



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.º 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE, METASTÁSICO Y CON PROGRESIÓN LUEGO DE AL MENOS TRES LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA

**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

Agosto, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez declaró haber recibido financiamiento por concepto de *viajes, alojamiento o gastos y proyectos de investigación en el campo de la salud* por parte de la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CCC	Cáncer de cabeza y cuello
CCC-CE	Cáncer de cabeza y cuello de células escamosas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EMA	European Medicines Agency
EVA	Escala visual analógica
FDA	Food and Drug Administration
5-FU	5-Fluorouracilo
GPC	Guías de práctica clínica
HPV	Virus del papilloma humano
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IC	Intervalo de confianza
ICO	Instituto Catalán de Oncología
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
QALY	Quality-adjusted life year
QT	Quimioterapia
RS	Revisión sistemática
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>A. ANTECEDENTES</u>	8
<u>A. ASPECTOS GENERALES</u>	9
<u>B. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	15
<u>I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	15
<u>II. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	18
<u>III. ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	20
<u>V. DISCUSIÓN</u>	27
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	30
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	32
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab en comparación al mejor tratamiento de soporte, en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello (CCC) recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.
- No se identificaron estudios que hayan evaluado a la población descrita en la pregunta PICO de este dictamen. Por ello, se ha incluido evidencia indirecta a fin de evaluar su idoneidad para ser generalizada, o es relevante para la población objetivo de este dictamen. Así, se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que se basaron estos documentos.
- El ECA de Ferris et al., 2016 comparó nivolumab con el tratamiento de elección del investigador (docetaxel, cetuximab o metotrexato), en pacientes con CCC de células escamosas (CE) recurrente y metastásico con quimioterapia (QT) previa. En base a un análisis interino, este estudio mostró la superioridad de nivolumab sobre los comparadores, en ofrecer una modesta ganancia en la sobrevida global (SG) de 2.4 meses, pero sin cambios en el resto de sus desenlaces secundarios, incluyendo la sobrevida libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la calidad de vida.
- Como se ha descrito en dictámenes previos, los estudios que se terminan precozmente (estudio truncado), es decir sin haber obtenido el número de eventos necesarios calculado, como es en el caso del estudio Ferris et al., tienden a sobrestimar el efecto. Esta sobreestimación fue estudiada en una revisión sistemática (RS) que mostró que los ensayos truncados sobreestimaban alrededor del 29 % del efecto de un ensayo no truncado. Considerando lo mencionado en líneas anteriores, el valor del riesgo relativo de muerte con nivolumab, que correspondería a un ECA no truncado, sería no significativo (RR no truncado: 1.11 intervalo de confianza (IC) al 95 %: 0.94 - 1.30).
- Respecto a la calidad de vida, los datos presentados en una publicación de Ferris et al., 2016 solo pueden ser considerados como exploratorios debido a que tienen muchas limitaciones. Hubo una muy pobre tasa de respuesta a los cuestionarios y solo se tenían datos hasta la semana 15 de tratamiento, cuando el estudio ha presentado datos de seguimiento hasta los 18 meses. No se realizaron ajustes por múltiples comparaciones y lo más importante, debido al análisis jerárquico del estudio, los resultados de desenlaces posteriores a uno que no ha mostrado significancia, son de difícil interpretación respecto a su

validez. En el ensayo de Ferris et al., la SLP no fue significativa, por tanto, el resto de sus desenlaces secundarios solo pueden ser tomados de manera exploratoria.

- Por encima de esta fragilidad de la evidencia disponible, existen importantes aspectos clínicos en la población que cuestiona si la evidencia del estudio de Ferris et al., es relevante para la población de interés de este dictamen. El estudio de Ferris 2016 incluyó mayoritariamente a pacientes que habían progresado a quimioterapia (QT) basada en platinos y solo la quinta parte tenía historia de al menos tres líneas de tratamiento previos. Dado el pobre pronóstico del CCC metastásico y recurrente; la morbilidad, la expectativa de vida y el estado general del paciente estarán más comprometidos con cada episodio de progresión a línea de tratamiento. Al no estar estudiado, es incierta la respuesta que los pacientes tendrían a los tratamientos disponibles subsecuentes. Los pacientes de interés de este dictamen han recibido al menos tres tratamientos que incluyen a taxanos como docetaxel y paclitaxel, pero docetaxel fue un tratamiento comparador en el estudio de Ferris et al., y debido a la falta de información sobre el uso de tratamientos previos en el ensayo, es difícil determinar si los pacientes ya habían recibido este tratamiento o no.
- Una última publicación del estudio CheckMate publicado por Ferris et al., 2018, describió los resultados a un mayor plazo de tiempo. Sin embargo, debido a la falta de rigurosidad metodológica que permita hacer inferencias de la eficacia relativa y daño de nivolumab, este reporte no contribuye con evidencia nueva consistente y no cambian por tanto las observaciones hechas al estudio de CheckMate 141 en el reporte de Ferris et al., 2016. Así, el análisis de la SG se realizó sin implementar ningún ajuste por desgaste del valor alfa, derivado de los análisis previos usando la misma base de datos. Los autores no reportaron el valor p ni se reportaron el número de eventos de muerte. Además, los intervalos de confianza de las medianas de la SG se superponían, sugiriendo que no serían diferentes. Por otro lado, no se reportaron todos los EA observados con los tratamientos, sino los que según los autores consideraron estar relacionados con el tratamiento, creando el riesgo de un reporte selectivo que favorece al brazo de nivolumab.
- La evaluación de NICE se enfocó en la población que había progresado tempranamente con QT a base de platinos, y aunque recomendó el uso de nivolumab, una primera evaluación concluyó que nivolumab no era costo-efectiva. Después de esta primera negativa, se discutieron nuevos arreglos comerciales con el fabricante que incluyeron un descuento en el precio de nivolumab, acordado de manera confidencial, y se aplicó una regla de interrupción de uso a los dos años. Con tales ajustes, las razones de costo-

efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) calculados se hicieron más costo-efectivas y se recomendó su uso en pacientes CCC que progresaron tempranamente con QT a base de platinos. Por lo tanto, está evaluación económica no es extrapolable a nuestro contexto por las condiciones específicas en las que se realizó.

- Respecto al perfil de daño con ambas intervenciones evaluadas, ambas intervenciones produjeron alta toxicidad, con más de la mitad de los pacientes afectados por un EA serio. Las tasas de pacientes afectados por un EA serio con nivolumab fue del 53.8 % y con el tratamiento de elección del investigador 59.4 %. Nivolumab se asoció mayormente con afecciones inmunológicamente mediadas como neumonitis, hipofisitis, hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical, mientras que los comparadores se asociaron con mayores EA gastrointestinales.
- La evidencia disponible respecto a nivolumab es inadecuada para resolver la pregunta PICO de este dictamen. El diseño del estudio no permite derivar de manera apropiada los efectos, y crea incertidumbres respecto a su eficacia relativa al mejor tratamiento de soporte en los pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.
- Así, a la luz de la evidencia actualmente disponible, se encuentra que existen incertidumbres respecto a un beneficio clínico relevante con nivolumab y con elevado riesgo de toxicidad (más de la mitad de los pacientes sufrieron de un EA serio). Este escenario resulta en un balance riesgo beneficio que puede ser desfavorable, considerado que el comparador en la pregunta PICO es tratamiento de soporte. La alta incertidumbre del beneficio clínico que el medicamento pueda ofrecer para el tipo de población de interés, a lo que se añade el hecho que tiene un elevado riesgo de causar un evento adverso serio, y su alto costo, hace que la inversión de los limitados recursos en esta tecnología se presente con un perfil de costo-oportunidad con alto riesgo de no ser favorable.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de nivolumab como tratamiento de pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello recurrente, metastásico con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Miguel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente mayor, 18 años, diagnóstico cáncer de cabeza y cuello, recurrente, metastásico, no tributario de tratamiento curativo, progresión después de 6 meses de quimioterapia basado en platinos, ECOG 0-1, adecuada función renal y hepática
I	Nivolumab
C	No hay comparador disponible
O	Sobrevida global

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y la de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello recurrente, metastásico con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia
I	Nivolumab
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global

	Calidad de vida
--	-----------------

A. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) está constituido por una variedad heterogénea de tumores malignos que se originan en la mucosa de la cavidad oral, oro faringe, hipo faringe, nasofaringe, laringe, fosas nasales, senos paranasales, tiroides y glándulas salivales. La mayoría de los casos de los CCC (95 %) son carcinomas de células escamosas (CCC-CE) que se originan en la cavidad oral y faringe. Los adenocarcinomas, quistes adenoides y variedades mucoepidermoide son más frecuentes en las glándulas salivales; mientras que, en la glándula tiroides, los más frecuentes son los subtipos histológicos que incluyen el papilar, folicular de células gigantes, carcinomas de células Hürthle y linfomas.

