



**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 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON  
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE  
Y/O METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE  
ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN  
PLATINO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Octubre, 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. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

## CONFLICTO DE INTERÉS

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 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, irreseccable, con progresión de enfermedad a una línea de quimioterapia basada en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CADTH-pCODR	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CECyC	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello
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
GPC	Guías de práctica clínica
HPV	Virus del papiloma humano
IC	Intervalo de confianza
ICER	incremental cost-effectiveness ratios
IgG4	Inmunoglobulina G4
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
MA	Metaanálisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	Receptor de la proteína de muerte celular programada 1

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO



PD-L1 Ligando 1 del receptor de la proteína de muerte celular programada

QT Quimioterapia

RS Revisión sistemática

RT Radioterapia

SEOM Spanish Society of Medical Oncology

SMC Scottish Medicines Consortium

SG Sobrevida global

SLP Sobrevida libre de progresión





## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	12
A.	ANTECEDENTES.....	12
B.	ASPECTOS GENERALES.....	13
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB.....	15
III.	METODOLOGÍA.....	18
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	19
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
IV.	RESULTADOS.....	20
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	21
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
i.	Guías de práctica clínica.....	22
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias.....	24
iii.	Ensayos clínicos.....	27
V.	DISCUSIÓN.....	32
VI.	CONCLUSIONES.....	37
VII.	RECOMENDACIONES.....	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
IX.	ANEXOS.....	45



## I. RESUMEN EJECUTIVO



- El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECyC) es el sexto cáncer más común en el mundo, que se origina de las mucosas de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe y senos paranasales. Según el sistema TNM (TNM, sigla del inglés *tumor, nodes, metastases*) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el CECyC se clasifica en tres grupos clínicos: enfermedad localizada, tumores locales o regionalmente avanzados, y el recurrente y/o metastásico. El grupo de interés de este dictamen es el CECyC recurrente y/o metastásico, cuyo pronóstico es malo. El tratamiento sistémico de primera línea de CECyC es quimioterapia (QT) combinada basada en platino, y dentro de las alternativas, las guías indican como tratamiento sistémico de segunda línea la QT en monoterapia o tratamiento paliativo.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud dispone de QT combinada a base de platinos como tratamiento sistémico de primera línea, y docetaxel o metotrexato en monoterapia como alternativas de tratamiento sistémico de segunda línea. La QT combinada basada en platino tiene una tasa de respuesta alrededor del 27 % al 32% en enfermedad recurrente y/o metastásica, con sobrevida de 5.5 a 8.7 meses, comparado con otras combinaciones de QT, por lo que alrededor de 70 % requiere segunda línea de tratamiento sistémico con los citotóxicos docetaxel y metotrexato. Sin embargo, las alternativas terapéuticas de segunda línea presentan tasas de respuesta muy bajas, alrededor del 3 % al 6 %, con sobrevida alrededor de 5 a 6 meses. Por ello, se ha solicitado al IETSI evaluar la eficacia y seguridad del uso de nivolumab con respecto a los medicamentos actualmente disponibles (i.e. docetaxel y metotrexato) en la institución, con el fin de valorar si representa una mejor alternativa terapéutica, en el tratamiento de pacientes con CECyC con progresión de la enfermedad a QT de primera línea basada en platino.
- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T al bloquear al receptor PD-1, el cual es un regulador negativo de la actividad de dichos linfocitos. Nivolumab fue aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2016 y 2017, respectivamente, para el uso en pacientes con CECyC recurrente o metastásico con enfermedad progresiva a QT basada en platino.
- Así, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar eficacia y seguridad del uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, irreseccable, con progresión de enfermedad a primera línea de QT



