



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 48-2022

CETUXIMAB

100 mg/20 mL Solución Inyectable
Endovenosa

TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE
CABEZA Y CUELLO, NO NASOFARÍNGEO, METASTÁSICO O EN
PRIMERA RECURRENCIA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos
para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional
Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSA. Cetuximab 100 mg/20 mL Solución inyectable endovenosa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, metastásico o en primera recurrencia. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 48-2022. Lima, Perú. Julio 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



**TABLA DE CONTENIDO**

I.	ANTECEDENTES	4
II.	DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
	a. PREGUNTA CLÍNICA	4
	b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
IV.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
	a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA	5
	b. CLASIFICACIÓN	6
	c. EPIDEMIOLOGÍA	6
	d. TRATAMIENTO ACTUAL	7
V.	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	8
	a. BREVE DESCRIPCIÓN	8
	b. MECANISMOS DE ACCIÓN	8
	c. FARMACODINAMIA	8
	d. INMUNOGENICIDAD	8
	e. DOSIS	9
VI.	RECOMENDACIONES DE USO DE CETUXIMAB	9
	a. SUMARIOS	9
	b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	10
VII.	EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	11
	a. REVISIONES SISTEMATICAS Y META-ANÁLISIS	11
	b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO	11
	c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	19
VIII.	EVIDENCIA EN SEGURIDAD	20
	a. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	20
	b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS	21
	c. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS	22
IX.	ESTATUS REGULATORIO	23
	a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS	23





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	23
X. COSTOS	23
a. ESTUDIOS FARMACOECÓNICOS	23
b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ	24
XI. RESUMEN	25
XII. CONCLUSIÓN	28

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Cetuximab 100 mg/20 mL Solución inyectable endovenosa a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo metastásico o en primera recurrencia. En la solicitud, el INEN reporta tener 10 casos al año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Cetuximab
Formulación propuesta para revisión:	100 mg/20 mL Solución inyectable endovenosa
Verificación de Registro Sanitario (RS)¹:	1 RS
Alternativas de PNUME²:	Cisplatino/carboplatino + 5-fluorouracilo

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, metastásico o en primera recurrencia, el tratamiento con cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo, seguido de cetuximab monodroga, es más eficaz, seguro y de menor costo en comparación con quimioterapia basada en platino y fluorouracilo?

P	Pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo metastásico o en primera recurrencia
I	Cetuximab más quimioterapia a base de platino fluorouracilo, seguido de cetuximab monodroga
C	Quimioterapia basada en platino y fluorouracilo
O	Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión y Calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

Los tipos de estudios a incluir en la presente revisión, se eligieron de acuerdo a la Pirámide jerárquica de evidencia científica propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes:

- Sumarios y guías de práctica clínica basada en evidencia con evaluación de su calidad.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados de fase III
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, casos y control, descriptivos)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de estudios de cohorte o casos y control

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Julio 2022.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Perú - 2018. Fecha de acceso: Julio 2022.

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5. doi:10.1136/ebmed-2016-110447



Fuentes de información:

Para la búsqueda sistemática de la evidencia científica se consultaron las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, Best Practice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: Se limitó a estudios publicados hasta Julio 2022.

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

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA

Se conoce bajo el nombre cáncer de cabeza y cuello (CCC) a los tumores malignos que se localizan en una gran variedad de subsitios que incluyen senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivares. Dentro de esta clasificación se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos.⁴

Los tumores malignos de cabeza y cuello pueden tener su origen en las células escamosas que recubren las superficies de la mucosa de la cabeza y el cuello, en estos casos se les conoce con el nombre de carcinomas de células escamosas de la cabeza y el cuello y son mucho más comunes que los que tienen su origen en las glándulas salivales, los senos o los músculos o los nervios de la cabeza y el cuello.⁵

Los carcinomas de células escamosas representan más del 90%, siendo de comportamiento agresivo, incluso comprometiendo órganos y tejidos en etapas posteriores al tratamiento. En relación al resto de las histologías, el 2% son sarcoma y el 7% incluye a los adenoescamosos, melanomas y no especificados.⁶

El abuso del tabaco y el alcohol son las etiologías más comunes de los cánceres de cavidad oral, hipofaringe, laringe y orofaringe no relacionados con el virus del papiloma humano (VPH). Los pacientes con CCC debido al tabaco y el alcohol corren el riesgo de albergar tumores primarios sincrónicos y desarrollar segundas neoplasias primarias de CCC, pulmón, esófago, vejiga y otros sitios potenciales que están expuestos a estos carcinógenos.⁷

⁴ Ballesteros A. Tumores de cabeza y cuello - O.R.L. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Febrero 2020

⁵ Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NIH). Cánceres de cabeza y cuello. Mayo 2021

⁶ Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. Rev. Med. Clin. Condes - 2018; 29(4) 388-396

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2022 — April 26, 2022



La infección por VPH es una causa predominantemente de carcinomas de células escamosas de la orofaringe (particularmente cánceres de las amígdalas y la base de la lengua). Sin embargo, pequeños subgrupos de carcinomas de células escamosas de la cavidad oral, laringe, nasofaringe y senos paranasales son VPH positivos, el 50 % de los pacientes con carcinoma de células escamosas de CC de origen primario desconocido son VPH positivos.⁸

Los pacientes con cáncer VPH positivo tienden ser más jóvenes, sin embargo, las tasas de cáncer de orofaringe VPH positivo se está incrementando entre los adultos mayores a medida que las cohortes expuestas envejecen. La infección oral por VPH16 aumenta el riesgo de cáncer de orofaringe y se ha establecido una fuerte relación causal. El VPH16 representa alrededor del 90% de los casos y los VPH18,33 y 35 son responsables de la gran mayoría de la pequeña fracción restante. La prevalencia del VPH 16 es mayor en el cáncer de orofaringe que en el cáncer de cuello uterino (aproximadamente 50 %), en el que el VPH18 también es altamente prevalente.⁸

El pronóstico de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico es generalmente malo. La mediana de supervivencia en la mayoría de las series es de 6 a 15 meses dependiendo de los factores relacionados con el paciente y la enfermedad.⁹

La terapia sistémica está indicada para la mayoría de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente avanzado. La elección del régimen sistémico está influenciada por múltiples factores clínicos, incluidas las comorbilidades del paciente, el estado funcional, la terapia previa y las características patológicas.⁹

b. CLASIFICACIÓN¹⁰

Según estadio de la enfermedad, la estadificación difiere según el sitio del tumor primario:

- Estadio I-II, generalmente se considera enfermedad en estadio temprano y describe tumores más pequeños con compromiso mínimo de los ganglios linfáticos
- Estadio III-IV, generalmente se considera enfermedad avanzada y describe tumores invasivos que interfieren con las estructuras circundantes, mayor compromiso de los ganglios linfáticos o diseminación metastásica

El estadio en el momento del diagnóstico predice las tasas de supervivencia y guía el manejo en pacientes CCC.

c. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial constituyen el sexto cáncer más común.¹¹ Los cánceres de cavidad oral, hipofaringe, laringe y orofaringe negativos para el virus del papiloma humano (VPH) ocurren con mayor frecuencia en hombres mayores con antecedentes de consumo excesivo de alcohol y/o tabaco. El cáncer de orofaringe positivo para VPH ocurre más comúnmente en hombres jóvenes y se asocia con prácticas sexuales e infección oral por VPH.¹²

⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2022 — April 26, 2022

⁹ Brockstein B, Posner M, Shah S. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. UpToDate. junio de 2022

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2022 — April 26, 2022

¹¹ Machiels JP, Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS -ESMO- ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Volume 31 - Issue 11 - 2020

¹² DynaMed. Head and Neck Cancer. EBSCO Information Services. Accessed September 21, 2022.