Los factores de riesgo más importantes del CCC identificados son el consumo de tabaco y alcohol, los cuales tienen un efecto sinérgico (Conway 2009 y Purdue 2009). El subgrupo de CCC-CE, particularmente aquellas de la orofaringe, son causadas por la infección con los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (HPV) (WHO 2007).

En los países occidentales, la incidencia del CCC-CE está declinando lentamente en lugares específicos durante la década pasada, que puede ser atribuida a la disminución de la prevalencia de los factores de riesgo más tradicionales, principalmente el tabaco. Sin embargo, los cánceres de la lengua y particularmente los de la orofaringe se están tornando más prevalentes, pudiéndose relacionar con un incremento en las infecciones por el HPV. Los tumores HPV positivos y HPV negativos representan entidades clínico patológicas diferentes.

El pronóstico de los pacientes con CCC-CE está ampliamente determinado por el estadio en el momento del diagnóstico. El estadio está determinado por la extensión del tumor y la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos y a la distancia. Los tumores en estadios tempranos son tratados con cirugía o radioterapia, y tienen un pronóstico favorable. Sin embargo, solo cerca de un tercio de los pacientes se presentan en estadios tempranos de la enfermedad, mientras que los casos más comunes se presentan en estadios avanzados con metástasis ganglionar.

La mayoría de los pacientes con CCC-CE se presentan en estadios avanzados (estadio III a IVB) (Argiris 2007 y Seiwert 2005). Dado que muchos pacientes con enfermedad recurrente y/o metastásica no son tributarios de un tratamiento curativo, la opción de tratamiento para ellos es la quimioterapia paliativa, siempre que el estado general lo permita. A pesar del tratamiento, una proporción significativa de pacientes desarrollará recurrencia de la enfermedad, con un 60 % de riesgo de recurrencia local y hasta un 30% de recurrencia a distancia (Seiwert 2005 y Marur 2008). La supervivencia promedio de estos pacientes con QT paliativa esta entre 6 y 9 meses (Colevas 2006).

El esquema utilizado clásicamente en primera línea de tratamiento sistémico paliativo en la enfermedad metastásica ha sido la combinación de cisplatino más 5-fluorouracilo (5-FU) (Kish 1984 y Jacobs 1992). Este régimen de QT se asocia a respuestas del 27% - 32 % en enfermedad recurrente o avanzada, con medianas de supervivencia de 5.5 a 8.7 meses. En EsSalud, para el tratamiento de primera línea del CCC-EC metastásico o recurrente e irresecable, se dispone de fluorouracilo y platinos. En una reciente evaluación realizada por el IETSI no se aprobó el uso de cetuximab como tratamiento de primera línea del CCC recurrente, metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo, debido a que la evidencia de su eficacia clínica en la mortalidad proviene de un solo estudio, abierto y con significancia estadística marginal de la SG, además de estar asociado a un perfil de toxicidad importante, que incluye reacciones en la piel y sepsis de grado 3 y 4 de severidad, así como mayores eventos adversos cardiovasculares (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018). Según las recomendaciones internacionales, cuando el paciente progresa después de 6 meses de haber recibido la QT con platino, puede recibir nuevamente este régimen.

Aunque la base de la evidencia fue de baja calidad, las recomendaciones generales en las GPC internacionales para el tratamiento de los casos que progresan con QT en base a platinos, que incluye el uso de taxanos (como docetaxel y paclitaxel) o metotrexato. La elección de alguno de ellos está determinada por el estado general del paciente; reservando el uso de metotrexato para pacientes con mal estado general (medido con ECOG), o que ya usaron previamente un taxano. Estas opciones terapéuticas están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Sin embargo, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad seguirá progresando después de recibir la QT en base a platinos y con taxanos. Es por ello que los médicos especialistas de la institución solicitan la evaluación de evidencia respecto a la eficacia clínica de nivolumab relativa a mejor tratamiento de soporte, en pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.

B. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G4 humana que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con las proteínas: PD-L1 y PD-L2 localizados en los linfocitos T. De esta manera se previene que se inactiven los linfocitos T (causado por la unión de las proteínas PD-L a los receptores) (EMA 2017).

La Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos aprobó en 2016 la monoterapia con nivolumab en el tratamiento de pacientes con CCC-CE recurrente o metastásico y cuya enfermedad progresa con la

QT en base a platinos (FDA). Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de nivolumab en 2017 en pacientes con CCC-CE cuyo cáncer progresa a pesar del tratamiento a base de platino. La aprobación se basó en los resultados del ECA abierto de Ferris et al., 2016 (el único estudio pivotal del medicamento que será descrito en la sección de estudios primarios). La dosis recomendada es de 3 mg/Kg administrado vía endovenosa en 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad.

Nivolumab puede causar enfermedades inmunológicas, que requieren el uso de corticoides y la interrupción o discontinuación permanente de nivolumab. Los eventos adversos más frecuentes son las afecciones tiroideas como hipotiroidismo (9 %), hipertiroidismo (2.7 %); las dermatológicas: rash, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson (9 %); la neumonitis (3.1 %) y colitis (2.9 %). Otras: hepatitis (1.8 %), nefritis (1.2 %), insuficiencia adrenal (1 %), diabetes tipo I (0.9 %), hipofisitis (0.6 %) y encefalitis (0.2 %) (FDA).

Considerando el peso de un paciente de aproximadamente 65 kilos y el precio de adquisición de un vial de nivolumab 40 mg/4 ml de S/ 2 247.12¹, el costo del tratamiento por 6 meses ascendería a S/ 134 827.2 por pacientes y el de un año a S/ 269 654.4 por paciente; sin contar otros costos médicos asociados con la administración y seguimiento.

¹ Fuente: Sistema informático SAP-ESSALUD 2017.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad de nivolumab comparado con mejor terapia de soporte, en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente, metastásico con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Haute Autorité de santé* (HAS) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Términos de búsqueda:

- Cáncer de cabeza y cuello: “*Neoplasms, Head and Neck*”, “*Cancer of Head and Neck*”, “*Upper Aerodigestive Tract Neoplasms*”, “*UADT Neoplasms*”, “*Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract*”, “*Head Neoplasms*”, “*Neck Neoplasms*”, “*Cancer of Head*”.
- Nivolumab: “Nivolumab”, “MDX-1106”, “ONO-4538”, “BMS-936558”, “Opdivo”.

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

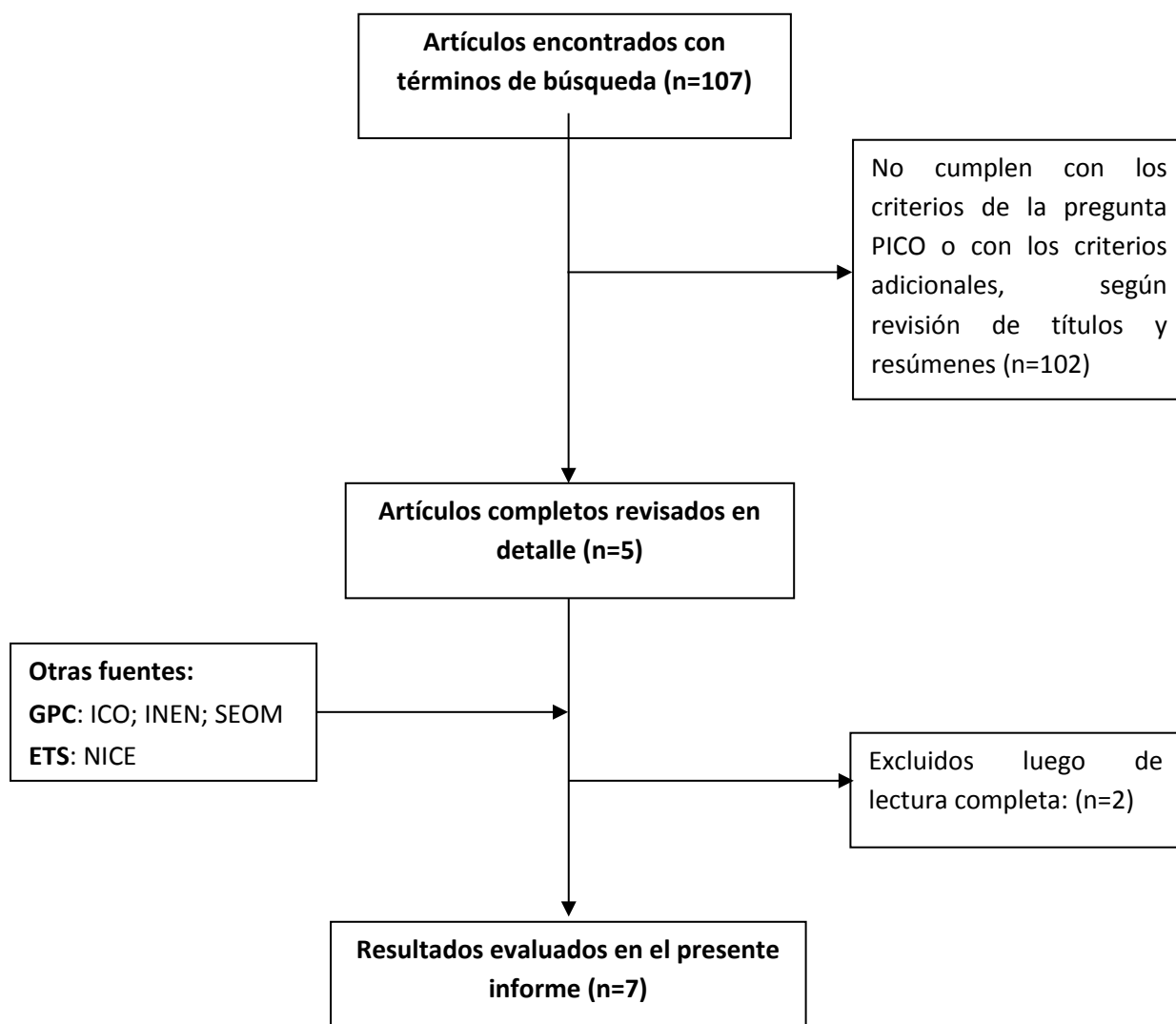
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las RS o MA encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de nivolumab comparado con mejor terapia de soporte en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello recurrente, metastásico con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- *Institut Català d'Oncologia (ICO)-ICS 2017. Institut Català de la Salut. Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de oro faringe, hipo faringe, laringe y nasofaringe.*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017).*
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú (2013). Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE 2017- *"Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy"*.

