadísticas significativas en las puntuaciones cuando se ajustaron con la línea de base (7.2 puntos; p=0.2842). Por su parte, los resultados del QLQ-H&N35 a los seis meses tampoco fueron significativos para cada síntoma de la escala en el puntaje promedio entre ambos grupos. De esta manera, cetuximab no demuestra un beneficio clínico neto a su favor, más aún cuando obtener un beneficio en la calidad de vida es relevante para ponderar la eficacia frente a los eventos adversos derivados de un tratamiento oncológico (Ferriols Lisart, Ferriols Lisart, Alós Alminana, & Magraner Gil, 1995).

Así, con un único estudio publicado que responde a la pregunta PICO junto con sus limitaciones metodológicas, se hace difícil estimar con certeza un balance de riesgo-beneficio acerca del uso de cetuximab. Para ello, la realización de evaluaciones económicas en el contexto de EsSalud podría ayudar a definir el perfil de costo-efectividad del uso de nuevas tecnologías como cetuximab.

En resumen, se observa que, si bien las GPC más actuales recomiendan el uso de cetuximab en pacientes adultos con CCyC recurrente o metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo, todas las recomendaciones se basan en evidencia proveniente del estudio EXTREME, el cual obtuvo una diferencia modesta en la mediana de la SG, un intervalo de confianza muy cercano al límite de la no significancia para el riesgo de muerte, y un incremento de eventos adversos cardiacos. Por lo tanto, la evidencia que respalda el uso cetuximab tiene sus limitaciones y no ha demostrado beneficios clínicos netos considerables en la SG ni en calidad de vida, que, sumado a su perfil de seguridad y su alto costo, sería una tecnología sanitaria sin un claro balance de riesgo-beneficio que no mostraría ventajas clínicas significativas relevantes frente a los agentes quimioterápicos ampliamente usados para los pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO del presente dictamen.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

- A la fecha, la única evidencia acerca del uso de cetuximab en el grupo de pacientes previamente descritos, proviene de los resultados del estudio EXTREME publicado por Vermoken et al., el 2008. Así, las cuatro GPC y una ETS incluidas basan sus recomendaciones en los resultados de este estudio.

- El estudio EXTREME es de fase III, aleatorizado, y de etiqueta abierta, que comparó el uso de cetuximab junto con quimioterapia (a base de platino y fluorouracilo) versus quimioterapia a base de la misma combinación. En este estudio se encontró una disminución en el riesgo de muerte en el grupo cetuximab (HR para muerte: 0.80; IC 95 % 0.64-0.99; p=0.04) y una reducción del riesgo de progresión en pacientes tratados con cetuximab (HR para progresión: 0.54; IC 95 %: 0.43-0.67; p<0.001). Se debe tener en cuenta que el estudio presenta limitaciones importantes, por lo que se debe interpretar con precaución sus resultados.

- Así, dentro de las principales limitaciones están la falta de claridad en la estimación de los ajustes de la significancia estadística, el reporte de resultados con intervalos de confianza al 95 %, un intervalo de confianza muy cercano al uno (como límite de no diferencia) para el riesgo de muerte y un valor p que es marginal al límite habitual de 0.05. A todo lo anterior se suma, que al ser el estudio EXTREME de etiqueta abierta existiría un alto riesgo de sesgo por el conocimiento de los tratamientos asignados a los participantes.

- Respecto a la seguridad del uso de cetuximab; si bien el estudio EXTREME mostró una mayor proporción de eventos adversos en piel, equilibrio del magnesio y sepsis en el grupo de pacientes que recibieron cetuximab más quimioterapia; los eventos cardiacos adversos agrupados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a pesar que se presentaron un mayor número de eventos por insuficiencia cardiaca congestiva, infarto e isquemia, y muerte súbita en el grupo de pacientes tratados con cetuximab. Adicionalmente a lo reportado por el estudio EXTREME, la FDA incluyó una advertencia que informa del riesgo de reacciones graves a la infusión y de paro cardiopulmonar y/o muerte súbita en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados con cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluorouracilo.

- Considerando los resultados en la SG y SLP del EXTREME, es de esperarse que la reducción en la progresión de la enfermedad impacte sobre la calidad de vida global que refleje el beneficio clínico versus los eventos adversos derivados del

tratamiento. Por el contrario, los resultados de un estudio sobre calidad de vida derivado del EXTREME y publicados por Mesía et al., no obtuvieron un beneficio global adicional a favor de cetuximab.

- Por último, es de notar que el NICE condiciona la cobertura de cetuximab, siempre y cuando, sea únicamente para el tratamiento del cáncer de cavidad oral (excluye otras localizaciones) y se aplique un descuento (cuyo valor es confidencial) en el precio del producto por parte de la compañía farmacéutica fabricante que permita mejorar el perfil de costo-efectividad de cetuximab para el sistema de salud. Teniendo en cuenta este condicionamiento para la cobertura en un país de altos ingresos y por una institución referente en evaluación de tecnologías sanitarias, sería relevante la identificación de los costos directos derivados del uso de la tecnología en el contexto local que permita establecer si el tratamiento con cetuximab es costo-efectivo dentro del ámbito de EsSalud.