<https://www.dynamed.com/condition/head-and-neck-cancer>



En el 2020 un estimado de 19.3 millones de nuevos casos fueron diagnosticados y casi 10 millones de muertes relacionadas al cáncer fueron registradas. De estos los carcinomas de labio, cavidad oral, laringe, orofaringe e hipofaringe, excluyendo cáncer de la nasofaringe constituyen el 3.9% (744,994) de casos nuevos y el 3.7% (357,339) de muertes. La mayor incidencia de cáncer de cabeza y cuello (HNC, por sus siglas en inglés) se observa en Asia, donde las muertes por HNC representan >5 % de todas las muertes por cáncer.¹³

En el Perú, en la base de datos de Globocan en el 2020 se registraron 69,849 nuevos casos de cáncer de los cuales 1,428 corresponden a CCC (carcinomas de labio, cavidad oral, laringe, orofaringe, glándulas salivales e hipofaringe) y de las 34,976 muertes por cáncer, 543 corresponden a CCC.¹⁴

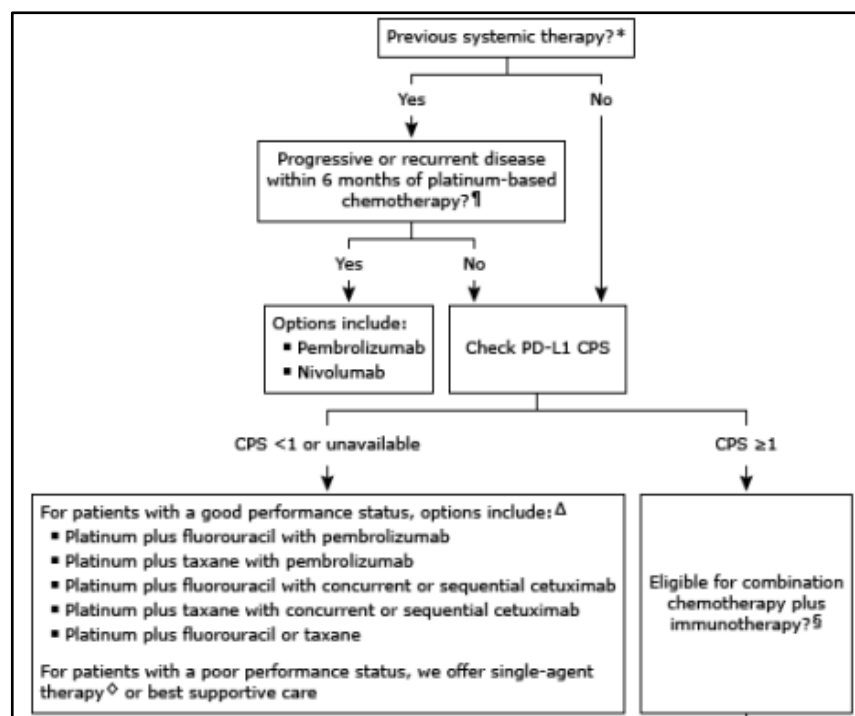
d. TRATAMIENTO ACTUAL¹³

El enfoque general del tratamiento inicial para un paciente con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico está influenciado por las terapias previas (cirugía, radiación, quimioterapia), el estado funcional del paciente las comorbilidades y el estado de expresión del ligando 1 de muerte programada del tumor (PD-L1).

En función de la exposición a terapias anteriores y la distribución de la enfermedad, se pueden presentar los siguientes escenarios clínicos

- Sin tratamiento sistémico previo
- Tratamiento sistémico previo para el diagnóstico inicial de enfermedad locorregional
- Tratamiento sistémico previo después del diagnóstico de enfermedad recurrente o metastásica
- Enfermedad oligometastásica

Uno de los protocolos de tratamientos recomendados es el siguiente



¹³ B. Keam, Machiels JP, Kim HR, Lictra L, W. Golusinski. Pan-Asian adaptation of the EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. ESMO OPEN CANCER HORIZONS. Volume 6 - Issue 6 - 2021

¹⁴ GLOBOCAN 2020

Las opciones de tratamiento incluyen las siguientes, administradas como terapia de agente único o en combinación:

- Inmunoterapia con inhibidores del punto de control PD-L1
- Quimioterapia citotóxica convencional

Quimioterapia basada en platino: los agentes de platino cisplatino y carboplatino se usan como agentes únicos y para formar la columna vertebral de la mayoría de los regímenes combinados

- Agentes dirigidos molecularmente (p. ej., inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]). Entre los agentes activos se encuentran cetuximab.

V. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR¹⁵

a. BREVE DESCRIPCIÓN

Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico, producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante, pertenece al grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos y subgrupos anticuerpos monoclonales e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); con código ATC: L01FE01.

b. MECANISMOS DE ACCIÓN

Cetuximab actúa sobre una diana específica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo su función al bloquear la unión de los ligandos endógenos implicados en las vías de señalización del control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis. Además, induce la internalización de EGFR que puede dar lugar a una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (down-regulation). También actúa sobre las células efectoras inmunitarias citotóxicas de las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC). En los tumores, la activación del gen RAS mediante el EGFR contribuye al aumento, de la proliferación, supervivencia y producción de factores pro angiogénicos. La familia de oncogenes RAS es una de las que se activan con mayor frecuencia en los cánceres humanos. Las mutaciones de los genes RAS en ciertos hot spots de los exones 2, 3 y 4 producen la activación constitutiva de las proteínas RAS, independientemente de la señalización del EGFR.

c. FARMACODINAMIA

En estudios *in vitro* como *in vivo*, cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR. *In vitro*, inhibe la producción de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo*, inhibe la expresión de factores angiogénicos de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales.

d. INMUNOGENICIDAD

El desarrollo de anticuerpos humanos anti quiméricos (HACA) es un efecto general de todos los anticuerpos monoclonales quiméricos. Los datos actuales sobre el desarrollo de HACA son limitados. De forma global, se apreciaron niveles medibles de HACA en el 3,4% de los pacientes estudiados, con incidencias que oscilaron entre el 0% y el 9,6% en los

¹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cetuximab 5 mg/ml solución para perfusión. Mayo 2022.

estudios en la indicación diana. Hasta la fecha, no hay datos disponibles concluyentes sobre el efecto neutralizante de los HACA sobre cetuximab. La aparición de HACA no estuvo relacionada con la aparición de reacciones de hipersensibilidad o cualquier otra reacción adversa a cetuximab.

e. DOSIS¹⁶

En pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad. La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

En combinación con terapia basada en platino y fluorouracilo se puede administrar en un horario semanal o quincenal.¹⁷

- Semanal

Dosis inicial: 400 mg/m² administrados como una infusión intravenosa de 120 minutos

Dosis subsiguientes: 250 mg/m² administrados como una infusión de 60 minutos cada semana

- Dosis quincenal

Dosis inicial y posteriores: 500 mg/m² administrados en infusión intravenosa de 120 minutos cada 2 semanas

VI. RECOMENDACIONES DE USO DE CETUXIMAB

Las recomendaciones de sumarios y guías de práctica clínica sobre el uso de cetuximab más quimioterapia basada en platino (Cetx+QTP) para el tratamiento de cáncer de cabeza cuello no nasofaríngeo, metastásico o en primera recurrencia, se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice¹⁸

Las recomendaciones solo están establecidas para cáncer de la orofaringe y no recomienda el uso de cetuximab.

DynaMed¹⁹

No lo considera con primera línea, lo recomienda entre otros regímenes sin establecer preferencia de un régimen sobre otro.

UpToDate²⁰

No recomienda Cetx+QTP para los pacientes que progresan después de haber recibido este tratamiento como terapia inicial.

Recomienda Cetx+QTP para los pacientes que progresan luego de haber recibido inmunoterapia sola y sin exposición previa a cetuximab.

¹⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cetuximab 5 mg/ml solución para perfusión. Mayo 2022.

¹⁷ Food and Drug Administration (FDA). Cetuximab injection, for intravenous use. Label 2021

¹⁸ BMJ Best Practice, Oropharyngeal cancer. 2022

¹⁹ Dynamed. Manejo del Cáncer de Cabeza y Cuello - Abordaje Terapéutico. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 26 de julio de 2022. <https://www.dynamed.com/management/management-of-head-and-neck-cancer-therapeutic-approach>

²⁰ Brockstein B, Vokes E, Posner M, Shah S. Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello metastásico y recurrente. 30 de Junio de 2022.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Sociedades Oncológicas de Europa (ESMO) Corea (KSMO), China (CSCO), India (ISMPO), Japón (JSMO), Malasia (MOS), Singapur (SSO) y Taiwán (TOS).²¹

ESMO y la Sociedad Coreana de Oncología Médica (KSMO) decidieron convocar una reunión virtual especial en julio de 2021 para adaptar las pautas de la ESMO 2020 y considerar las posibles diferencias étnicas asociadas con el tratamiento de SCC de cabeza y cuello (SCCHN) en pacientes asiáticos.

Estas recomendaciones representan las opiniones consensuadas alcanzadas por expertos en el tratamiento de pacientes con SCCHN (excluyendo carcinomas nasofaríngeos). Estas recomendaciones se emitieron a fin de brindar orientación a los proveedores de atención médica y a los médicos para optimizar el diagnóstico, tratamiento y manejo de pacientes con SCC de la cavidad oral, laringe, orofaringe e hipofaringe en Asia.

En relación al uso de Cetuximab/Platinum/5-FU, se recomienda como terapia para pacientes con CCC recurrente o metastásico que no expresan PD-L1 (I, A; ESMO-MCBS v1.1).

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)²²

En la GPC Cáncer de Cabeza cuello, no se encuentra considerado dentro de las recomendaciones de preferencia para indicar su uso, según la jerarquía de recomendaciones que se establece en esta GPC.

Instituto para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)²³

Recomienda a cetuximab como una opción para tratar el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico solo en adultos, si el inicio de cáncer fue en la cavidad oral y la empresa proporciona el medicamento según el acuerdo de acceso comercial establecido con el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra.

Consortio Escocés de Medicamentos²⁴

No recomienda cetuximab para su uso dentro del Sistema Nacional de Salud (NHS) de Escocia.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI- ESSALUD-PERÚ²⁵

Debido a la incertidumbre respecto a su beneficio clínico y adecuado perfil de seguridad, no aprobó el uso de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable. sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica.