basada en platino, con escala de funcionalidad de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-2, según la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura, se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC) de *National Comprehensive Cancer Network* de Estados Unidos y *Spanish Society of Medical Oncology* de España. Ambas tienen recomendaciones homogéneas, donde se proponen como alternativas de tratamiento sistémico de segunda línea la inmunoterapia con nivolumab o la QT con citotóxicos (e.g. docetaxel o metotrexato) para los pacientes con CECyC recurrente o metastásico con progresión de enfermedad luego de QT basada en platino, la cual se ajusta de manera exacta a la población de la pregunta PICO del presente dictamen.
- Además, se incluyeron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), una de *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, una de *Pan-Canadian Oncology Drug Review* de Canadá y una de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, que evaluaron la tecnología de interés en los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico con progresión de enfermedad a QT basada en platino, la cual se ajusta de manera exacta a la población de la pregunta PICO. Las tres agencias aprobaron el uso de nivolumab en sus respectivos contextos, aunque cabe mencionar que la aprobación de NICE se encontró sujeta a un acuerdo comercial confidencial con el fabricante. Mientras tanto, SMC aprobó la tecnología como una droga ultra huérfana, la cual facilita su disponibilidad mientras se reúne información en torno a su efectividad, priorizando la opinión de los representantes de los pacientes y especialistas. Todas ellas basaron sus documentos en los reportes del ensayo clínico aleatorizado (ECA) CheckMate 141, el cual es un ECA de etiqueta abierta, fase III, multicéntrico, financiado por *Bristol-Myers Squibb*, en el cual compararon nivolumab con terapia estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab) de elección del investigador en pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico con progresión de enfermedad dentro de los seis meses de QT basada en platino, y evaluó los desenlaces utilizando un modelo jerárquico, luego de la evaluación de los resultados de sobrevida global (SG).
- CheckMate 141 presenta tres publicaciones relevantes para la pregunta PICO del presente dictamen, la primera corresponde a un análisis interino pre-especificado luego de 5 meses de seguimiento, la segunda corresponde a los resultados de la evaluación de calidad de vida del mismo estudio, y el tercero a un análisis luego de 24 meses de seguimiento. Adicionalmente se encontró un reporte de un análisis a los 11 meses de seguimiento de relevancia para el presente dictamen. Cabe mencionar que el protocolo de CheckMate 141 presentó continuas adendas para





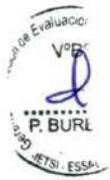
determinar el momento de llevar a cabo el análisis interino. Dicho protocolo menciona que se ajustaría el alfa considerado un solo análisis interino pre-especificado cuando exista un 70 % de muertes, lo cual ocurrió luego de 5 meses de seguimiento. Sin embargo, se llevaron a cabo otros dos análisis adicionales no pre-especificados en las adendas, los cuales no se consideraron a la hora de ajustar el alfa. Es decir, hubo en total tres análisis de los desenlaces de relevancia, uno a los 5 meses, otro a los 11 meses, y un tercero a los 24 meses. Los resultados de los análisis realizados a los 5 y 24 meses están publicados, y dichos artículos son incluidos y discutidos en este documento. Los resultados del segundo análisis realizado a los 11 meses de seguimiento se encuentran disponibles en la página web de *clinicaltrials.gov*, mas no se encontró un artículo donde se publicaron dichos resultados. Aun así, fueron incluidos como parte de la evidencia del presente dictamen.



- Con respecto a la población de estudio, el ensayo CheckMate 141 incluyó pacientes con buena funcionalidad ECOG entre 0 y 1, y con CECyC originado sólo en la cavidad oral, orofaringe y laringe, a diferencia de la población de interés de la pregunta PICO que incluyó también a pacientes con menor funcionalidad (i.e. ECOG 2) y con CECyC de origen en otros sitios anatómicos, tales como nasofaringe y senos paranasales. Adicionalmente, los pacientes incluidos en el ensayo podían tener una o múltiples líneas de tratamiento sistémico previo (hasta más de tres), mientras que la población de interés del presente dictamen es de pacientes que han progresado solo a una primera línea de tratamiento sistémico basado en platino. Con respecto a los comparadores, el ensayo utiliza a cetuximab, además de metotrexato o docetaxel como alternativas de terapia estándar, mientras que dicho fármaco no forma parte de los comparadores de interés de la pregunta PICO al no estar incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud luego de ser evaluado en un dictamen previo, además que tiene distinto mecanismo de acción y perfil de seguridad a los citotóxicos. Dadas estas diferencias, el ensayo constituye evidencia indirecta para ayudar a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



- El primer análisis interino pre-especificado reporta que los pacientes asignados a nivolumab tuvieron en promedio 2.4 meses más de SG que aquellos asignados a terapia estándar (i.e. docetaxel, metotrexato o cetuximab), y una reducción del riesgo instantáneo de muerte en un 30 % (HR=0.70, p=0.01). Los resultados del segundo análisis mostraron que nivolumab mejoró la SG en 2.7 meses, y el riesgo instantáneo de muerte en 29 % (HR=0.71, p=0.0048) comparado con terapia estándar. Sin embargo, a pesar de que en ambos casos se reporta como estadísticamente significativa, los intervalos de confianza de los estimados de la