Estudios primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ferris et al., 2016 - *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.*
- Harrington et al., 2017 - *Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial.*
- Ferris et al., 2018 - *Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression.*

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Institut Catala d'Oncologia (ICO) - ICS 2017. Institut Catala de la Salut. Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de orofaringe, hipofaringe, laringe y nasofaringe

En esta guía se describe las siguientes líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad recurrente metastásica del carcinoma escamoso de CCC.

Primera línea: En base al estudio EXTREME (Vermorken et al., 2008), se recomienda la combinación de platino más 5-FU más cetuximab (nivel de evidencia IA, alto nivel de evidencia de eficacia, procedente de un ECA de calidad adecuada, con beneficio clínico substancial). Este régimen está recomendado para los pacientes que no han recibido tratamiento primario en base a platinos o lo han recibido y han tenido un periodo ≥ 6 meses libre de enfermedad. Si el paciente tiene contraindicación de recibir platinos o 5-FU, o tiene un periodo libre de enfermedad <6 meses post tratamiento primario con platino, se recomienda el régimen: paclitaxel más cetuximab (nivel de evidencia IIB) (alto o moderada evidencia por eficacia, pero con beneficio clínico limitado, procedente de ensayos clínicos pequeños o sesgados).

Segunda línea: se recomiendan el uso de taxanos semanal, o cetuximab como monoterapia si el paciente no la ha recibido en primera línea. Esta recomendación se basó en información procedente de ensayos de fase II, sin grupo comparador. En el estudio de Grau et al., 2009 (Grau 2009) el uso de paclitaxel semanal en monoterapia en pacientes con CCC avanzado con QT previa, se asoció a una tasa de respuesta del 26 %, y una mediana de SG de 5.2 meses (IC 95 % 4.5 - 6.0 meses). Por otro lado, el estudio de Vermorken et al., (Vermorken 2007) mostró que la administración de cetuximab en pacientes con progresión de la enfermedad mientras recibían QT a base de platino, se asoció a tasas de respuesta global del 13 % y una mediana de SG aproximada de 6 meses. Ambas recomendaciones fueron graduadas como IIB.

Tercera línea: una opción terapéutica recomendada en esta guía, para los pacientes con CCC recurrente o metastásico, es el metotrexato administrado semanalmente en monoterapia. En un ensayo aleatorizado de fase II (Guardiola et al 2004), se comparó docetaxel con metotrexato en 57 pacientes con enfermedad recurrente no tratada previamente, en el que docetaxel se asoció a tasas de respuesta superiores a metotrexato (27 % y 15 %, respectivamente), pero ambos obtuvieron similares resultados en la SG y SLP (3.7 y 3.9 meses, respectivamente). El metotrexato semanal puede ser una opción de tratamiento en tercera línea cuando ya se han empleado taxanos en segunda línea en pacientes seleccionados y en buen estado general. Esta recomendación fue graduada como IA.

El CAMHDA (Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria) no ha determinado aún ninguna recomendación respecto al uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes con CCC recurrente y metastásico.

Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)

Esta guía fue desarrollada mediante consenso de diez oncólogos del grupo español para el tratamiento del CCC y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, por sus siglas en inglés). El nivel de la recomendación y calidad de la evidencia fue determinado usando el sistema de graduación de la sociedad de enfermedades infecciosas de América. En esta guía no existe una recomendación específica para la población de interés de este dictamen.

Para el tratamiento de la enfermedad metastásica recurrente se han recomendado solo dos líneas de tratamiento. Aunque la primera línea está más detallada que la segunda, considerando los tratamientos previos del paciente, su estado funcional según ECOG y tiempo transcurrido desde la última dosis de cisplatino hasta la progresión (> y < de 6 meses), estas no tienen asignadas un nivel de evidencia y de recomendación.

Cuando se considera que el paciente no es tributario de cirugía o re-irradiación con o sin QT, se recomienda el uso de QT paliativa. Estas opciones están clasificadas según el número de línea de tratamiento, y en cada una de ellas en función al estado funcional del paciente (medido con el ECOG):

Primera línea

Pacientes sin QT previa

El grupo elaborador de esta GPC recomienda para los pacientes con un estado funcional de 0-1 la combinación de cisplatino, 5-fluorouracil, y cetuximab (protocolo EXTREME) (Vermorken 2008). Si el paciente no se encuentra en buen estado funcional para recibir cisplatino, una opción que también recomiendan es el uso de carboplatino.

Si el paciente no puede recibir platinos por enfermedad concomitante, por haberlo recibido previamente o tiene un estado funcional ECOG= 2, el tratamiento de elección que se recomienda en esta GPC es el tratamiento de soporte para los síntomas, y en estos pacientes se recomienda la combinación de ERBITAX (paclitaxel más cetuximab) (Hitt 2012).

El tratamiento recomendado en esta GPC para los pacientes con estado funcional 3 o 4 es el tratamiento de soporte de los síntomas.

Pacientes con QT previa

Los pacientes que han recibido QT previa y recurren después de más de 6 meses de haberlo recibido, pueden recibir las mismas opciones de tratamiento como los pacientes sin QT previa. En cambio, los pacientes con progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses después de haber recibido la última dosis de cisplatino, no deben volver a recibir cisplatino o carboplatino.

Segunda línea

El grupo elaborador de esta GPC recomienda la inmunoterapia con nivolumab (Ferris et al., 2016) (nivel de evidencia I A, que significa para los desarrolladores de la guía que la evidencia proviene de al menos un ECA, y esta es buena para recomendar su uso), sugiriendo que los tumores que son PD-L1 positivos se benefician más.

En esta GPC no se ha incluido una recomendación para la población de interés. El uso de nivolumab se ha situado como segunda línea de tratamiento con una sugerencia de mayor beneficio en casos con tumores que expresan la proteína PD-L1, aunque la evidencia científica que sustenta esta recomendación no ha podido establecer el factor predictivo de la tasa de PD-L1.

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

En esta guía desarrollada por especialistas del centro referencial nacional más importante, no se ha identificado una recomendación específica para la pregunta PICO de este dictamen.