²¹ B. Keam, Machiels JP, Kim HR, Licitra L, W.Golusinski. Pan-Asian adaptation of the EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. ESMO OPEN CANCER HORIZONS. Volume 6 - Issue 6 - 2021

²² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers. V 2.2022. [Internet] [actualizado Abr 22, citado Jul 22]. Disponible en: <https://www.nccn.org>

²³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance Published: 31 August 2017

²⁴ Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. Cetuximab 5mg/ml solution for infusion. February 2009

²⁵ 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

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS Y META-ANÁLISIS

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión de la estrategia de búsqueda.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Food and Drug Administration (FDA)²⁶

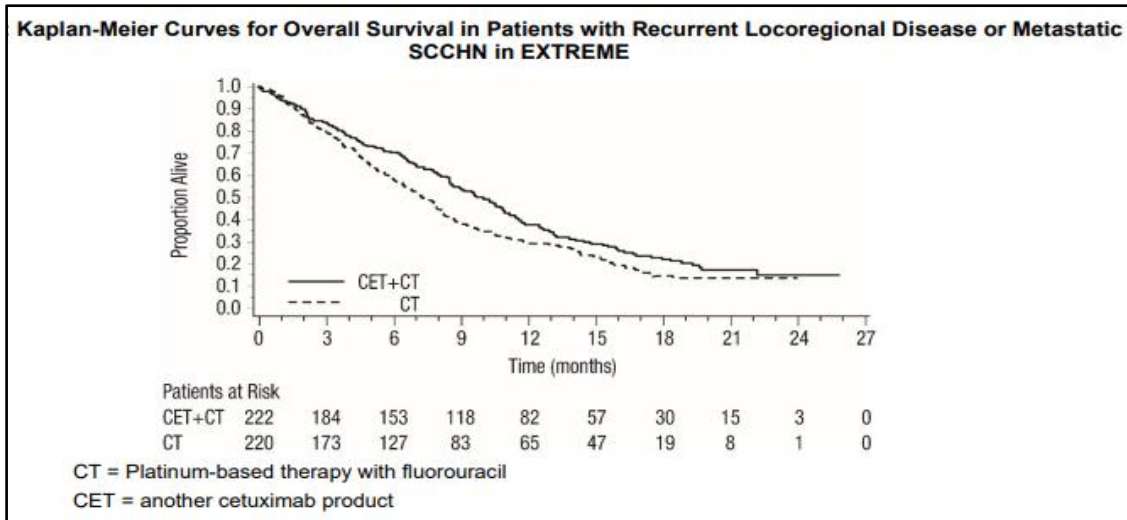
En el 2011, la FDA aprobó la indicación de uso para cetuximab en combinación de quimioterapia basada en platino y fluorouracilo. La aprobación fue realizada en base al estudio EXTREME (NCT00122460), un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y controlado de 442 pacientes con enfermedad locorregional recurrente o carcinoma de células escamosas de cabeza cuello (SCCHN) metastásico. Los pacientes sin tratamiento previo para enfermedad locorregional recurrente o SCCHN metastásico fueron aleatorizados (1:1) para recibir cetuximab en combinación con tratamiento basado en platino y fluorouracilo o tratamiento basado en platino y fluorouracilo solo. La elección de cisplatino o carboplatino quedó a discreción del investigador. Los factores de estratificación fueron el estado funcional de Karnofsky (<80 frente a ≥80) y la quimioterapia previa.

Se administraron cisplatino (100 mg/m² por vía intravenosa el día 1) o carboplatino (AUC 5 mg/mL por min por vía intravenosa el día 1) y fluorouracilo (1000 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 4) cada 3 semanas (1 ciclo) durante un máximo de 6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Cetuximab se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 400 mg/m², seguida de una dosis semanal de 250 mg/m². En ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable después de completar 6 ciclos planificados de terapia basada en platino, el cetuximab semanal como agente único podría continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si la quimioterapia se retrasaba debido a reacciones adversas, se continuaba con cetuximab semanal. Si se interrumpía la quimioterapia por reacciones adversas, el cetuximab semanal como agente único podía continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El principal desenlace de eficacia fue la sobrevida global (SG). Otros desenlaces fueron la SLP y la tasa de respuesta objetiva (ORR).

De los 442 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 57 años, el 90% eran hombres, el 98% eran blancos y el 88% tenían un estado funcional de Karnofsky inicial ≥80. El 34% de los pacientes presentaban tumores primarios de orofaringe, 25% de laringe, 20% de cavidad oral y 14% de hipofaringe. El 53% de los pacientes presentaba solo enfermedad locorregional recurrente y el 47% presentaba enfermedad metastásica. El 58% tenía enfermedad en estadio IV del AJCC y el 21% tenía enfermedad en estadio III. El 64% de los pacientes recibió tratamiento con cisplatino y el 34% recibió carboplatino como tratamiento inicial. Aproximadamente el 15% de los pacientes en el brazo de cisplatino cambiaron a carboplatino durante el período de tratamiento. Los resultados de eficacia se presentan en la siguiente Tabla y Figura:

²⁶ Food and Drug Administration (FDA). Cetuximab injection, for intravenous use. Label 2021

	Cetuximab with Platinum-based Therapy and Fluorouracil (n=222)	Platinum-based Therapy and Fluorouracil (n=220)
Overall Survival		
Median Duration (months)	10.1	7.4
Hazard Ratio (95% CI) ^a	0.80 (0.64, 0.98)	
Stratified Log-rank p-value	0.034	
Progression-free Survival		
Median Duration (months)	5.5	3.3
Hazard Ratio (95% CI) ^a	0.57 (0.46, 0.72)	
Stratified Log-rank p-value	<0.0001	



Vermorcken J et al (2008)²⁷ realizaron el reporte de los resultados del estudio EXTREME, un ensayo clínico, multicéntrico y randomizado. La finalidad del estudio fue investigar la eficacia y seguridad de los agentes de platino (cisplatino o carboplatino) más fluorouracilo ya sea solos o en combinación con cetuximab como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico. Los pacientes elegibles fueron de 18 años de edad o más, con carcinoma de células escamosas de CC recurrente o metastásico confirmado histológica o citológicamente, sin tratamiento previo. No se incluyeron pacientes que recibieron cirugía o irradiación dentro de las 4 semanas anteriores, quimioterapia sistémica previa a menos que fuera parte de un tratamiento multimodal para enfermedad localmente avanzada que se había completado más de 6 meses antes del ingreso al estudio, así como haber recibido otras terapias anticancerígenas concomitantes y los que presentarían carcinoma nasofaríngeo.

Los pacientes elegidos fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1, para recibir un agente de platino (cisplatino o carboplatino) más fluorouracilo, (grupo de quimioterapia sola) o en combinación con cetuximab (grupo cetuximab) y se estratificaron de acuerdo a sí recibieron o no quimioterapia previa y puntuación de Karnofsky (<80 o ≥80). La dosis de cisplatino fue de 100 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora el día 1 y la de carboplatino fue de AUC 5 mg/mL por minuto, en infusión intravenosa de 1 hora el día 1. Fluorouracilo se administró 1000 mg/m² por día en infusión durante 4 días, cada 3 semanas. El uso de cisplatino o carboplatino quedó a discreción del investigador. Cetuximab se administró a una dosis inicial de 400 mg/m² en perfusión intravenosa de 2 horas, seguida de dosis semanales posteriores de 250 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora, finalizando al menos 1 hora antes del inicio de la quimioterapia. Se permitieron

²⁷ Vermorcken J, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27



modificaciones de dosis de quimioterapia y cetuximab de acuerdo con los criterios especificados en el protocolo. Los pacientes deberán recibir un máximo de seis ciclos de quimioterapia, luego del cual los pacientes del grupo de cetuximab que presenten al menos una enfermedad estable recibirán monoterapia con cetuximab hasta que la enfermedad progrese o hasta la aparición de efectos tóxicos inaceptables, mientras que los pacientes del grupo de quimioterapia sola no recibirán más tratamiento activo, pero permanecerán en el estudio hasta la progresión de la enfermedad.

El desenlace primario fue la Sobrevida Global (SG), entre los desenlaces secundarios se incluyeron Sobrevida Libre de Progresión (SLP) y reportes de seguridad de los tratamientos evaluados. Considerando que la adición de cetuximab a la quimioterapia con platino fluorouracilo ocasionaría un aumento aproximado del 36% a la mediana de sobrevida de 7 meses para los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, se calculó que se debería realizar un análisis basado en eventos después de que ocurrieran 340 muertes, para que el estudio alcance un poder estadístico del 80% en detectar una diferencia a un nivel de significancia bilateral del 5%. El punto de corte de datos para el estudio fue el 12 de marzo de 2007. El estudio fue diseñado por la Unidad de Desarrollo Clínico Global en Oncología y el Departamento de Bioestadística y Ciencias de Datos de Merck (Darmstadt), en colaboración con el Dr. Vermorken (uno de los investigadores del estudio). Merck patrocinó el ensayo y realizó los análisis estadísticos. Los datos fueron recolectados por los investigadores en cada centro. El artículo fue escrito por el Dr. Vermorken, con la ayuda de un escritor médico independiente financiado por Merck, y revisado por todos los coautores y el patrocinador. Los principales resultados de eficacia se describen a continuación.