- Por lo tanto, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico neto de cetuximab sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como, la sobrevida global, calidad de vida o seguridad. Siendo así, la falta de certeza de un beneficio adicional de cetuximab frente a los agentes quimioterapéuticos tradicionales que se encuentran actualmente incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud, no justificaría su uso.

- Por lo expuesto, y dada la incertidumbre respecto a su beneficio clínico y adecuado perfil de seguridad, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI 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.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cripps, C., Winquist, E., Devries, M. C., Stys-Norman, D., & Gilbert, R. (2010). Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. Curr Oncol, 17(3), 37-48.

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ, 359. doi:10.1136/bmj.j4530.

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). (2008). Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-09_CETUXIMAB_CA.pdf

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). (2018a). Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=945*3&total=1*1&con=100*mg/20*mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=ERBITUX*100*mg/20*mL*Inyectable

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). (2018b). Registro Sanitario para Productos Farmacéuticos: Erbitux 100mg/20mL. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00609%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). (2018c). Registro Sanitario para Productos Farmacéuticos: Erbitux 500mg/100mL. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00499%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=

European Agency for the Evaluation of Medicinal. (2017). Erbitux: EPAR - Product Information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf

European Medicines Agency (EMA). (2016). Guideline on multiplicity issues in clinical trials. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224998.pdf

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., . . . Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013; Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/.

Ferriols Lisart, R., Ferriols Lisart, F., Alós Alminana, M., & Magraner Gil, J. (1995). Calidad de vida en oncología clínica. Farm Hosp, 19(6), 315-322.

Gregoire, V., Lefebvre, J. L., Licitra, L., & Felip, E. (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 21 Suppl 5, v184-186. doi:10.1093/annonc/mdq185

Iglesias Docampo, L. C., Arrazubi Arrula, V., Baste Rotllan, N., Carral Maseda, A., Cirauqui Cirauqui, B., Escobar, Y., . . . Cruz Hernandez, J. J. (2018). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol, 20(1), 75-83. doi:10.1007/s12094-017-1776-1

Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN). (2013). Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072017_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_CARCINOMA_DE_CABEZA_Y_CUELLO.pdf

Jones, C. W., Keil, L. G., Weaver, M. A., & Platts-Mills, T. F. (2014). Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis. Syst Rev, 3, 126. doi:10.1186/2046-4053-3-126

Mesia, R., Rivera, F., Kawecki, A., Rottey, S., Hitt, R., Kienzer, H., . . . Vermorken, J. B. (2010). 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, 21(10), 1967-1973. doi:10.1093/annonc/mdq077

National Comprehensive Cancer Network. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Head and Neck Cancers (Version 2.2017) Fort Washington (USA): NCCN. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck Technology appraisal guidance [TA473]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta473

Reeves, T. D., Hill, E. G., Armeson, K. E., & Gillespie, M. B. (2011). Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. Otolaryngol Head Neck Surg, 144(5), 676-684. doi:10.1177/0194599811399559

Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. BMC Med Inform Decis Mak, 7, 16. doi:10.1186/1472-6947-7-16

Sullivan, R., Pramesh, C. S., & Booth, C. M. (2017). Cancer patients need better care, not just more technology. Nature, 549(7672), 325-328. doi:10.1038/549325a

Tian, Y., Lin, J., Tian, Y., Zhang, G., Zeng, X., Zheng, R., . . . Yuan, Y. (2017). Efficacy and safety of anti-EGFR agents administered concurrently with standard therapies for patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. doi:10.1002/ijc.31157

U. S. Food Drug Administration (FDA). (2016). Erbitux® (cetuximab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125084s265lbl.pdf

U. S. Food Drug Administration (FDA). (2017). Multiple Endpoints in Clinical Trial. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm536750.pdf

Vermorken, J. B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., . . . Hitt, R. (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med, 359(11), 1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656

Vokes, E. E. (2016). Cáncer de cabeza y cuello. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education.

Wagner, J., Marquart, J., Ruby, J., Lammers, A., Mailankody, S., Kaestner, V., & Prasad, V. (2018). Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. BMJ, 360. doi:10.1136/bmj.k668

Walter, L., Vidaurre, T., Gilman, R. H., Poquioma, E., Olaechea, C., Gravitt, P. E., & Marks, M. A. (2014). Trends in head and neck cancers in Peru between 1987 and 2008: Experience from a large public cancer hospital in Lima. Head Neck, 36(5), 729-734. doi:10.1002/hed.23369

IX. ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	**PubMed** (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms"[tiab] OR "head and neck cancer"[tiab] OR HNSCC[tiab] OR "Head and neck squamous cell carcinoma"[tiab] OR ((head[tiab] OR neck[tiab]) AND (cancer[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab]))	302897
	#2	cetuximab[mesh] OR cetuximab[tiab] OR Erbitux[tiab] OR "IMC C225"[tiab] OR "MAb C225"[tiab] OR C225[tiab]	6159
	#3	Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	937777
	#4	Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]	409341
	#5	"Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti]	303085
	#6	Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	14809
	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1506610
	#8	#1 AND #2 AND #7	305