mediana de SG de cada grupo se cruzan (primer análisis interino: mediana de SG de nivolumab 7.5 meses, IC 95 % 5.5 – 9.6; mediana de SG de terapia estándar 5.1 meses, IC 95 % 4.0 – 6.0; segundo análisis: mediana de SG de nivolumab 7.72 meses, IC 95 % 5.7 – 8.8; mediana de SG de terapia estándar 5.06 meses, IC 95 % 4.0 – 6.2); y están cerca al valor de no diferencia (primer análisis interino: HR=0.70, IC 97.93 % 0.51 – 0.96; segundo análisis: HR=0.71, IC 95 % 0.55 – 0.90). A esto se suma que el estudio tiene un diseño de etiqueta abierta y este ha sido financiado por la compañía desarrolladora de nivolumab, lo cual aumentaría el riesgo de sesgo, restando confiabilidad a los resultados observados. Por otro lado, los resultados corresponden a múltiples análisis; en el primero se realiza ajuste del alfa, sin embargo, para el segundo análisis interino no se ajusta el alfa para múltiples comparaciones, lo que eleva el riesgo de error tipo 1. Adicionalmente, según Bassler et al., 2010 los estudios truncados sobreestiman en un 30% los resultados. Dado que CheckMate 141 corresponde a un estudio truncado, el equipo técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte, y encontró que nivolumab redujo el RR de muerte en un 20 % en el primer análisis interino comparado con terapia estándar. Pero, luego de corregir los RR para ECA truncado (RR de 1.1 para el primer análisis interino), no se encontraron diferencias significativas entre nivolumab y terapia estándar para reducir el riesgo crudo de muerte.



- Específicamente para la comparación con docetaxel, nivolumab no mejoró significativamente la magnitud del riesgo de muerte instantánea (HR=0.82; IC 95 % 0.53 - 1.28); mientras que comparado con metotrexato, nivolumab sí redujo el riesgo de muerte instantánea (HR=0.64; IC 95 % 0.43 - 0.96). Sin embargo, los intervalos de confianza del estimado en ambos casos son muy amplios y cercanos o pasan el valor nulo de significancia estadística. Adicionalmente, los resultados comparativos por cada medicamento por separado (i.e. docetaxel, metotrexato, y cetuximab) tienen limitaciones dado que los pacientes no fueron aleatorizados a cada tratamiento específico, por lo que éstos serían solo exploratorios. Por otro lado, los resultados de SG no se condicen con los de sobrevida libre de progresión (SLP), los cuales no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de nivolumab, en comparación con terapia estándar. El reporte del tercer análisis no agrega ninguna evidencia adicional a los otros dos análisis anteriores. Inclusive el estudio no reporta el valor p de las comparaciones, el número de pacientes fallecidos por grupo de tratamiento ni la SLP.
- Los resultados de calidad de vida mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas, funcionalidad en todos los dominios, y dolor en los pacientes asignados a nivolumab en comparación con terapia estándar. Sin embargo, hay que tener cautela con dichos resultados ya que corresponden sólo al



período de 9 a 15 semanas de haber iniciado el tratamiento debido a inconvenientes con la colección de la data de calidad de vida y no lo muestran de acuerdo a cada medicamento, sino en conjunto del grupo terapia estándar, lo cual es de especial importancia ya que los tres medicamentos tienen mecanismos de acción distintos y consecuentemente diferentes perfiles de seguridad. Además, CheckMate 141 tiene un diseño de etiqueta abierta, lo que resta confiabilidad a los resultados de calidad de vida ya que éstos estarían sujetos a un elevado riesgo de sesgo. Por ello, los resultados de calidad de vida de nivolumab en la población de la pregunta PICO con respecto a docetaxel y metotrexato son inciertos.