Sobrevida Global (SG)

La mediana de SG fue de 10,1 meses (IC 95% 8,6 a 11,2) en el grupo de cetuximab y de 7,4 meses (IC 95% 6,4 a 8,3) en el grupo de quimioterapia sola. El HR de muerte fue 0,80 (IC 95% 0,64 a 0,99; $p = 0,04$).

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

La mediana de SLP fue de 5,6 meses en el grupo de cetuximab y 3,3 meses en el grupo de quimioterapia sola. El HR para progresión de la enfermedad fue 0,5 (IC 95% 0,43 a 0,67; $p < 0,001$).

Análisis multivariado

Fue planificado previamente y se observó que la puntuación de Karnofsky tiene la mayor relevancia pronóstica para el tiempo de SG. Una puntuación de 80 o más redujo el riesgo de muerte en un 49 % en comparación con una puntuación de 70 (HR=0.51; IC 95% 0.37 a 0.69; $p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, metastásica y los que solo tenían enfermedad locoregional recurrente ($p = 0.06$). El HR para la progresión fue de 0.79 (IC 95% 0.64 a 0.97; $p = 0.03$)

No hubo una asociación significativa entre la aparición de una erupción y la supervivencia (HR= 0,77; IC 95% 0,55 a 1,09; $p = 0,14$).

Análisis de subgrupos

En los análisis de subgrupos definidos por el protocolo se observó que los efectos beneficiosos de agregar cetuximab a la quimioterapia con platino-fluorouracilo sobre la SG y SLP en la mayoría de los subgrupos analizados.



Evaluación de la calidad de la evidencia:

Sesgos de Cegamiento de participantes y personal:

- En la asignación para recibir carboplatino o cisplatino quedó a discreción del investigador, además no se reporta cual fue criterio para decidir administrar cada uno de los fármacos a los pacientes
- Los pacientes del grupo cetuximab que presentaba enfermedad estable recibirán monoterapia con cetuximab hasta que la enfermedad progrese o hasta la aparición de efectos tóxicos inaceptables, mientras que los pacientes del grupo de quimioterapia sola no recibirán más tratamiento activo, pero permanecerán en el estudio hasta la progresión de la enfermedad.
- Los datos fueron recolectados por el investigador

Sesgos en el Cegamiento en la evaluación de resultados:

- Los investigadores consideraron que ninguna muerte estaba relacionada con cetuximab mientras aún desconocían la asignación del tratamiento.
- Se reporta los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a las características basales de los pacientes, sin embargo, en la tabla de características basales de los pacientes se observa diferencias en el número de pacientes incluidos en los subgrupos.
- Los datos fueron recolectados por los investigadores en cada centro. El artículo fue escrito por el Dr. Vermorken, con la ayuda de un escritor médico independiente financiado por el laboratorio Merck.

Generación de secuencia Aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento en la evaluación de resultados
BAJO RIESGO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO	ALTO RIESGO

Mesías R. et al (2010)²⁸ realizaron el reporte de los resultados de calidad de vida (QoL) del estudio EXTREME. Las evaluaciones de QoL corresponde al ciclo 3 y a los 6 meses debido a que en general, un mayor número de pacientes aportaron datos en la primera visita de evaluación de cada 6 semanas después del final de la quimioterapia. A los 12 meses y en la evaluación final del tumor los datos fueron insuficientes para permitir un análisis estadístico significativo. Los resultados fueron los siguientes:

Evaluación y cumplimiento

Para el análisis de los resultados por ITT la población de los subconjuntos QLQ-C30 y QLQ-H&N35 que respondieron los cuestionarios fue 361 pacientes. El 80% de los pacientes en los subconjuntos completaron al menos un cuestionario que fue evaluable: 291 pacientes para el cuestionario QLQ-C30 (152 que recibieron platino-fluorouracilo más cetuximab y 139 que recibieron platino-fluorouracilo solo) y 289 para el módulo QLQ-H&N35 (152 y 137 pacientes, respectivamente). De los 812 cuestionarios QLQ-C30 y 799 QLQ-H&N35 que se completaron, el 60% fueron evaluables.

En todas las evaluaciones post basales programadas las tasas de cumplimiento de ambos cuestionarios fueron de igual o menor al 55 % en ambos brazos de tratamiento. Para ambos cuestionarios, solo el 44% de los pacientes tenían una evaluación inicial evaluable y una evaluación posterior a la inicial.

²⁸ Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R and et al. 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. *Annals of Oncology* 21: 1967–1973, 2010.

Los datos demográficos iniciales de los pacientes que completaron al menos un cuestionario QLQ-C30 o el módulo QLQ-H&N35 fueron generalmente similares entre los brazos de tratamiento, con la excepción de que había más mujeres y un poco menos de casos de enfermedad en estadio IV en el brazo de cetuximab. Los datos demográficos iniciales de la población para QoL fueron muy similares a los de la población ITT del ensayo EXTREME.

Análisis QLQ-C30

Intra grupos de tratamiento:

Para cada una de las escalas de funcionamiento y síntomas, las puntuaciones medias en el grupo que contenía cetuximab no fueron significativamente peores que las del grupo de quimioterapia sola.

Entre los grupos de tratamiento:

A los 6 meses, la diferencia para el estado de salud global/QoL no fue estadísticamente significativa cuando las puntuaciones se consideraron en relación al valor basal (media de mínimos cuadrados [LS] 7.22 puntos, $p = 0,2842$).

En el ciclo 3, las diferencias en las medias de LS para la escala de funcionamiento físico y las tres escalas de síntomas de ítems múltiples (fatiga, náuseas/vómitos y dolor) entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativas en relación al valor basal como se puede observar en la siguiente tabla:

QLQ-C30 scale	Statistic	Platinum– fluorouracil + cetuximab (n = 152)	Platinum– fluorouracil alone (n = 139)	Difference in LS means (95% CI)	P value	Difference in LS means adjusted for baseline (95% CI)	P value
Functioning scales^a							
Physical functioning	LS mean score (n) ^b	67.46 (79)	59.72 (64)	7.74 (0.69 to 14.79)	0.0317	1.23 (–6.26 to 8.72)	0.7458
Multi-item symptom scale							
Fatigue	LS mean score (n) ^b	48.12 (80)	58.70 (64)	–10.58 (–19.24 to –1.92)	0.0169	–5.54 (–15.11 to 4.03)	0.2547
Nausea and vomiting	LS mean score (n) ^b	19.99 (79)	26.66 (64)	–6.67 (–13.27 to –0.06)	0.0478	–6.49 (–14.15 to 1.18)	0.0965
Pain	LS mean score (n) ^b	22.93 (80)	35.72 (64)	–12.79 (–22.35 to –3.24)	0.0090	–10.35 (–20.99 to 0.29)	0.0566

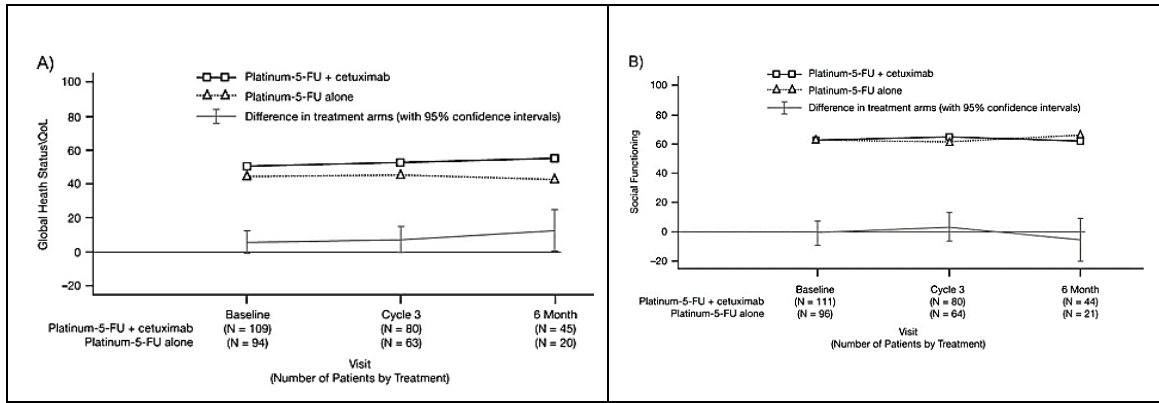
^aThere were no statistically significant differences between the treatment arms in the outcomes for the other functioning scales: role, emotional, cognitive, and social functioning scales. Note that higher scores for physical functioning indicate better physical functioning, whereas higher scores for symptoms indicate worse symptoms.