Bajo el título de cáncer de nasofaringe recurrente, irresecable o metastásico (incurable) se describen regímenes de QT combinados o de agentes únicos, pero no están ordenados según el número de línea de tratamiento. Respecto a la valoración de la evidencia, solo en algunas combinaciones se ha agregado la clasificación de categoría 1, que significa para los desarrolladores de esta guía que la evidencia se ha obtenido de un ensayo clínico aleatorizado y controlado; pero no se adjuntó el estudio en el que se basaron los desarrolladores de esta guía para formular la recomendación. Bajo este grupo sin clasificación del orden de tratamiento se mencionan como alternativas al uso de:

- cisplatino + 5-FU+ cetuximab
- cisplatino o carboplatino + docetaxel + paclitaxel
- cisplatino + paclitaxel
- cisplatino/cetuximab (no nasofaríngeo)

Esta GPC desarrollada por el INEN, no contiene recomendaciones específicas para la población de interés del presente dictamen, además de no haber sido elaborada con un rigor metodológico que pueda ser catalogado como sistemático. Aunque las recomendaciones transcritas acá han sido catalogadas como categoría 1, no se ha

referenciado el estudio en el que se basan, y se desconoce los métodos utilizados para graduar la calidad de la evidencia y la respectiva correspondencia con la recomendación.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE - Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Noviembre 2017

En esta ETS se recomienda el uso de nivolumab dentro de un acuerdo comercial con el fabricante, como una opción de tratamiento de los adultos con CCC-CE cuya enfermedad ha progresado con el uso de QT a base de platinos, pero solo si “la enfermedad ha progresado dentro de los 6 meses de haber recibido la QT (progresión temprana) y el uso de nivolumab se interrumpe a los dos años de uso, o más temprano si la enfermedad progresa”.

Es importante aclarar que el contexto en el que NICE evaluó nivolumab se ajustaba al diseño del estudio de Ferris et al., y no es semejante al de la pregunta PICO de este dictamen. Así, se consideró a una población que había progresado tempranamente al uso de QT en base a platinos (dentro de los 6 meses de haber recibido la última dosis), es decir después de solo un tratamiento previo. La evaluación del uso de nivolumab era como segunda línea de tratamiento (después del progreso temprano con QT a base de platinos). Se aceptó como comparador apropiado a docetaxel en pacientes en buen estado general para recibir esta medicación, ya que, para estos pacientes con progresión temprana, en el sistema de salud del Reino Unido, aunque se incluyen las QT con taxanos (paclitaxel, docetaxel) o metotrexato, se prefiere el uso de docetaxel para pacientes en buen estado general y el uso de metotrexato se reserva para los pacientes con pobre estado general o con uso previo de un taxano.

La evidencia clínica se consideró a partir de los resultados del estudio de Ferris et al., 2016. Los resultados presentados hasta septiembre 2016 (del estudio publicado, el corte para el análisis de la SG fue diciembre 2015), mostraron que nivolumab estaba asociado con una mediana en la SG de 7.7 meses y en el grupo comparador (elección de los investigadores) era de 5.1 meses, con un *hazard ratio* (HR) de muerte con nivolumab respecto a los comparadores de 0.71, IC 95 % 0.55 - 0.90; p=0.0048). Esto se traduce en un incremento de 2.6 meses en la SG y una reducción del 29 % en el riesgo instantáneo de muerte con nivolumab comparado con el tratamiento de elección del investigador. En cambio, la SLP fue similar entre nivolumab y el grupo control (2.0 meses para nivolumab y 2.3 meses para los tratamientos de elección de los investigadores (HR: 0.87; IC 95 % 0.69-1.11; p=0.26)). Se presentaron las tasas de SG a los 18 meses de seguimiento, que mostraron que el 21.5 % de los pacientes en el grupo de nivolumab permanecían vivos comparado con el 8.3 % en el grupo de los tratamientos de elección de los investigadores. Sin embargo, el beneficio incremental más allá de los 24 meses era incierto.

Luego de evaluar la evidencia procedente del estudio CheckMate-141 (Ferris 2016) y el análisis económico, el ICER por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganado más plausible estaba por encima de £50,000. Por ello, NICE consideró que nivolumab no era costo-efectivo y no recomendó su uso en pacientes con CCC-CE que habían progresado mientras recibían, o hasta los 6 meses después de haber recibido la QT en base a platinos.

Después de esta primera negativa a recomendar el uso de nivolumab en la población descrita, se discutieron nuevos arreglos comerciales entre el fabricante de nivolumab y el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés), pero aun con los descuentos considerados en el esquema de acceso al paciente, el uso de nivolumab en la población incluida en el estudio de Ferris 2016, no era costo-efectivo para el uso de los recursos del NHS. Por lo que se concluyó que nivolumab no tenía potencial plausible para satisfacer los criterios de uso de rutina en toda la población incluida en el ensayo.

Se discutió si nivolumab podría ser costo-efectivo en una subpoblación, aquella con mayores niveles de expresión tumoral del PD-L1 que el resto de la población incluida en la autorización aprobada por las agencias reguladoras del medicamento. Sin embargo, el grupo de NICE consideró que los análisis por subgrupo eran inciertos debido al pequeño número de pacientes y porque el estudio no tenía la potencia suficiente para mostrar una diferencia entre los subgrupos de PD-L1.

Para que los ICER se hicieran más costo-efectivo, se decidió incluir reglas de suspensión del uso de nivolumab. El ICER para toda la población del ensayo incluyendo los descuentos acordados confidenciales en el precio de nivolumab con el fabricante, estaba entre £30,377 y £49,408 por QALY ganado dependiendo en el punto temporal utilizado para la extrapolación. Por lo tanto, se concluyó que nivolumab mostraba un potencial plausible de ser costo-efectivo en toda la población del ensayo, pero incorporando una regla de interrupción de su uso a los dos años y con el acuerdo confidencial en el descuento del precio.

NICE evaluó la costo-efectividad de nivolumab como una opción de tratamiento de la recurrencia temprana (dentro de los 6 meses después de la última dosis administrada de platinos). Aunque la autorización de nivolumab es más amplia (no hace una distinción en el tiempo hasta la recurrencia), NICE se enfocó en la población incluida en el ensayo de Ferris et al., 2016. La primera evaluación de NICE concluyó que nivolumab no era costo-efectiva para la utilización de los recursos del NHS, los ICER calculados eran demasiado altos para recomendar su uso rutinario. Después de esta negativa, se implementaron cambios para que su uso resultara costo-efectivo, como la aplicación de un descuento en el precio de nivolumab, acordado de manera confidencial, y una regla de interrupción de uso a los dos años.

Reacciones adversas

NICE consideró que las inmunoterapias pueden causar enfermedades inmunológicas, pero de rara ocurrencia, como las neumonitis, que pueden requerir hospitalizaciones prolongadas. En la información que la compañía fabricante proporcionó a NICE se incluyeron cinco casos de neumonitis en el brazo de nivolumab, de los cuales dos fueron clasificados con grado 3 o 4 de severidad. Nivolumab causa menos efectos adversos conocidos y relacionados con la QT convencional, como docetaxel, pero puede causar raras enfermedades inmunológicas, pero potencialmente serios.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Ferris et al., 2016 - Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

Este fue un ECA de fase III y abierto que comparó el uso de nivolumab con el tratamiento de elección del investigador (cetuximab, docetaxel y metotrexato), en pacientes adultos con CCC-CE recurrente o metastásico, estadio III/IV, con progresión durante la terapia basada en platinos o dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis, ECOG \leq 1 y sin metástasis cerebrales activas.

Un total de 361 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 a 2 brazos de estudio, 240 en el brazo de nivolumab y 121 en el brazo de control. La aleatorización se estratificó según el tratamiento previo con cetuximab (sí o no).

Para los pacientes en ambos brazos del estudio, el investigador determinó, antes de la aleatorización, qué terapia se administraría si se asignaba al brazo del comparador (cetuximab (n=13), metotrexato (n=46) o docetaxel (n=52), cada uno como monoterapia). Se administró nivolumab a la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas. La terapia de control consistió en la administración intravenoso (IV) de metotrexato a la dosis de 40 - 60 mg/ m² de superficie corporal (SC) por semana, docetaxel a la dosis de 30 - 40 mg/ m² de SC por semana, o cetuximab a la dosis de 250 mg/ m² de SC por semana, después de administrar una dosis de carga de 400 mg/ m² de SC.

El desenlace primario del estudio fue la SG y los secundarios incluyeron la SLP, la calidad de vida y eventos adversos (EA). La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó utilizando las escalas funcionales y la escala de estado de salud global del instrumento EORTC QLQ-C30 específico de la enfermedad. El resultado "estado de salud" se obtuvo utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) del Cuestionario Europeo de Calidad de Vida 5 Dimensiones (EQ-5D).

Este estudio incluyó un análisis interino de la SG cuando se observará el 70 % de los eventos de muerte calculados, usando la función del desgaste de alfa de O'Brien–Fleming. Se calculó una muestra de 360 pacientes y 278 muertes para asegurar un análisis interino de dos colas, para detectar un HR de 0.667 (reducción del riesgo de muerte del 33 %) con nivolumab comparado con tratamiento estándar, una potencia del 90 % y una tasa de falsos positivos de 5 %. Se utilizó un IC del 97.73

% para el HR de muerte en el análisis de la SG para reflejar el nivel de significancia de la comparación interina de la SG. Todos los análisis por subgrupo (nivel de expresión de la proteína PD-L1, estado de p16 (positivo o negativo, entre otros) fueron exploratorios y descriptivos ya que no se incluyeron ajustes por múltiples comparaciones, además de que el ensayo no tenía el potencial para detectar interacciones.