Base de datos	**MEDLINE vía OVID** **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	(exp "Head and Neck Neoplasms"/) OR (Head and Neck Neoplasms).mp OR (head and neck cancer).mp OR HNSCC.tw OR (Head and neck squamous cell carcinoma).tw OR ((head OR neck).tw AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma).tw)	300888
	#2	cetuximab.mp OR cetuximab.tw OR Erbitux.tw OR (IMC C225).tw OR (MAb C225).tw OR C225.tw	6149
	#3	Controlled Clinical Trial.pt OR clinical trial.pt OR Randomized controlled trial.pt OR Random:.ti OR Controlled Trial:.ti,ab,kw OR Control Trial:.ti,ab,kw	908430
	#4	Systematic.mp,pt OR Systematic Review.ti,ab OR Meta-Analysis.pt OR Meta-Analys:ti,ab OR Cochrane.tw OR MEDLINE.tw OR Metaanalysis.ti,ab OR Metanalysis.ti,ab	366901
	#5	guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw. OR recommendation.ti.	167276
	#6	technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw.	13374
	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1375271
	#8	#1 AND #2 AND #7	175

Base de datos	**EMBASE** **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	'Head and Neck Tumor'/exp OR 'Head and Neck Neoplasms':ti,ab OR 'head and neck cancer':ti,ab OR HNSCC:ti,ab OR 'Head and neck squamous cell carcinoma':ti,ab OR ((head:ti,ab OR neck:ti,ab) AND (cancer:ti,ab OR neoplasm:ti,ab OR carcinoma:ti,ab))	321995
	#2	cetuximab/exp OR cetuximab:ti,ab OR Erbitux:ti,ab OR 'IMC C225':ti,ab OR 'MAb C225':ti,ab OR C225:ti,ab	24401
	#3	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab OR random*:ti	1400893
	#4	'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'Medline'/exp OR 'Cochrane Library'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp	320421
	#5	'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	591701
	#6	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment':ti,ab OR 'technology appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab	19827

	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	2165963
	#8	#1 AND #2 AND #7	2070

Base de datos	**Web of Science** **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	TS=("Head and Neck Neoplasm*" OR "Head Neoplasm*" OR "Neck Neoplasm*" OR “Head and Neck Tumor*” OR “Head Tumor*” OR “Neck Tumor*” OR “head and neck cancer*” OR “head cancer*” OR “neck cancer*” OR HNSCC OR "Head and neck squamous cell carcinoma" OR ((head OR neck) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma)))	1664
	#2	TS=(cetuximab OR Erbitux OR 'IMC C225' OR 'MAb C225' OR C225)	224430
	#3	TS=(random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	1580607
	#4	TS=(Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	628913
	#7	TS=(guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	718017
	#8	TS=("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	7735
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5954845
	#10	#1 AND #2 AND #9	191

Base de datos	**Scopus** **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	INDEXTERMS ("Head and Neck Neoplasm*" OR "Head Neoplasm*" OR "Neck Neoplasm*" OR “Head and Neck Tumor*” OR “Head Tumor*” OR “Neck Tumor*” OR “head and neck cancer*” OR “head cancer*” OR “neck cancer*” OR HNSCC OR "Head and neck squamous cell carcinoma" OR ((head OR neck) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma))) OR TITLE-ABS-KEY ("Head and Neck Neoplasm*" OR "Head Neoplasm*" OR "Neck Neoplasm*" OR “Head and Neck Tumor*” OR “Head Tumor*” OR “Neck Tumor*” OR “head and neck cancer*” OR “head cancer*” OR “neck cancer*” OR HNSCC OR "Head and neck squamous cell carcinoma" OR ((head OR neck) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma)))	148660
	#2	INDEXTERMS (cetuximab OR Erbitux OR “IMC C225” OR “MAb C225” OR C225) OR TITLE-ABS-KEY (cetuximab OR Erbitux OR “IMC C225” OR “MAb C225” OR C225)	19649
	#3	TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	2057951
	#4	TITLE-ABS (Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	726601
	#7	TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	1070649
	#8	TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	10371
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6	4735498
	#10	#1 AND #2 AND #9	981

Base de datos	**Cochrane Library** (http://www.cochranelibrary.com/) **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	cetuximab or Erbitux	1354
	#2	Head and Neck Neoplasm or Head and Neck Tumor or head and neck cancer or HNSCC or Head and neck squamous cell carcinoma	6136
	#3	#1 AND #2	415

Base de datos	**Centre for Reviews and Dissemination-CRD** (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp) **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	cetuximab or Erbitux	120
	#2	head OR neck	2452
	#3	#1 AND #2	27

Base de datos	**TRIP** (https://www.tripdatabase.com/) **Fecha de búsqueda:** 30 de enero de 2018		**Resultado**
Estrategia	#1	cetuximab or Erbitux	2282
	#2	head OR neck	150422
	#3	#1 AND #2	219