^bPatients without missing covariates in the multivariate mixed model.

CI, confidence interval; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS, least squares.

En las siguientes figuras se muestra las medias de LS para el estado de salud global/QoL y las puntuaciones de funcionamiento social a lo largo del tiempo desde el inicio hasta el mes 6:

- Las peores puntuaciones medias posteriores al inicio para el estado de salud global/QoL y las cinco escalas funcionales no fueron significativamente diferentes entre los brazos de tratamiento.
- Las mejores puntuaciones medias posteriores al inicio, aunque favorecieron sistemáticamente al brazo que contenía cetuximab, las diferencias entre brazos no alcanzaron significación estadística.



En las escalas de síntomas de múltiples ítems: fatiga, náuseas/vómitos y dolor, así como en las seis escalas de síntomas de un solo ítem, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las peores puntuaciones posteriores al inicio o en el cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento

En el análisis con el Modelo de mezcla de patrones (convencionalmente supone que, condicionado a un conjunto de efectos aleatorios, no existe más dependencia entre la medición y el proceso de abandono, aunque esto puede generalizarse)²⁹ se observó una diferencia significativa en el estado de salud global/QoL a favor del brazo que contenía cetuximab ($p = 0,0415$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la escala de funcionamiento social.

Análisis QLQ-H&N35

Intragruppo de tratamiento:

Para cada escala de síntomas, la puntuación media en el brazo que contenía cetuximab no fue significativamente peor que en el brazo de platino y 5-FU.

En el ciclo 3, las diferencias en las medias de los LS para cuatro de las siete escalas de síntomas de elementos múltiples (dolor y problemas para tragar, hablar y cenas sociales) fueron significativamente a favor del brazo que contenía cetuximab. Estas diferencias siguieron siendo significativas después de ajustar la diferencia con las puntuaciones obtenidas al inicio del estudio.

Table 3. EORTC QLQ-H&N35 multi-item symptom scale scores at the cycle 3 assessment

QLQ-H&N35 scale	Statistic	Platinum-fluorouracil + cetuximab (n = 152)	Platinum-fluorouracil alone (n = 137)	Difference in LS means (95% CI)	P value	Difference in LS means adjusted for baseline (95% CI)	P value
Pain	LS mean score (n) ^a	25.79 (80)	37.68 (63)	-11.89 (-19.79 to -3.99)	0.0034	-11.91 (-20.70 to -3.11)	0.0083
Swallowing problems	LS mean score (n) ^a	36.88 (79)	51.01 (60)	-14.12 (-23.54 to -4.71)	0.0035	-14.44 (-24.03 to -4.84)	0.0034
Speech problems	LS mean score (n) ^a	39.15 (78)	51.11 (59)	-11.96 (-21.16 to -2.76)	0.0112	-14.07 (-23.25 to -4.89)	0.0029
Social eating problems	LS mean score (n) ^a	40.31 (79)	50.89 (57)	-10.58 (-20.60 to -0.57)	0.0384	-11.86 (-21.67 to -2.04)	0.0182

There were no statistically significant differences between the treatment arms in the outcomes for the other items on the multi-item symptom scale: sense, social contact, and sexuality. Note that higher scores for symptom scales indicate worse symptoms.

^aPatients without missing covariates in the multivariate mixed model.

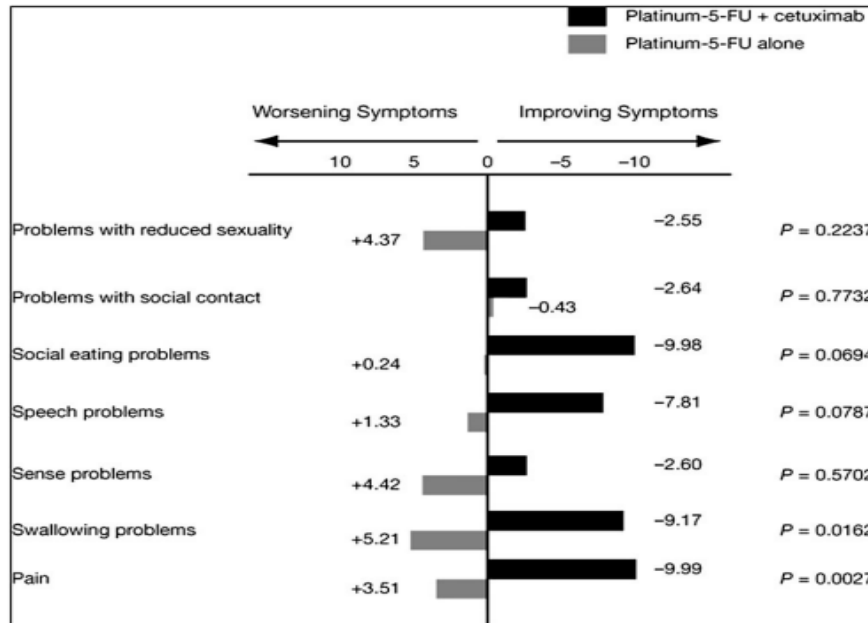
CI, confidence interval; EORTC QLQ-H&N35, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; LS, least squares.

²⁹ Iddrisu, AK., Gumedze, F. An application of a pattern-mixture model with multiple imputation for the analysis of longitudinal trials with protocol deviations. BMC Med Res Methodol 19, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0639-y>

Entre grupos de tratamiento:

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las medias de las peores puntuaciones posteriores al inicio para alguna de las siete escalas de síntomas de elementos múltiples (dolor o problemas para tragar, sentido, habla, alimentación social, contacto social o sexualidad reducida). Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio desde el inicio hasta las peores puntuaciones posterior al inicio en el dolor

En la siguiente figura se pueden observar los resultados de las puntuaciones de escala de síntomas de elementos múltiples de EORTC QLQ-H&N35: cambio medio desde el inicio hasta las peores puntuaciones posteriores al inicio



Entre los grupos, las diferencias a favor del grupo de cetuximab en los problemas del habla y los problemas con la alimentación social fueron de importancia marginal.

Para 11 escalas de síntomas de un solo ítem, la única diferencia significativa en la peor puntuación posterior al inicio entre los brazos de tratamiento fue para la tos más de la mitad (55%) de los pacientes en el brazo que contenía cetuximab mostraron poca o ninguna tos después del inicio en comparación con el 34% que recibieron platino-fluorouracilo solo.

Symptom	Extent of problem, n (%)			
	Platinum-fluorouracil + cetuximab (n = 152)		Platinum-fluorouracil alone (n = 137)	
	None at all/a little	Quite a bit/very much	None at all/a little	Quite a bit/very much
Problems with teeth	83 (55)	16 (11)	61 (45)	11 (8)
Problems with opening mouth	68 (45)	33 (22)	48 (35)	27 (20)
Dry mouth	58 (38)	44 (29)	46 (34)	30 (22)
Sticky saliva	50 (33)	50 (33)	35 (26)	40 (29)
Coughing	83 (55)	19 (13)	46 (34)	28 (20)
Feeling ill	74 (49)	28 (18)	50 (36)	25 (18)

EORTC QLQ-H&N35, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio desde el inicio hasta las peores puntuaciones posteriores al inicio entre los grupos de tratamiento para ningún elemento cuando las cifras se ajustaron al inicio.



Rivera F. et al (2019)³⁰ realizaron un análisis del reporte sobre los resultados de Calidad de Vida (QoL) del estudio EXTREME:

- La QoL fue un objetivo secundario del ensayo EXTREME.
- Los instrumentos utilizados para evaluar los cambios en la QoL en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio fueron el Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ)-C30 y el módulo QLQ-H&N35 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC).
- Se programó que los pacientes completaran la evaluación de QoL en: la selección inicial, el día 1 del ciclo tres, la primera evaluación de 6 semanas después de completar la quimioterapia, 6 meses después de la aleatorización, 12 meses después de la aleatorización y en la evaluación final del tumor.
- Para la evaluación de la QoL, las puntuaciones más altas en el estado de salud global/QoL y las escalas de funcionamiento indican niveles más altos de función y una mejor QoL. Por el contrario, las puntuaciones más altas en las escalas de síntomas indican un mayor nivel de síntomas y una peor calidad de vida.
- En relación a los resultados se reportó lo siguiente:

Cumplimiento con la finalización de ambos cuestionarios

Fue bajo en cada evaluación post basal programada y las tasas de cumplimiento fueron muy bajas en la evaluación final del tumor.