Resultados

Características generales

La mayoría de los pacientes incluidos fueron varones (85 %) con una mediana de edad de 60 años, tenían historia de consumo de tabaco (76 %) y estaban en buen estado general, con ECOG de 0-1 en el 97 % de ellos. El sitio del tumor principalmente fue la cavidad oral (50 %), seguido de la faringe (35 %). Se mencionó el número de líneas previas de quimioterapia, pero no fueron descritas. El 45 % de los pacientes recibieron una sola línea de tratamiento, el 34.6 % dos líneas y solo el 20 % de ellos aproximadamente, recibió ≥ 3 líneas de tratamientos previos (la población de interés de este dictamen). Una alta proporción de los pacientes habían recibido cetuximab previamente (≈ 61 %), un medicamento que no está disponible en la institución de EsSalud para esta condición clínica.

En este estudio se presentan los resultados de la SG, la SLP y las reacciones adversas hasta el momento en que se planeó el análisis interino (diciembre del 2015).

Mortalidad

La mediana de la duración del seguimiento para la SG fue 5.1 meses (rango 0 - 16.8 meses), con 218 eventos de muerte observados (78 % de las muertes calculadas). La mediana de la SG calculada para este tiempo de seguimiento en el grupo de nivolumab fue de 7.5 meses (IC 95 %: 5.5 - 9.1 meses) y para el grupo de tratamiento comparador fue de 5.1 meses (IC 95 %: 4 - 6 meses), significando una ganancia de 2.4 meses en la sobrevida con nivolumab. Comparado con el grupo de tratamiento elegido por los autores, se calculó un HR de muerte en el grupo de nivolumab de 0.7 (IC 95 % 0.51 - 0.96; $p=0.01$).

Sobrevida libre de progresión

No hubo diferencias en la tasa de SLP entre nivolumab y el grupo de control (HR de progresión o muerte: 0.89; IC 95 %: 0.70 - 1.13; $P=0.32$).

Tasa de respuesta global y duración de la respuesta

Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en estos dos desenlaces. La tasa de respuesta entre los pacientes tratados con nivolumab fue de 13.3 % (IC 95 %: 9.3 - 18.3) y en el grupo de tratamiento estándar fue de 5.8 % (IC 95%: 2.4 - 11.6). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2.1 meses con nivolumab y de 2.0 meses en el grupo de control.

Calidad de vida relacionada con la salud

Para todos los puntos finales, no hubo datos utilizables para la evaluación de beneficios debido a la alta proporción de pacientes que no respondieron a los cuestionarios (> 60%). En general, las tasas de respuesta de los cuestionarios empezaron a declinar progresivamente a partir del primer punto de evaluación después de la aleatorización, con valores inferiores al 70 % ya desde el segundo punto de evaluación. Por lo tanto, no es posible evaluar si existen diferencias en la calidad de vida o la valoración de los síntomas, entre nivolumab y los tratamientos elegidos por los investigadores.

Efectos adversos

Se reportaron dos muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de nivolumab: un caso de neumonitis y otro de hipercalcemia. En el grupo de comparación con los tratamientos elegidos por los investigadores, un paciente falleció por infección pulmonar.

En el grupo de nivolumab, los EA más frecuentes de cualquier grado de severidad fueron fatiga, náuseas, rash, disminución del apetito y prurito. Comparado con los tratamientos elegidos por los investigadores, en el grupo de nivolumab se reportaron mayores EA en el sistema endocrino (7.6 % vs 0.9 %; principalmente hipotiroidismo) y en la piel (15.7 % vs 12.6 %; principalmente rash y prurito). Además, se observó neumonitis en el 2.1 % de los pacientes tratados con nivolumab. Por otro lado, se reportaron mayores EA gastrointestinales con el tratamiento de elección de los investigadores (6.8 % vs 14.4 %; principalmente diarrea).

Respecto a los eventos adversos serios, se reportaron similares proporciones de pacientes afectados (127 de 236 (53.81 %) en el grupo de nivolumab y 66 de 111 (59.46%) en el del tratamiento de elección del investigador. Destacan tres casos de afección seria de la tiroides (un caso cada uno de hipofisitis, hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical), comparado con ningún caso en el grupo control.

Análisis del estudio

Existe un aspecto metodológico importante que limita la modesta ganancia en la SG observada con nivolumab, respecto al tratamiento de elección del investigador. Este se refiere a la sobrestimación del efecto en los estudios terminados precozmente (ECA truncados), es decir mediante análisis interinos con una fracción de la muestra estimada. Este aspecto ha sido discutido ampliamente en dictámenes anteriores en base a la RS de Bassler et al., 2010, en el que, en base a la revisión de 91 ensayos truncados y 424 ensayos no truncados coincidentes en 63 preguntas de investigación, se estimó que la tasa de RR de los ECA truncados sobre los ECA no truncados coincidentes fue 0.71, que se traduce en una sobreestimación del efecto aproximadamente del 29 %. Incluso la presencia de una regla de interrupción es insuficiente para prevenir la sobreestimación del efecto en un análisis temprano.

Con el número de eventos por cada grupo de comparación descritos en el estudio, se recalculó el RR de muerte con nivolumab respecto al tratamiento de elección del investigador, este corresponde a un RR de 0.79, IC 95 % 0.67 – 0.93. Considerando la sobrestimación de los estudios terminados precozmente, el valor de RR que resultaría de un ECA que hubiese completado el número de eventos necesarios calculados, sería de RR (no truncado): 1.11 IC 95 %: 0.94 - 1.30, indicando que no habría diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación si se hubiera llevado a término el ensayo. Tal como se describió anteriormente, los estudios que son terminados tempranamente pertenecerán al grupo de ensayos situados en la parte superior de la distribución aleatoria de los resultados por lo que, sobreestiman el efecto. El valor presentado de HR en el estudio de Ferris et al., proviene de un análisis interino de una proporción de los eventos necesarios calculados, en el que el intervalo de confianza incluye un valor muy próximo al uno, aumentando la incertidumbre de la ganancia real en la SG.

Además, esta incertidumbre crece al notar que la evidencia que provee el estudio de Ferris et al., (2016) es de naturaleza indirecta con respecto a la pregunta PICO de interés de este dictamen. De hecho, al no ser la población incluida en el estudio la misma que la población de interés de la pregunta PICO de este dictamen, sus resultados no pueden ser generalizados directamente a la misma. Específicamente, la población de interés del presente dictamen describe casos progresivos luego de al menos tres líneas de QT, pero solo la quinta parte de los pacientes incluidos en el ensayo recibió al menos tres tratamientos sistémicos previos. Este porcentaje es muy pequeño para ser considerado representativo de la población de interés. Además, se desconoce la naturaleza de estos tratamientos previos, aunque casi las dos terceras partes de los pacientes había recibido previamente cetuximab, medicamento que no está disponible en la institución para pacientes con CCC recurrente y metastásico. Por otro lado, en el ensayo se utilizó como comparador a docetaxel, un taxano que muy probablemente ya ha sido utilizado previamente en la población de interés y por tanto se esté evaluando el re tratamiento. Pero, debido a que el ensayo no brindó información detallada de los tratamientos previos, la interpretación está limitada. Así, la información procedente del estudio de Ferris et al., no puede ser generalizada a la población de interés de este dictamen ya que solo una pequeña proporción (20 %) de los pacientes habían recibido al menos tres líneas de QT, con una alta proporción de ellos (61 %) con uso previo de cetuximab, medicamento no disponible en la institución y la inclusión de docetaxel como comparador, un medicamento que se desconoce si fue utilizado previamente o no en la población incluida en el ensayo, esto último significando que fue reutilizado.

Otros aspectos importantes del estudio de Ferris et al., 2016 se refieren a criterios específicos y medicación después de la progresión de la enfermedad. A pesar de que la autorización de nivolumab es inespecífica en cuanto al tiempo de la progresión (mayor a 6 meses o menor/igual a 6 meses después del tratamiento en base a platinos), según los criterios de inclusión del ensayo de Ferris 2016, el ensayo incluyó a pacientes que habían experimentado progresión durante o dentro de los 6 meses

posteriores a la QT basada en platinos y estaban en buen estado general. Aunque la autorización de nivolumab incluye a pacientes con un inicio de progresión más tardío (progresión después de más de 6 meses después de la terapia basada en platino), no hemos encontrado datos publicados para este grupo de pacientes.