- En cuanto a seguridad, la proporción de eventos adversos (EA) serios fueron similares en los grupos nivolumab vs. terapia estándar (53.8 % vs. 59.5 %, respectivamente), así como la proporción de otros EA (85.6 % vs. 94.6 %). Destacan los EA endocrinos, pulmonares y cutáneos con nivolumab, y los gastrointestinales en terapia estándar. Los reportes publicados de CheckMate 141 muestran que nivolumab tiene un mejor perfil de seguridad que terapia estándar tomando en cuenta los EA relacionados al tratamiento de cualquier grado, y grado 3 y 4. Sin embargo, dado que el estudio es de etiqueta abierta, los resultados de EA están sujetos a un elevado riesgo de sesgos, sumado a que los EA relacionados al tratamiento son de interpretación del investigador. Todo ello resta confiabilidad de estos resultados. Por otro lado, cetuximab es un medicamento del grupo terapia estándar que tiene un perfil de seguridad distinto al de los citotóxicos, y las publicaciones no dividen los EA para docetaxel y metotrexato, lo que resta precisión a los resultados de seguridad. Sin embargo, los EA serios son de especial relevancia ya que ponen en riesgo la vida del paciente. Debido a que observa que la frecuencia de estos es elevada tanto para el grupo de nivolumab como para el de terapia estándar, ambos tratamientos tienen un alto grado de toxicidad para la población de la pregunta PICO.
- El cuerpo de la evidencia disponible a la actualidad indica que la eficacia de nivolumab en comparación con docetaxel y metotrexato en desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente es incierta, no solo debido a que el grupo de comparación incluye cetuximab, y la aleatorización no ha tomado en cuenta cada medicamento por separado, sino que además no hubo ajuste del alfa por múltiples comparaciones. Asimismo, al ser un ensayo truncado (resultados de análisis interinos) los estimados del efecto estarían sobreestimados, de hecho, en el cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI, se observa que la diferencia entre ambos grupos se pierde al ser corregidos tomando en cuenta el promedio de sobreestimación calculada por Bassler et al. Adicional a ello, tampoco se observa una diferencia en SLP, y los resultados de calidad de vida son inciertos debido al



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO



alto riesgo de sesgo que presentan. Por último, considerando el perfil de seguridad de alta toxicidad con nivolumab dado que presenta un elevado porcentaje de EA serios, su balance riesgo-beneficio es incierto y debe ser determinado en futuros estudios para esta población de pacientes.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de nivolumab para el manejo de los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, irresecable, con progresión de enfermedad a una línea de QT basada en platino.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, avanzado, irreseccable, con fracaso a primera línea de quimioterapia basada en platino, en comparación con docetaxel y metotrexato. Así, la Dra. Denisse Angélica Castro Uriol del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello avanzado o metastásico, performance status ECOG 0-2 que hayan progresado a una terapia basada en sales de platino.
I	Nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas hasta que el beneficio clínico se observe o toxicidad inaceptable
C	Metotrexato 40 mg/m <sup>2</sup> IV semanal o Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> IV semanal o Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> IV dosis inicial, luego 250 mg/m <sup>2</sup> semanal
O	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mediana de Sobrevida global</li> <li>2. Tasa de Respuesta Objetiva</li> <li>3. Mediana de Sobrevida Libre de Progresión</li> <li>4. Eventos Adversos Grado 3-4</li> </ol>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.



Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, recurrente, irresecable, avanzado o metastásico, con progresión de enfermedad a una línea de tratamiento basada en platino, ECOG 0-2 <sup>+</sup> .
I	Nivolumab
C	Quimioterapia de segunda línea: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>• Metotrexato</li> </ul>
O	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sobrevida global*</li> <li>2. Supervivencia libre de progresión**</li> <li>3. Calidad de vida</li> <li>4. Eventos adversos</li> </ol>

+ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.

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

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



## B. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECyC) es uno de los tumores más comunes que se origina de la cavidad oral, oro faringe, hipo faringe, laringe, nasofaringe y senos paranasales (Marur and Forastiere 2016). En el mundo, el CECyC es el sexto tumor más común, y se diagnostica anualmente en 550,000 pacientes nuevos, produciendo 380,000 muertes cada año (Magnes et al. 2017). En Estados Unidos se reportan 40,000 casos nuevos y 7980 muertes al año (Marur and Forastiere 2016). En el 2012 la incidencia en nuestro país de cánceres de cavidad oral, faringe y laringe fue de 1,028 casos, con una mortalidad estimada en 394 muertes (Torre et al. 2015). En el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú se han reportado 5745 por casos de CECyC entre 1987 al 2008, con una incidencia de 11.0 casos nuevos por 100,000 habitantes en el 2008 (Walter et al. 2014).

Adicional a los factores de riesgo comunes, tales como hábito tabáquico y consumo de alcohol, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha vuelto más importante en la epidemiología y pronóstico del CECyC (Magnes et al. 2017). Así, el VPH 16 es el subtipo viral en la mayoría de pacientes CECyC VPH positivos, con una tendencia al aumento, especialmente en aquellos localizados en la oro faringe (Haddad and Glass 2017).



Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, nódulo y metástasis (TNM) propuestos por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y la *Union for International Cancer Control (UICC)*. De ésta forma, la clasificación del CECyC varía dependiendo de la localización del tumor primario y de su extensión. En base a ello, existen tres grupos clínicos que son de vital importancia para el pronóstico y tratamiento. (Huang and O'Sullivan 2017).

El primer grupo son los estadios tempranos o localizados (TNM I/II). Éstos representan aproximadamente el 30 % al 40 % de pacientes con CECyC (Haddad and Glass 2017), y el tratamiento inicial se realiza con cirugía o radioterapia en monoterapia (Haddad and Glass 2017). El segundo grupo es el de los pacientes con CECyC de estadios localmente avanzados (TNM III y IV). El tratamiento de elección son las terapias combinadas, que incluyen la cirugía, la radioterapia (RT) o la quimioterapia (QT) (Pancari and Mehra 2015).

El tercer grupo es el de los pacientes con enfermedad recurrente y/o metastásica. La enfermedad metastásica como debut se presenta en alrededor del 5 % al 10 % de pacientes. Por otro lado, la recurrencia y/o metástasis a distancia ocurre en alrededor del 20 % al 30 % de pacientes con enfermedad localmente avanzada. El pronóstico de los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico es pobre, con tiempo de vida media alrededor de los 6 a 12 meses, dependiendo de las condiciones del paciente (Vermorken and Specenier 2010).

Para el tratamiento, los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico se dividen en aquellos con régimen sistémico previo, y aquellos sin régimen sistémico previo. Aquellos sin régimen sistémico previo con buena funcionalidad son candidatos para tratamiento sistémico con QT combinada de primera línea (Marur and Forastiere 2016). La QT combinada de primera línea tiene como eje a los tratamientos basados en platino (cisplatino o carboplatino) asociados a fluorouracilo o a taxanos.

Por otro lado, el grupo de CECyC recurrente y/o metastásico con régimen sistémico previo se puede dividir en aquellos que son candidatos a terapia de rescate con intención curativa, ya sea con cirugía o RT, y aquellos que no lo son (irreseccables), y dado que la mayoría de pacientes no son candidatos a estos tratamientos, se recurre a terapia sistémica paliativa. La terapia sistémica paliativa para los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico irreseccable está basada en consensos de especialistas. En líneas generales, en aquellos con recurrencia tardía (más de 6 meses de la última QT basada en platino) se puede considerar retratar con un régimen de QT basada en platino. En aquellos con recurrencia temprana o falla al tratamiento sistémico de primera línea se eligen los tratamientos sistémicos de segunda línea. Los tratamientos sistémicos de segunda línea recomendados





son la QT en monoterapia con agentes citotóxicos, el uso de agentes terapéuticos blanco, y la inmunoterapia con inhibidores de punto de control (Argiris et al. 2017).

La QT en monoterapia con citotóxicos en estas fases incluyen al metotrexato, docetaxel y paclitaxel. La sobrevida global (SG) con metotrexato es alrededor de los 6 meses, con tasas de respuesta de alrededor del 6%. Los taxanos (docetaxel o paclitaxel) no han demostrado ser superiores a otros agentes en monoterapia, por lo que se les considera como opciones terapéuticas junto a metotrexato. Por otro lado, los agentes terapéuticos blanco considerados en esta fase son aquellos contra el EGFR (cetuximab) y los inhibidores de fosfoinositol-3-quinasa (PI3K del inglés phosphoinositol-3-kinase) (Soulieres et al. 2017).

Los agentes inmunoterapéuticos con inhibidores de punto de control son las moléculas que tienen como diana el receptor de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1 del inglés *programmed cell death protein 1*) o su ligando (PD-L1 del inglés *ligand of PD-1*). En el 2016, la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el uso del pembrolizumab y nivolumab en pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico refractarios o con falla a QT basada en platino con base en los estudios KEYNOTE-012 y CheckMate 141, respectivamente (Argiris et al. 2017).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los esquemas de QT de segunda línea, tales como metotrexato y taxanos, para el grupo de pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico con progresión de enfermedad a QT de primera línea basada en platino, los cuales tienen tasas de respuesta muy bajas. De esta forma, se solicitó al IETSI la evaluación de nivolumab como una tecnología con un mejor perfil de eficacia y seguridad que la QT con los citotóxicos disponibles (e.g. metotrexato y docetaxel), en los pacientes que por su situación clínica y estadio de enfermedad son candidatos a recibirla.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de nivolumab en pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, avanzado, irsecable, con progresión de enfermedad a QT de primera línea basada en platino, comparado con docetaxel y metotrexato.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo Inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al PD-1 y bloquea su interacción con el PD-L1 y el PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, los cuáles están implicados en el control de la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. El acoplamiento del PD-1





con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y reduce la secreción de citoquinas. Las células tumorales y otras células en el microambiente tumoral son capaces de producir PD-L1 y PD-L2, inhibiendo así la respuesta inmune antitumoral. Nivolumab bloquea el receptor PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2, y de esta manera potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T (Shrimali et al. 2015).