Análisis con el cuestionario QLQ-C30

Se compararon las mejores y peores puntuaciones posteriores al inicio para el estado de salud global/QL, el funcionamiento físico, el funcionamiento del desempeño, el funcionamiento emocional, el funcionamiento cognitivo y el funcionamiento social. No hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento con respecto a las peores puntuaciones post basales promedio para cada escala, lo que sugiere que la adición de cetuximab no tiene impacto en estos aspectos de la QL. En las mejores puntuaciones medias posteriores al inicio las diferencias encontradas entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

Análisis con el cuestionario QLQ-H&N35

La puntuación media en las visitas del ciclo de tres y seis meses en el brazo de cetuximab más quimioterapia no fue significativamente peor que la puntuación media en el brazo de quimioterapia sola. En el tercer ciclo, las diferencias entre los brazos para cuatro de las siete escalas de síntomas de múltiples ítems (dolor y problemas para tragar, hablar y comer) fueron significativamente a favor de cetuximab más quimioterapia basada en platino, y estas diferencias permanecieron significativas después de ser ajustadas por la diferencia al inicio del estudio. Sin embargo, solo el 44% de los pacientes tenían una evaluación inicial y posterior evaluable.

- Con respecto a otros síntomas en los pacientes, como problemas con los dientes, apertura de la boca, saliva pegajosa, tos y "malestar", la única diferencia entre los brazos de tratamiento fue en cuanto a la tos, que fue menor en el brazo de cetuximab; sin embargo, después del ajuste por referencia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

³⁰ Rivera F, García- Castaño A, Vega N, Eugenia Vega- Villegas M, L Gutiérrez-Sanz L and et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert Rev. Anticancer Ther. 9(10), 1421–1428 (2009).



c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE-2017)³¹

Realizo una evaluación de tecnología sanitaria para la inclusión de cetuximab en el sistema sanitario de Inglaterra a fin de que sea empleado en el tratamiento de pacientes con CCC recurrente o metastásico.

En la evaluación de la eficacia NICE reporta lo siguiente:

- La evidencia para evaluar la eficacia clínica de cetuximab se basó en la información presentada por la compañía y el informe del grupo de revisión de evidencia (ERG) de NICE, que incluyó un solo ensayo controlado aleatorizado relevante en el cual se comparó cetuximab más quimioterapia basada en platino con quimioterapia sola, en pacientes con CCC recurrente o metastásico (EXTREME).
- En el EC EXTREME, aunque pocos pacientes del Reino Unido fueron incluidos, sin embargo, incluyo muchos pacientes de otros países europeos, además parecían ser más jóvenes con un estado funcional de Karnofsky (KPS) más alto que los pacientes en la práctica clínica del Reino Unido, por lo que existió incertidumbre si los beneficios de cetuximab se verían reflejados en pacientes con esta afección en el Reino Unido.
- Según los expertos clínicos consultados por NICE, la mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad recurrente o metastásica de CCC en el Reino Unido son de mayor edad y con deteriorado estado de salud general que los reclutados en el estudio. Sin embargo, los pacientes para los que los medicamentos de la quimioterapia basado en platino se considerarían apropiada tenían más probabilidades de tener una edad y un estado funcional similares a los del ensayo EXTREME. En base a la evidencia de los expertos clínicos NICE aceptó de que los resultados del ensayo EXTREME serían aplicables a la población del Reino Unido.
- La empresa presentó resultados para la población total del ensayo y para una serie de subgrupos planificados previamente, en los que se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG asociada con cetuximab en la población total representada en el ensayo, y en los análisis de subgrupos planificados previamente solo la ubicación del tumor mostró una interacción significativa con el tratamiento, sugiriendo una mayor eficacia en los tumores de la cavidad oral. Los expertos clínicos al respecto señalaron que los pacientes con tumores en la cavidad oral tienen un pronóstico relativamente favorable en comparación con el pronóstico promedio para CCC recurrente o metastásico, así mismo indicaron que no conocían si existe alguna razón biológica por la que cetuximab sea clínicamente más efectivo en los tumores de la cavidad oral.
- Para el análisis económico, si bien NICE aceptó que el ensayo mostró la eficacia de cetuximab más quimioterapia basada en platino en pacientes con CCC recurrente o metastásico, sin embargo, existía incertidumbre de que la evidencia respaldara el uso de la estimación de subgrupos para la efectividad clínica en el modelo económico.

³¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance Published: 31 August 2017

- La empresa presentó análisis de costo efectividad para subgrupos adicionales en función de la edad (menores de 65 años) y KPS (de 90 o más y de 80 o más). Los análisis de subgrupos planificados previamente en el estudio clínico presentaron resultados para pacientes con un KPS de 80 o más (en lugar de 90 o más) y para pacientes menores de 65 años, pero no se incluyeron los subgrupos que combinaban edad y KPS. NICE señaló su preocupación por la validez de las ganancias de SG modeladas para el subgrupo adicional, así como por el número de pacientes incluidos, que fueran lo suficientes para proporcionar pruebas sólidas de eficacia, y que además la evidencia proporcionada por la empresa respaldara los años de vida ganados previstos para el subgrupo combinado de edad y KPS. Sobre esta base, el comité concluyó que las estimaciones de costo-efectividad para el subgrupo de pacientes menores de 65 años con un KPS de 90 o más no podían considerarse fiables.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Vermorken J et al (2008)³²

En relación a los resultados de seguridad realizaron el siguiente reporte:

- En su mayor parte, no se observó diferencias significativas en la incidencia general de eventos adversos de grado 3 o 4 entre los grupos. Sin embargo, se presentaron 9 casos de sepsis en el grupo de cetuximab, en comparación con 1 caso en el grupo de quimioterapia sola ($p = 0,02$), y 11 casos de hipomagnesemia en el grupo de cetuximab, en comparación con 3 casos en el grupo de quimioterapia ($p=0,05$).
- Se observaron reacciones cutáneas de grado 3 en el 9 % de los pacientes que recibieron cetuximab. No se informaron reacciones cutáneas de grado 4.
- Se observaron cuatro reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 (dos casos de alergia o anafilaxia, uno de disnea y uno de hipotensión) y dos reacciones de grado 4 (alergia o anafilaxia en ambos casos) entre los pacientes que recibieron cetuximab. No hubo reacciones relacionadas con la infusión en el grupo de quimioterapia sola.
- Los eventos adversos que llevaron a la interrupción de la quimioterapia o cetuximab fueron de aproximadamente el 20 % de los pacientes de cada grupo.
- Se reportaron diez muertes (tres en el grupo de cetuximab y siete en el grupo de quimioterapia sola) los investigadores consideraron que estaban relacionados con el tratamiento. Los investigadores no consideraron que ninguna muerte estuviera relacionada con cetuximab mientras aún desconocían la asignación del tratamiento.

A continuación, se presenta la tabla comparativa de los EA reportados en el ensayo EXTREME:

³² Vermorken J, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27

Event	Cetuximab plus Platinum–Fluorouracil (N = 219)		Platinum–Fluorouracil Alone (N = 215)		P Value†
	Grade 3 or 4	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 4	
	<i>number of patients (%)</i>				
Any event	179 (82)	67 (31)	164 (76)	66 (31)	0.19
Neutropenia	49 (22)	9 (4)	50 (23)	18 (8)	0.91
Anemia	29 (13)	2 (1)	41 (19)	2 (1)	0.12
Thrombocytopenia	24 (11)	0	24 (11)	3 (1)	1.00
Leukopenia	19 (9)	4 (2)	19 (9)	5 (2)	1.00
Skin reactions‡	20 (9)	0	1 (<1)	0	<0.001
Hypokalemia	16 (7)	2 (1)	10 (5)	1 (<1)	0.31
Cardiac events§	16 (7)	11 (5)	9 (4)	7 (3)	0.22
Vomiting	12 (5)	0	6 (3)	0	0.23
Asthenia	11 (5)	1 (<1)	12 (6)	1 (<1)	0.83
Anorexia	11 (5)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	0.05
Hypomagnesemia	11 (5)	8 (4)	3 (1)	1 (<1)	0.05
Febrile neutropenia	10 (5)	2 (1)	10 (5)	4 (2)	1.00
Dyspnea	9 (4)	2 (1)	17 (8)	5 (2)	0.11
Pneumonia	9 (4)	3 (1)	4 (2)	1 (<1)	0.26
Hypocalcemia	9 (4)	5 (2)	2 (1)	0	0.06
Sepsis (including septic shock)	9 (4)	6 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0.02
Tumor hemorrhage	3 (1)	2 (1)	6 (3)	4 (2)	0.33
Decreased performance status	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	4 (2)	0.45
Respiratory failure	1 (<1)	0	5 (2)	4 (2)	0.12

* Los eventos adversos de grado 3 o 4 se enumeran si se informaron en el 5 % o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento, y los eventos adversos de grado 4 se enumeran si se informaron en el 1 % o más de los pacientes en cualquiera de los grupos.

† Los valores de p son para las diferencias entre los grupos de tratamiento para los grados 3 y 4 combinados.

‡ Las reacciones cutáneas se codificaron con el uso de términos preferidos del Diccionario médico para actividades regulatorias. Estos términos incluyen acné pustular, acné, celulitis, dermatitis acneiforme, piel seca, erisipela, eritema, edema facial, foliculitis, crecimiento de pestañas, crecimiento anormal del cabello, hipertrichosis, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, trastorno de las uñas, infección de las uñas, paroniquia, prurito, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, necrosis de la piel, síndrome de piel escaldada por estafilococos, telangiectasia, necrosis de heridas, y xerosis. Se observaron reacciones cutáneas de grado 2 en 70 pacientes que recibieron platino-fluorouracilo más cetuximab y en 6 pacientes que recibieron platino-fluorouracilo solo.