Dado que es una práctica habitual el uso de tratamientos subsecuentes después de la finalización de la intervención en estudio, era importante que se describiera en el estudio publicado por Ferris et al., 2016, si los pacientes que discontinuaron los tratamientos asignados, usaron otros medicamentos, a fin de conocer su naturaleza, la frecuencia y la distribución entre los dos brazos. Esta información resulta relevante cuando en el estudio no se menciona el promedio de dosis recibidas por los pacientes, y los autores solo se limitan a mencionar que una gran mayoría de los pacientes recibieron al menos una dosis de los tratamientos asignados. Debido a esta falta de información no es posible determinar cuánto tiempo los pacientes recibieron nivolumab y si este se administró por un corto periodo de tiempo, abriendo así la posibilidad de que los pacientes recibieron otros tratamientos diferentes al nivolumab por el mayor tiempo que duró el estudio, con lo que los efectos observados no serían únicamente al uso de nivolumab.

Al ser un estudio abierto, los pacientes pueden haber recibido tratamientos adicionales de manera diferencial, pero no se cuenta con información publicada suficiente para esclarecerlo.

Por último, no hemos encontrado evidencia que sustente que los tratamientos incluidos en el brazo comparador tengan eficacia clínica equivalente. No existen estudios comparativos entre docetaxel y paclitaxel, y el uso de metotrexato se reserva para pacientes en mal estado general o que ya recibieron taxanos previamente. Metotrexato está recomendado como tratamiento de tercera línea en base a información procedente de un ensayo de fase II sin comparador, en el que docetaxel se asoció a tasas de respuesta superiores a metotrexato.

Respecto a los EA, se reportaron similares tasas de pacientes afectados con un EA relacionado con el tratamiento de cualquier grado de severidad. Igualmente, la proporción de pacientes que sufrieron un EA serio fue semejante entre ambos grupos. En general, se destaca que con nivolumab se asociaron mayores EA endocrinos relacionados con la tiroides (7.6 % vs 0.9 %), de los cuales tres casos en el grupo de nivolumab fueron severos, pero ninguno en el grupo control. Por otro lado, se reportaron mayores EA gastrointestinales con el tratamiento de elección de los investigadores (6.8 % vs 14.4 %; principalmente diarrea).

Harrington et al., 2017 - Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial

En esta publicación se reportaron los resultados exploratorios de la evaluación de la calidad de vida del estudio Checkmate 141.

Las evaluaciones usando las herramientas se hicieron al inicio antes de empezar el tratamiento, en la semana 9 y luego cada 6 semanas durante todo el periodo de tratamiento.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó utilizando tres cuestionarios: 1) el EORTC QLQ-C30, 2) el específico del cáncer de cuello, EORTC QLQ-H&N35 y 3) el de la calidad de vida en 5 dimensiones en 3 niveles EQ-5D-3L.

Brevemente, el cuestionario EORTC QLQ-C30 consiste en cinco escalas funcionales (físico, rol, social, emocional y cognitivo), nueve síntomas relevantes a los pacientes con cáncer (fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea y problemas financieros) y una escala que mide la calidad de vida global.

El EORTC QLQ-H&N35 consiste en siete escalas de síntomas (dolor, deglución, problemas sensoriales, problemas de contacto social, problemas al comer, problemas al hablar y reducción de la sexualidad) y 11 síntomas (uso de suplementos nutricionales, problemas para abrir la boca, problemas en los dientes, tos, uso de analgésicos, pérdida de peso, ganancia de peso, saliva espesa, tubo de alimentación, boca seca, y sentirse enfermo).

El EQ-5D incluye las siguientes dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor o disconfort y ansiedad o depresión. El resultado "estado de salud" se obtuvo utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) del Cuestionario Europeo de Calidad de Vida 5 Dimensiones (EQ-5D).

Como se mencionó previamente, las tasas de respuesta a los cuestionarios empezaron a declinar progresivamente, desde la evaluación basal hasta el punto en el que los resultados presentados en este documento corresponden solo a la tercera parte de los pacientes aleatorizados (127 de 361, 35 %) y solo hasta la semana 15 de tratamiento (los autores no especifican las razones de haber obtenido una baja tasa de respuesta a los cuestionarios). Siendo un periodo bastante limitado considerando que se han presentados resultados hasta los 18 meses, no existe información para los puntos finales del estudio que permita explorar los resultados de manera equiparable a la duración del estudio.

Respecto a los resultados presentados, los autores resaltaron sus hallazgos producto de múltiples comparaciones entre los grupos. Para el cuestionario EORTC QLQ-C30, los autores presentaron que nivolumab tenía resultados favorables en tres de las cinco dimensiones y en tres síntomas (fatiga, disnea e insomnio) de los nueve que contiene el cuestionario. Igualmente, en la comparación de las puntuaciones del EORTC QLQ-H&N35, después de múltiples comparaciones, se señaló que había mayor pérdida de peso con nivolumab. Por último, no hubo diferencias en las puntuaciones del EQ-5D entre ambos grupos (nivolumab y tratamiento de elección del investigador), los autores no mostraron estos resultados en el documento publicado.

Como se describió previamente, estos datos no son interpretables debido a varias limitaciones metodológicas importantes. La baja tasa de respuesta de los pacientes a los cuestionarios (solo la tercera parte y por un corto periodo de tiempo de duración del estudio (15 semanas)), la falta de ajustes por múltiples comparaciones, y la naturaleza del análisis jerárquico que se incluyó en el estudio (los análisis de calidad de vida ya no tienen relevancia al no haber mostrado diferencia significativa en desenlaces secundarios previos como la SLP). Todas estas limitantes impiden que los resultados puedan ser interpretados, por cual, es incierto el efecto de nivolumab, respecto al tratamiento de elección del investigador, en la calidad de vida de los pacientes con CCC-CE recurrente después de haber fallado a un tratamiento a base de platino.

Ferris et al., 2018 - Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression

Este fue un reporte del estudio CheckMate 141 con datos disponibles hasta septiembre del 2017. En este nuevo reporte los autores presentan resultados de los desenlaces ya reportados previamente tanto en la población total como por subgrupos. Se utilizaron el método de Kaplan-Meier para el análisis de la SG y SLP y se estimaron los HR con sus respectivos IC al 95 %.

Sobrevida global

No se reportó el número de eventos de muerte observados en la población total ni por cada brazo de tratamiento, ni se reportó la media de seguimiento. Los autores reportaron que el HR de muerte era de 0.68; IC 95 % 0.54-0.86. La mediana de seguimiento a este mayor plazo, fue de 7.7 meses (IC 95 % 5.7–8.8) en el brazo de nivolumab y de 5.1 meses (IC 95 % 4.0–6.2) en el brazo de control.

Sobrevida libre de progresión

En este nuevo cálculo de la SLP no se observaron diferencias entre nivolumab y el tratamiento de elección del investigador, para este desenlace. El nuevo HR calculado de muerte o progresión con nivolumab, respecto al comparador, fue de 0.87 [IC 95 % 0.68–1.11]). No se reportaron las medianas de SLP.

Tasa de respuesta global y duración de la respuesta

No se observaron pacientes adicionales al reporte del Ferris et al.,2016 que obtuvieran algún tipo de respuesta objetiva.

Eventos adversos

Los autores reportaron eventos adversos que ellos consideraron relacionados con el tratamiento en vez de reportar todos los eventos adversos observados. En el caso de los eventos adversos serios, se reportó que la incidencia de EA serios relacionados con nivolumab fue de 7.2 % y con el comparador fue de 15.3 %. De manera similar se reportaron las proporciones de abandonos y discontinuaciones por eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Debido a que no se realizaron ajustes por múltiples comparaciones y el estudio no tenía suficiente poder, todos los análisis por subgrupos pueden ser considerados como exploratorios cuyos resultados deben ser confirmados en futuros ensayos clínicos de adecuada calidad, por lo que no serán descritos en el presente documento.

Análisis del estudio

Debido a las importantes limitaciones, este estudio no aporta información adicional a la reportada previamente por Ferris et al., 2016, respecto a la eficacia de nivolumab sobre el tratamiento de elección del investigador que pueda contribuir en la toma de decisiones.

Respecto a la SG el reporte de los datos es incompleto, además de limitaciones metodológicas que limitan su validez. Además, no se reportó el total de eventos de muerte observados hasta este nuevo punto de corte. Tampoco se reportó la mediana de seguimiento; considerando que en la publicación anterior del estudio la mediana de seguimiento fue de 5 meses, era importante saber cuál fue la mediana en el nuevo reporte a mayor plazo, puesto que este resultado ayudaría a interpretar cuánto más aporta esta nueva publicación respecto a la anterior.

Además, se debe tener en cuenta que ya se había reportado un análisis interino de la SG (Ferrer 2016), pero en este nuevo cálculo no se implementó por el desgaste del valor alfa, derivado de múltiples comparaciones en la misma base de datos. Así, se puede ver que no reporta ningún valor p para los cálculos. Por otro lado, los intervalos de confianza de las medianas de la SG en este nuevo cálculo se superponen.