§ “Eventos cardíacos” era una categoría especial de eventos adversos que comprendía cinco condiciones médicas: paro, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia o infarto y muerte súbita. Los principales eventos cardíacos de grado 3 o 4 en este estudio para los pacientes que recibieron platino-fluorouracilo más cetuximab y los que recibieron platino-fluorouracilo fueron insuficiencia cardíaca congestiva (cuatro pacientes y un paciente, respectivamente), infarto e isquemia (siete pacientes y dos pacientes) y muerte súbita (tres pacientes y un paciente).

b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE-2017)³³

En la ETS para la inclusión de cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en el sistema de salud de Inglaterra para el tratamiento CCC recurrente o metastásico, se reportó el siguiente análisis sobre la seguridad:

³³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance Published: 31 August 2017

La incidencia de eventos adversos graves en el grupo de quimioterapia basada en cetuximab más platino y en el grupo de quimioterapia basada en platino sola fue generalmente similar, con la excepción del acné y la dermatitis acneiforme, que se informaron solo para el grupo de quimioterapia basada en cetuximab más platino.

Reacciones adversas de cetuximab:

- Muy frecuentes: reacciones cutáneas, que ocurren en más del 80 % de los pacientes, y niveles bajos de magnesio en sangre, reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión (como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos o dificultad para respirar), inflamación del revestimiento del tracto digestivo y elevación de los valores de las enzimas hepáticas, que ocurren en el 10% o más de los pacientes.
- Efectos secundarios comunes (que ocurren en 1% o más y menos del 10% de los pacientes): reacciones graves relacionadas con la infusión (incluidas reacciones anafilácticas), deshidratación, niveles bajos de calcio en sangre, anorexia, dolor de cabeza, conjuntivitis, fatiga, diarrea, náuseas y vómitos.
- Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y esto puede conducir a una mayor tasa de complicaciones infecciosas que la quimioterapia basada en platino sola.

c. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

En la ficha técnica de aprobación del producto de la *Food and Drug Administration* (FDA)³⁴, la caja negra de advertencias establece lo siguiente:

- Cetuximab puede causar reacciones graves y mortal a la infusión. Se debe interrumpir inmediatamente y discontinuar permanentemente para evitar reacciones graves
- En pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que recibe cetuximab con radioterapia o con un producto de cetuximab con terapia basada en platino y fluorouracilo, se reportó paro cardiopulmonar o muerte súbita. Vigilar los electrolitos séricos, incluido el suero.

En la ficha técnica de aprobación del Producto de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS)³⁵ se reporta las siguientes reacciones adversas:

- Para cetuximab, las reacciones cutáneas se producen en más del 80% de los pacientes, hipomagnesemia en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes.
- Para la combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia basada en platino, la frecuencia de leucopenia grave o de neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación. La frecuencia de isquemia cardíaca, incluidos

³⁴ Food and Drug Administration (FDA). Cetuximab injection, for intravenous use. Label 2021

³⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cetuximab 5 mg/ml solución para perfusión. Mayo 2022.



infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas.

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)³⁶ de Estados Unidos de Norteamérica ha autorizado el cetuximab para el tratamiento de carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico de cabeza y cuello que progresa después de la terapia basada en platino.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁷ ha aprobado el cetuximab 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

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Cetuximab, indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con quimioterapia basada en platino, no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS³⁸.

X. COSTOS

a. ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Instituto para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE-2017)³⁹

En la ETS para la inclusión de cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en el sistema de salud de Inglaterra (SNS) para el tratamiento CCC recurrente o metastásico, se realizó el siguiente análisis de costo efectividad:

Costos

- Cetuximab se administra por vía intravenosa y se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de cetuximab como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- La dosis de carga inicial es de 400 mg/m² de área de superficie corporal (BSA) administrada a una velocidad que no exceda los 5 mg/minuto. Las dosis de mantenimiento semanales subsiguientes son de 250 mg/m² de BSA cada una.
- El precio de lista de cetuximab es £ 178,10 por un vial de 5 mg/mL de 20 mL y £ 890,50 por un vial de 5 mg/mL de 100 mL (Formulario nacional británico [BNF] consultado en línea, en febrero de 2017).

³⁶ Food and Drug Administration (FDA). Cetuximab injection, for intravenous use. Label 2021

³⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Cetuximab jeringa precargada. Febrero 2020

³⁸ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

³⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance Published: 31 August 2017



- Suponiendo que los viales no se comparten entre los pacientes, una persona con un BSA de 1,75 m² tendría 7 viales por dosis de carga y 5 viales por dosis de mantenimiento, lo que equivale a un costo de £ 1'246,70 para la dosis de carga y £ 890,50 para cada dosis de mantenimiento.
- El arreglo de precios considerado fue el que la empresa había acordado en un esquema de acceso de pacientes con el Departamento de Salud. Este esquema habría proporcionado un descuento simple al precio de lista de cetuximab con el descuento aplicado en el punto de compra o factura.
- El Departamento de Salud consideró que este esquema de acceso de pacientes no constituiría una carga administrativa excesiva para el NHS. Este acuerdo fue reemplazado por el de acceso comercial entre la compañía y NHS Inglaterra, que incorpora este mismo descuento simple aplicado en el punto de compra o factura de todo el cetuximab, pero también incluye acuerdos comerciales adicionales y separados.
- Los términos financieros comerciales del acuerdo son confidenciales.

Análisis costo- efectividad.

- Las ratios incrementales de costo-efectividad (ICER) presentadas por la empresa para el caso base y los análisis de subgrupos planificados previamente eran sustancialmente más altas que las que normalmente se consideraban un uso aceptable de recursos del SNS.
- El ERG mostro preocupaciones el sobre la extrapolación de los resultados del ensayo para estimar la supervivencia en el modelo económico y la incertidumbre sobre la cantidad de pacientes disponibles para el análisis en cada uno de los subgrupos planificados previamente presentados por la empresa y realizó análisis exploratorios utilizando suposiciones y parámetros alternativos en el modelo económico.
- NICE concluyó que seguía existiendo incertidumbre considerable en torno a los resultados de los análisis de la empresa, y que era plausible que el verdadero ICER estimado para cetuximab más quimioterapia basada en platino fuera incluso mayor que la presentada por la empresa.

b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

Cetuximab 100 mg/20 mL Solución para perfusión se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, sólo como medicamento de marca, con un precio mínimo en el sector público de S/. 1,020.00 soles la unidad.⁴⁰

Los medicamentos para un tratamiento alternativo constituido por cisplatino/carboplatino y fluorouracilo se encuentran disponibles con precios variables para cisplatino y carboplatino de acuerdo a la presentación farmacéutica. Considerando los precios más altos para la combinación cisplatino/carboplatino más fluorouracilo, alcanza un precio aproximado de S/. 407.16 soles mientras que la combinación de cetuximab más quimioterapia alcanza los S/. 1,427.16 soles, como se observa en la siguiente tabla:

⁴⁰ Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos – SNIPPF. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID-Ministerio de Salud. Acceso a la página web febrero 2022



Producto Farmacéutico	Precio/ <precio	Precio/ >precio	Cetuximab + Qtp	Qtp
Cetuximab 100 mg/20 mL Iny	1,020.00		1,020.00	
Cisplatino 10 mg/10 mL Iny	28.60	65.00	65.00	65.00
Cisplatino 50 mg/50 mL Iny	14.22			
Carboplatino 450 mg/ 45 mL Iny	66.00	66.00		
Carboplatino 150 mg/15 mL Iny	5.50	336.00	336.00	336.00
Fluorouracilo 250 mg/5 mL Iny	6.16		6.16	6.16
Costo total (S/.)			1,427.16	407.16

XI. RESUMEN

- Se conoce bajo el nombre cáncer de cabeza y cuello (CCC) a los tumores malignos que se localizan en una gran variedad de subsitios que incluyen senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral, lengua y glándulas salivares. La enfermedad avanzada corresponde a los estadios III-IV y describe tumores invasivos que interfieren con las estructuras circundantes, mayor compromiso de los ganglios linfáticos o diseminación metastásica. Pueden tener su origen en las células escamosas que recubren las superficies de la mucosa de la CC y representan más del 90%, siendo de comportamiento agresivo, incluso comprometiendo órganos y tejidos en etapas posteriores al tratamiento. El pronóstico de los pacientes con cáncer de células escamosas de CC recurrente o metastásico es generalmente malo. La mediana de supervivencia en la mayoría de las series es de 6 a 15 meses dependiendo de los factores relacionados con el paciente y la enfermedad.
- La terapia sistémica está indicada para la mayoría de los pacientes con carcinoma de células escamosas de CC metastásico o recurrente avanzado. La elección del régimen sistémico está influenciada por múltiples factores clínicos, incluidas las comorbilidades del paciente, el estado funcional, la terapia previa y las características patológicas. Entre las opciones de tratamiento sistémico se incluyen los agentes dirigidos molecularmente como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) siendo uno de ellos cetuximab.
- Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico, producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante, pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes antineoplásicos y subgrupos anticuerpos monoclonales e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Fue aprobado por la FDA para su uso en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa después de la terapia basada en platino en el 2011.



- Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica sobre el tratamiento comparativo de cetuximab más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo, seguido de cetuximab en monoterapia, en comparación con quimioterapia basada en platino y fluorouracilo. La búsqueda permitió evidenciar los escasos de estudios comparativos de buena calidad científica.
-
- En la búsqueda de información científica se identificó el estudio pivotal **EXTREME (Vermorken J et al, 2008)**, un estudio de calidad de vida en base a los datos del estudio EXTREME realizado por **Mesías et al (2010)** y una ETS del Instituto de Excelencia en la Atención en Salud (NICE).
- La aprobación de la indicación por la FDA se basó en un solo estudio, el estudio EXTREME en el que observó un beneficio muy marginal en SG a favor de cetuximab más la terapia basada en platino y fluorouracilo (HR=0.80, IC 95% 0.64-0.98) y así mismo se observó una diferencia de 2.7 meses en la mediana de SG entre los dos grupos de tratamiento (10.1 meses para el grupo de la combinación y 7.4 meses para el grupo de quimioterapia)
- En reporte realizado por **Vermorken J et al (2008)**, permitió observar que el estudio EXTREME presenta limitaciones en el diseño metodológico (sesgo de cegamiento de participantes y personal y sesgo de cegamiento en la evaluación de resultados), por lo que los resultados presentados en el estudio crean incertidumbre para su generalización o extrapolación en otras poblaciones.
- En el estudio de calidad de vida realizado por **Mesías et al (2010)**, en el análisis de calidad de vida global medido con el cuestionario QLQ-C30, no se observó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto al promedio de las peores puntuaciones post basales para cada escala y en las medias de las mejores puntuaciones posteriores al inicio. De acuerdo a las mediciones específica para la enfermedad medidas con el cuestionario QLQ-H&N35, en el tercer ciclo, las diferencias entre los brazos para cuatro de las siete escalas de síntomas de múltiples ítems (dolor y problemas para tragar, hablar y comer) fueron significativamente a favor de cetuximab más quimioterapia basada en platino, y estas diferencias permanecieron significativas después de ser ajustadas por la diferencia al inicio del estudio. Sin embargo, solo el 44% de los pacientes tenían una evaluación inicial y posterior evaluable. Con respecto a otros síntomas en los pacientes, la única diferencia entre los brazos de tratamiento fue en cuanto a la tos, que fue menor en el brazo de cetuximab; sin embargo, después del ajuste por referencia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa
- En la ETS realizada por NICE la evidencia para evaluar la eficacia clínica de cetuximab se basó en la información presentada por la compañía y el informe del grupo de revisión de evidencia (ERG) de NICE, que incluyó un solo ensayo controlado aleatorizado relevante (EXTREME). En los resultados presentado por la empresa para la población total del ensayo y para una serie de subgrupos planificados previamente, se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG asociada con cetuximab en la población total del ensayo, y en los análisis de subgrupos planificados previamente solo la ubicación del tumor mostró una interacción significativa con el tratamiento, sugiriendo



solo una mayor eficacia en los tumores de la cavidad oral. La empresa presento datos adicionales, sin embargo, NICE observó que la validez de las ganancias de SG modeladas para el subgrupo adicional, así como por el número de pacientes incluidos, fueran lo suficientes para proporcionar pruebas sólidas de eficacia, y que, además, la evidencia proporcionada por la empresa respaldara los años de vida ganados previstos para el subgrupo combinado de edad y KPS.

- En relación a la seguridad, la FDA estableció una advertencia sobre el uso de cetuximab, debido a que puede causar reacciones graves y mortales durante la administración por infusión. Así mismo, indica que en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que recibe cetuximab con terapia basada en platino y fluorouracilo, se reportó paro cardiopulmonar o muerte súbita. La AEMPS señala que las reacciones adversas a cetuximab que se producen en más del 80% de los pacientes son cutáneas, hipomagnesemia en más del 10% y las reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados, se presentan en más del 10%, y con síntomas graves en más del 1%. Para la combinación de cetuximab con quimioterapia en comparación con quimioterapia, la frecuencia de leucopenia grave o de neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis. La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas.
- En el estudio de **Vermoken et al**, se reportaron eventos adversos de grado 3 o 4 que incluyeron 9 casos de sepsis en el grupo de cetuximab, en comparación con 1 caso en el grupo de quimioterapia ($p = 0,02$), y 11 casos de hipomagnesemia en el grupo de cetuximab, en comparación con 3 casos en el grupo de quimioterapia ($p=0,05$). Se observaron reacciones cutáneas de grado 3 en el 9% de los pacientes que recibieron cetuximab. Se observaron cuatro reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 (dos casos de alergia o anafilaxia, uno de disnea y uno de hipotensión) y dos reacciones de grado 4 (alergia o anafilaxia en ambos casos) entre los pacientes que recibieron cetuximab. No hubo reacciones relacionadas con la infusión en el grupo de quimioterapia sola. Se reportaron diez muertes (tres en el grupo de cetuximab y siete en el grupo de quimioterapia sola).
- Para la evaluación de los costos del tratamiento se identificó una evaluación económica de costo efectividad realizadas por NICE, en este análisis las ratios incrementales de costo efectividad (ICER) presentadas por la empresa, para el caso base y los análisis de subgrupos planificados previamente, eran sustancialmente más altas que las que normalmente se consideraban un uso aceptable de recursos del SNS de Inglaterra. NICE, debido a sus preocupaciones sobre la extrapolación de los resultados del ensayo para estimar la supervivencia en el modelo económico y la incertidumbre sobre la cantidad de pacientes disponibles para el análisis en cada uno de los subgrupos planificados previamente presentados por la empresa, realizó análisis exploratorios utilizando suposiciones y parámetros alternativos en el modelo económico. Concluyeron que existía incertidumbre considerable en torno a los resultados de los análisis de la





empresa, y que era plausible que el verdadero ICER estimado para cetuximab más quimioterapia basada en platino fuera incluso mayor al presentado por la empresa.

- En el Perú, el precio de la combinación de cetuximab y QT asciende a S/.1,427.16 soles y el precio de la quimioterapia sola asciende a S/. 407.16 soles.
- Con respecto a la conveniencia de uso, se presentan mayores problemas de seguridad con la administración de cetuximab en combinación con la terapia basada en platino y fluorouracilo en comparación a la quimioterapia sola (**FDA, Vermoken and et al**).

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al producto farmacéutico Cetuximab 100 mg/20 mL Solución inyectable endovenosa más quimioterapia a base de platino y fluorouracilo, seguido de cetuximab monodroga para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, metastásico o en primera recurrencia; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el producto farmacéutico en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).





ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Términos de búsqueda	Estudios seleccionados
PUBMED	<p>(head and neck cancer) OR (lip cancer) OR (oral cavity cancer) OR (oropharynx cancer) OR (hypopharynx cancer) OR (nasopharynx cancer) OR (larynx cancer) OR (paranasal tumor) OR (ethmoid sinus tumor) OR (maxillary sinus tumor) OR (salivary gland tumor) OR (mucosal melanoma head) OR (mucosal melanoma neck) AND Cetuximab</p> <p>Resultados: 126 Ensayo clínico, Filtros: Fase III, Ensayo controlado aleatorizado, Humanos, del 1/1/2005 al 25/7/2022. Seleccionado: 1</p> <p>EGFR inhibitors OR monoclonal antibodies OR tyrosine kinase inhibitors OR Cetuximab AND head and neck cancer OR non-nasopharyngeal cancers</p> <p>Resultados 335 Filtros aplicados: Ensayo clínico, Fase III, Ensayo controlado aleatorizado, Humanos, desde 2005/1/1 - 2022/7/22. Seleccionado 1</p> <p>Cetuximab AND head and neck cancer OR non-nasopharyngeal cancers</p> <p>Resultados 129 Filtros aplicados: Ensayo clínico, Fase III, Ensayo controlado aleatorizado, Humanos, del 1/1/2005 al 22/7/2022</p>	<p>Vermorken J et al, 2008 ECA</p> <p>Mesías et al, 2010 ECA</p> <p>Rivera F. et al 2019 ECA</p> <p>DynaMed 2022 monografía</p> <p>Best Practice 2022 monografía</p> <p>UpToDate 2022 monografía</p>
TRIPDATABASE	<p>Cetuximab AND head AND neck cancer OR non-nasopharyngeal cancers</p> <p>Resultados: 9 estudios secundarios, RS 15</p>	
ACCESSSS	<p>Cetuximab AND head AND neck cancer OR non-nasopharyngeal cancers</p> <p>Seleccionados 4</p>	