Un aspecto importante que se debe resaltar es la manera en que los autores reportan los daños. En vez de reportar el total de eventos adversos, los autores solo reportaron aquellos que según ellos consideraron estaban asociados con el tratamiento. Este reporte selectivo hace difícil la interpretación de los resultados, ya que esta selección no permite la comparación entre los grupos de estudio en la población de intención a tratar. Así, los valores de daño reportados en esta publicación actual pueden tener un alto riesgo de sesgo de selección que favorezca a nivolumab.

Por lo tanto, debido a la falta de rigurosidad metodológica que permita hacer inferencias de la eficacia relativa y daño de nivolumab, este estudio no contribuye con evidencia nueva a la reportada previamente y no cambia por tanto las observaciones hechas al estudio de CheckMate 141 en el reporte de Ferris et al., 2016.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia clínica y perfil tóxico de nivolumab respecto al mejor tratamiento de soporte, en pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. Así, la búsqueda de la literatura médica científica identificó tres GPC (ICO-2017, SEOM 2017 e INEN 2013), una ETS (NICE 2017) y un único estudio primario (estudio CheckMate 141, Ferris et al., 2016), cuya información constituye la única evidencia en que se han basado la mayoría de las GPC y la ETS. También se incluyó una publicación reciente del estudio CheckMate 141 (Ferris et al., 2018) Así, como se describió anteriormente, la evidencia que procede de este estudio es de naturaleza indirecta para responder la pregunta PICO del presente dictamen.

El estudio de Ferris et al., fue un ECA de fase III y abierto que examinó los efectos en pacientes con CCC-CE irreseccable y con progresión temprana a QT en base a platinos, comparado con el tratamiento de elección del investigador. En base a un análisis interino con una proporción del número de eventos necesarios calculados, se proclamó en este estudio que nivolumab ofrecía una ventaja modesta en la extensión de la vida de aproximadamente 2.4 meses y una reducción del riesgo de muerte del 30 % (HR 0.7, IC 95 % 0.51 - 0.96; $p=0.01$). No hubo diferencias en el resto de desenlaces secundarios, incluyendo la SLP, la TRO, duración de la respuesta y calidad de vida. Asimismo, se debe resaltar que los autores llevaron a cabo múltiples análisis por subgrupo según nivel de expresión del tumor de PD-L1: ≥ 1 % vs < 1 %, ≥ 5 % vs < 5 % y ≥ 10 % vs < 10 %, aunque estos fueron exploratorios, ninguno de ellos sugirió alguna asociación.

El desenlace de la SG se obtuvo con un análisis interino planeado (más del 75 % de los eventos de muerte calculados) y ajustado por el desgaste del valor alfa. Sin embargo, la modesta ganancia en la SG que se proclama está rodeada de alto grado de incertidumbre, resultado de limitaciones metodológicas importantes. Como ya se ha descrito previamente, los estudios que se terminan precozmente (estudio truncado), es decir sin haber obtenido el número de eventos necesarios calculado, como es en el caso del estudio Ferris et al., que sobrestima el efecto. Esta sobreestimación fue estudiada en una RS que mostro que los ensayos truncados sobreestimaban en alrededor 29 % el efecto de un ensayo no truncado. Los estudios que son terminados tempranamente pertenecerán al grupo de ensayos situados en la parte superior de la distribución aleatoria de los resultados por lo que, sobreestiman el efecto. El valor presentado de HR en el estudio de Ferris et al., proviene de un análisis interino de una proporción de los eventos necesarios calculados, en el que el intervalo de confianza incluye un valor muy próximo al uno, aumentando la incertidumbre de la ganancia real en la SG.

Asimismo, se debe notar que el intervalo de confianza del riesgo de muerte presentado en el estudio de Ferris et al., es amplio, con un valor extremo superior

marginal cercano al valor de no diferencia. Además, considerando que la evidencia proviene de un solo estudio, es ideal tener un valor de p suficientemente pequeño que sugiera que los datos de la muestra no apoyan la hipótesis nula, en el orden del 0.005 como sugieren varios grupos de metodistas para evitar falsos positivos (Benjamín 2018). Lo ideal en este contexto es contar con mayores estudios que reduzcan la imprecisión del estimado del efecto y muestre si existe consistencia en los resultados (Loannidis 2005).

Respecto a la calidad de vida, los datos presentados en una publicación solo pueden ser considerados como exploratorios debido a que tienen muchas limitaciones. Hubo una muy pobre respuesta a los cuestionarios y solo se tenía datos hasta la semana 15 de tratamiento, cuando el estudio ha presentado datos de seguimiento hasta los 18 meses. No hubo un ajuste por múltiples comparaciones y lo más importante, debido al análisis jerárquico del estudio, los resultados de desenlaces posteriores a uno que no ha mostrado significancia, son irrelevantes. En el ensayo de Ferris et al., la SLP no fue significativa, por tanto, el resto de sus desenlaces secundarios solo pueden ser tomados de manera exploratoria.

El diseño de estudio de Ferris et al 2016., no aporta evidencia directa para la pregunta PICO de este dictamen. El estudio incluyó mayoritariamente a pacientes que habían progresado a QT basada en platinos y solo la quinta parte de ellos tenía historia de al menos tres líneas de tratamiento previos. Este porcentaje es muy pequeño para ser considerado representativo de la población de interés. Dado al pobre pronóstico del CCC metastásico y recurrente, la morbilidad, la expectativa de vida y el estado general del paciente estará más comprometido con cada historia de progresión a tratamientos previos. Es decir, un paciente con progresión a un tratamiento no será semejante en estos aspectos clínicos y en su respuesta al tratamiento, a uno que ya recibió tres o más tratamientos.

Los autores del estudio de Ferris 2016 no describieron los tratamientos previos, pero, casi las dos terceras partes de los pacientes recibieron previamente cetuximab, medicamento que no se encuentra disponible en la institución para pacientes con CCC recurrente y metastásico, por lo que no refleja a los pacientes que se verían en EsSalud. Docetaxel es un taxano que está disponible en la institución y está recomendado, aunque con evidencia limitada, como un tratamiento posterior al de QT en base a platinos. Por ello, la población de interés de este dictamen que ha progresado al menos a tres líneas de tratamiento, es altamente probable que ya haya recibido previamente docetaxel y/o paclitaxel. Pero, en el estudio de Ferris et al., docetaxel fue un comparador y debido a que los tratamientos previos no fueron descritos en el ensayo, es difícil determinar si docetaxel fue un retratamiento o no. Debido a todas las inconsistencias entre las poblaciones, es incierta la generalización de los resultados del ensayo de Ferris et al., a la población de interés de la pregunta PICO de este dictamen.

Las características de la población evaluada en el estudio de Ferris et al 2016., está corroborada en la ETS que realizó NICE. La evaluación se enfocó en la población

incluida en el ensayo de Ferris et al. Se consideró a una población que había progresado tempranamente al uso de QT en base a platinos (dentro de los 6 meses de haber recibido la última dosis). El uso de nivolumab fue evaluado como segunda línea de tratamiento (después del progreso temprano con QT a base de platinos). Los evaluadores aceptaron como comparadores a los tratamientos seleccionados por el investigador que incluye a docetaxel y metotrexato, por ser opciones de tratamiento disponibles en el sistema de salud del Reino Unido, luego de la progresión a la QT con platinos.

Sin embargo, la primera evaluación de NICE determinó que nivolumab no resultaba ser costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido, requiriéndose de ajustes y arreglos comerciales, como la aplicación de un descuento en su precio, para finalmente recomendar su uso. Aunque los evaluadores de NICE aceptaron que nivolumab cumplía los criterios de tratamiento de “*end of life*”², consideraron inicialmente que nivolumab no era costo-efectivo y no recomendaron su uso en pacientes con CCC-CE que habían progresado mientras recibían, o hasta los 6 meses después de haber recibido la QT en base a platinos. Después de esta negativa de recomendación de uso en la población descrita, se discutieron nuevos arreglos comerciales entre el fabricante de nivolumab y el NHS, pero aun con los descuentos considerados en el esquema de acceso al paciente, el uso de nivolumab no era costo-efectivo para el uso de los recursos del NHS. Para que los ICER se hicieran más costo-efectivo, se decidió incluir reglas de suspensión del uso de nivolumab, que limitaran su uso hasta los dos años. Tras estas modificaciones descritas, el comité de NICE pudo emitir la recomendación de su uso en pacientes con CCC que progresaron tempranamente con QT a base de platinos. Debido a estas consideraciones específicas que no son aplicables en Perú, no es posible extrapolar la evaluación de NICE a un contexto económico, normativo y procedimental como el del sistema de salud de EsSalud.

Respecto al perfil de daño con ambas intervenciones evaluadas, se reportaron similares proporciones de pacientes afectados por un EA serio entre nivolumab y el tratamiento de elección del investigador (53.8 % y 59.4 %, respectivamente) (clinicaltrial.gov). Nivolumab se asoció mayormente con afecciones mediadas inmunológicamente como neumonitis, hipofisitis, hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical, mientras que los comparadores se asociaron con mayores EA gastrointestinales. Ambas intervenciones produjeron significativa toxicidad, con más de la mitad de los pacientes afectados por un EA serio.

La publicación más reciente del estudio CheckMate 141 (Ferris et al 2018) a pesar de utilizar datos a mayor plazo, no contribuye con información adicional respecto a la eficacia y perfil tóxico o daño de nivolumab. Los datos de la SG se presentaron de manera incompleta y el análisis presentado carece de ajustes por desgaste del valor alfa, derivado de las comparaciones anteriores. Tal es así, que los autores ni

² Extiende la vida en al menos 3 meses en pacientes con enfermedades de baja prevalencia, pero con expectativa de vida menor a los 2 años.

presentaron el valor de p del análisis presentado de la SG, que ayude a hacer inferencias sobre el probable efecto de nivolumab respecto al comparador. Los autores no reportaron tampoco cual fue la mediana de seguimiento, información que ayudaría en estimar cuál es la contribución de este nuevo reporte en comparación con la publicación previa, en el que el seguimiento fue de 5 meses. Por otro lado, debido a que en este nuevo análisis los intervalos de confianza se superponen, las medianas de la SG entre nivolumab y el comparador no son diferentes. Los datos presentados solo pueden ser tomados de manera descriptiva ya que carecen de rigurosidad metodológica que apoye su validez interna.

Respecto al perfil de daño con nivolumab, los autores no reportaron todos los EA observados. En su lugar, reportaron de manera selectiva el daño observado, filtrando solo aquellos que los mismos autores catalogaron como eventos adversos asociados con el tratamiento. Por tanto, la información reportada en esta última publicación no aporta evidencia rigurosa respecto a si hay diferencias en la eficacia y daños entre nivolumab y tratamiento de elección del investigador. Debido a la falta de rigurosidad metodológica que permita hacer inferencias de la eficacia relativa y daño de nivolumab, este reporte no contribuye con nueva información de calidad, por lo que no cambian las observaciones hechas al estudio de CheckMate 141 en el reporte de Ferris et al., 2016.

La evidencia disponible respecto al nivolumab es inadecuada para resolver la pregunta PICO de este dictamen. El diseño del estudio no permite derivar de manera apropiada los efectos, y crea incertidumbres respecto a su eficacia relativa al mejor tratamiento de soporte en los pacientes adultos con CCC recurrente metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia. La modesta ganancia en la SG proviene de un análisis interino en un estudio truncado, que tiene alto riesgo de sobreestimar un efecto, cuyo rango superior está muy cerca de la unidad, es decir de no diferencia, y a costa de un substancial riesgo de sufrir de un evento adversos serio (más del 50 %). Este escenario resulta en un balance riesgo beneficio desfavorable, considerado que el comparador en la pregunta PICO es tratamiento de soporte. Ante la incertidumbre de un claro beneficio clínico con elevado riesgo de toxicidad importante como son los EA serios con un producto farmacéutico de alto costo, la inversión de los limitados recursos en esta tecnología no tiene un perfil de costo-oportunidad favorable, lo que significa que su financiación causaría más bien la dificultad de financiar otras intervenciones que sí maximizan el beneficio, con los recursos con los que cuenta una institución pública, y se pueda dar a la población.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia clínica y perfil tóxico de nivolumab respecto al mejor tratamiento de soporte, en pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.
- La principal evidencia de nivolumab en pacientes con CCC-CE recurrente y metastásico con QT previa, proviene de un ECA de fase III y abierto, que mostró una modesta ganancia en la SG de 2.4 meses respecto al tratamiento de elección del investigador (docetaxel, cetuximab y metotrexato), y sin cambio claro en la calidad de vida. Pero, el estimado del efecto no cuenta con suficiente solidez debido a que su estimación se basó en un análisis interino (>70 % de eventos observados), es decir de un estudio truncado, el cual tiene alto riesgo de sobreestimar los efectos. Además, el intervalo de confianza del riesgo de muerte es amplio, con un valor extremo superior marginal cercano al valor de no diferencia (HR 0.7, IC 95 % 0.51 - 0.96; $p=0.01$).
- Es incierta la generalización de los resultados del ensayo de Ferris et al., a la población de interés de la pregunta PICO de este dictamen. El estudio de Ferris et al., incluyó mayoritariamente a pacientes que habían progresado a QT basada en platinos y solo la quinta parte de ellos tenía historia de al menos tres líneas de tratamiento previos. Las dos terceras partes de los pacientes habían recibido previamente cetuximab, y se usó como comparador a docetaxel, un medicamento que los pacientes de interés de este dictamen ya lo habían recibido. Los pacientes incluidos en el único estudio disponible no son representativos de la población de interés.
- La recomendación a favor que hizo NICE del uso de nivolumab en pacientes con CCC con progresión a QT en base a platinos requirió la aplicación de consecutivos arreglos comerciales con el fabricante que incluyeron el descuento en su precio, y en la limitación de su uso hasta los dos años.
- Respecto a la evaluación de la calidad de vida en el estudio de Ferris et al., 2016, no hubo datos utilizables en todos los puntos finales, debido a la alta proporción de pacientes que no respondieron a los cuestionarios (inferior al 60 %). Quedando incierto el efecto del tratamiento con nivolumab en la calidad de vida después de progresar tempranamente a la QT basada en platinos.
- Respecto al perfil de toxicidad de nivolumab, se observaron similares pero altas tasas de EA serios (53.8% en el brazo de nivolumab y 59.4% en el del tratamiento de elección del investigador). Nivolumab se asoció mayormente con afecciones inmunológicamente mediadas como neumonitis, hipofisitis,

hipotiroidismo e insuficiencia adreno-cortical, mientras que los comparadores se asociaron con mayores EA gastrointestinales.

- Una reciente publicación del estudio CheckMate 141 (Ferris et al 2018) carece de rigor metodológico en los análisis presentados, por lo que no es posible hacer inferencias de la eficacia relativa y daño de nivolumab. Así, este reporte no contribuye con evidencia nueva que permita cambiar las observaciones hechas al estudio de CheckMate 141 en el reporte de Ferris et al 2016.
- La evidencia disponible respecto al nivolumab es inadecuada para resolver la pregunta PICO de este dictamen. El diseño del estudio no permite derivar de manera apropiada los efectos, y crea incertidumbres respecto a su eficacia relativa al mejor tratamiento de soporte en los pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de nivolumab como tratamiento de pacientes adultos con CCC recurrente, metastásico y con progresión luego de al menos tres líneas de quimioterapia.

VII.

VIII. 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.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argiris A, Kramouzis MV, Raben D, et al: Head and neck cancer. *Lancet* 371:1695-1709, 2008.

Benjamin DJ, Berger JO, Johnson VE, et al. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav.* 2018; 2:6-10.

Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:2644-52.

Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE—the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Oral Oncol* 2009; 45:743-6.

European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public. Opdivo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003985/WC500189768.pdf

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867.

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018 Jun; 81:45-51.

Food and Drug Administration (FDA). Nivolumab for SCCHN. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm>

Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:1294-9.

Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:2071-6.

Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1104-1115.

Hitt R, Irigoyen A, Cortes Funes H, Grau JJ, Garcia-Saenz JA, Cruz-Hernandez JJ, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012; 23:1016–22.

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.

Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan;20(1):75-83.

Institut Catala d'Oncologia (ICO)-ICS 2017. Institut Catala de la Salut. Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de orofaringe, hipofaringe, laringe y nasofaringe.

Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN). (2013). Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello. Disponible en: http://www.inen.s1d.pe/portal/documentos/pdf/normasiecnicas/2013/08072017_GLY0C3%8DAS_DE_PR%C3%8DCTICA_CL%C3%8DNICA_DE_CARCINOMA_DE_CABEZA_Y_CUELLO.pdf

Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Medicine*. 2005;2(8): e124.

Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al: A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10:257-263, 1992.

Kish JA, Weaver A, Jacobs J, et al: Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 53:1819-1824, 1984.

Marur S, Forastiere AA: Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 83:489-501, 2008.

Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer—a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 169:132-42.

Seiwert TY, Cohen EE: State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 92:1341-1348, 2005.

Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2171-7.

WHO. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 90—human papillomaviruses. International Agency for Research on Cancer, 2007.