Tanto la FDA, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA del inglés *European Medicines Agency*) aprobaron nivolumab (OPDIVO, Compañía *Bristol-Myers Squibb*) para el tratamiento de CECyC metastásico o recurrente con enfermedad avanzada que se encuentre o que presente falla terapéutica a QT basada en platino, en noviembre del 2016 y marzo del 2017, respectivamente (Food and Drug Administration 2016, European Medicines Agency 2017).



En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de nivolumab desde el 2015 hasta noviembre del 2020, con número de registro RSBE01028, y bajo el nombre comercial Opdivo 10 mg/mL inyectable, para el tratamiento de CECyC recurrente y metastásico avanzado a una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas (DIGEMID 2017). Nivolumab se comercializa en viales de 40 mg/4 mL. No presenta contraindicaciones. Los efectos adversos (EA) se presentan en alrededor del 20 % de pacientes y son: fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor de cabeza y dolor abdominal. No se han reportado interacciones con otros fármacos (Food and Drug Administration 2016, DIGEMID 2017).



Para efectos del presente dictamen se realizó un análisis de costos, comparando los costos directos del tratamiento con nivolumab, con metotrexato y docetaxel en pacientes con CECyC recurrente o metastásico, irsecable, con progresión de enfermedad a QT de primera línea basada en platino, y considerando sólo los costos de los medicamentos de acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud.

En el Perú, el costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/ 2,247.12 por un vial de 4 mL (40 mg). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, con la dosis de 3 mg/kg cada dos semanas, para el tratamiento de un paciente de 60 kg a 70 kg, se necesitaría en promedio 5 viales por paciente por dosis, por lo que el precio ascendería a S/ 11,235.6 por dosis de tratamiento (DIGEMID 2017).

En la tabla a continuación se muestran los costos de nivolumab en comparación con las alternativas disponibles en la institución (i.e. metotrexato y docetaxel).



**Tabla 1. Costo anual comparativo por paciente: Nivolumab y drogas citotóxicas disponibles en EsSalud**

DCI	Costo/unidad S/ª	Régimen de dosis <sup>b</sup>	Costo/dosis S/	Costo/año S/
<b>Nivolumab</b> (40 mg/4 mL)	2,247.12	3 mg/kg cada dos semanas	11,235.6	292,125.6
<b>Metotrexato</b> (500 mg/20 mL)	31.25	40 mg/m <sup>2</sup> semanal	31.25	1,625.0
<b>Docetaxel</b> (80 mg/2 mL)	36.50	100 mg/m <sup>2</sup> cada tres semanas	73.0	1,314.0

<sup>a</sup> Sistema Informático SAP – EsSalud, 2017

<sup>b</sup> Guía de práctica clínica de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, INEN, 2013.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del nivolumab para pacientes con CECyC recurrente y metastásico, avanzado, irresecable, con progresión a enfermedad a primera línea de QT basada en platino, en pacientes con ECOG 0-2; comparado con quimioterapia de segunda línea, tal como metotrexato o docetaxel. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la FDA, la EMA, la DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library y en el metabuscador de medicina basada en evidencia Turning Research Into Practice (TRIP). Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology, American Cancer Society, European Society for Medical Oncology, Association for Cancer Physicians, Association of European Cancer Leagues, Cancer Australia, Cancer Council Australia, Canadian Cancer Society y Health Canada. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el sesgo de publicación. La búsqueda estuvo limitada a las publicaciones dentro de los últimos tres años.

La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, y finalmente ensayos clínicos abiertos, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

## 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, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh<sup>1</sup> y términos generales de lenguaje libre.

**Población de interés:** "Squamous cell carcinoma, head and neck" (término Mesh suplementario), "Head and Neck Neoplasms" (término Mesh), "Squamous cell carcinoma" (término Mesh) y "Squamous cell carcinoma of the head and neck" (término general).

**Intervención:** "Nivolumab" (término Mesh), Nivolumab (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en el ANEXO 1.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y las guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO.

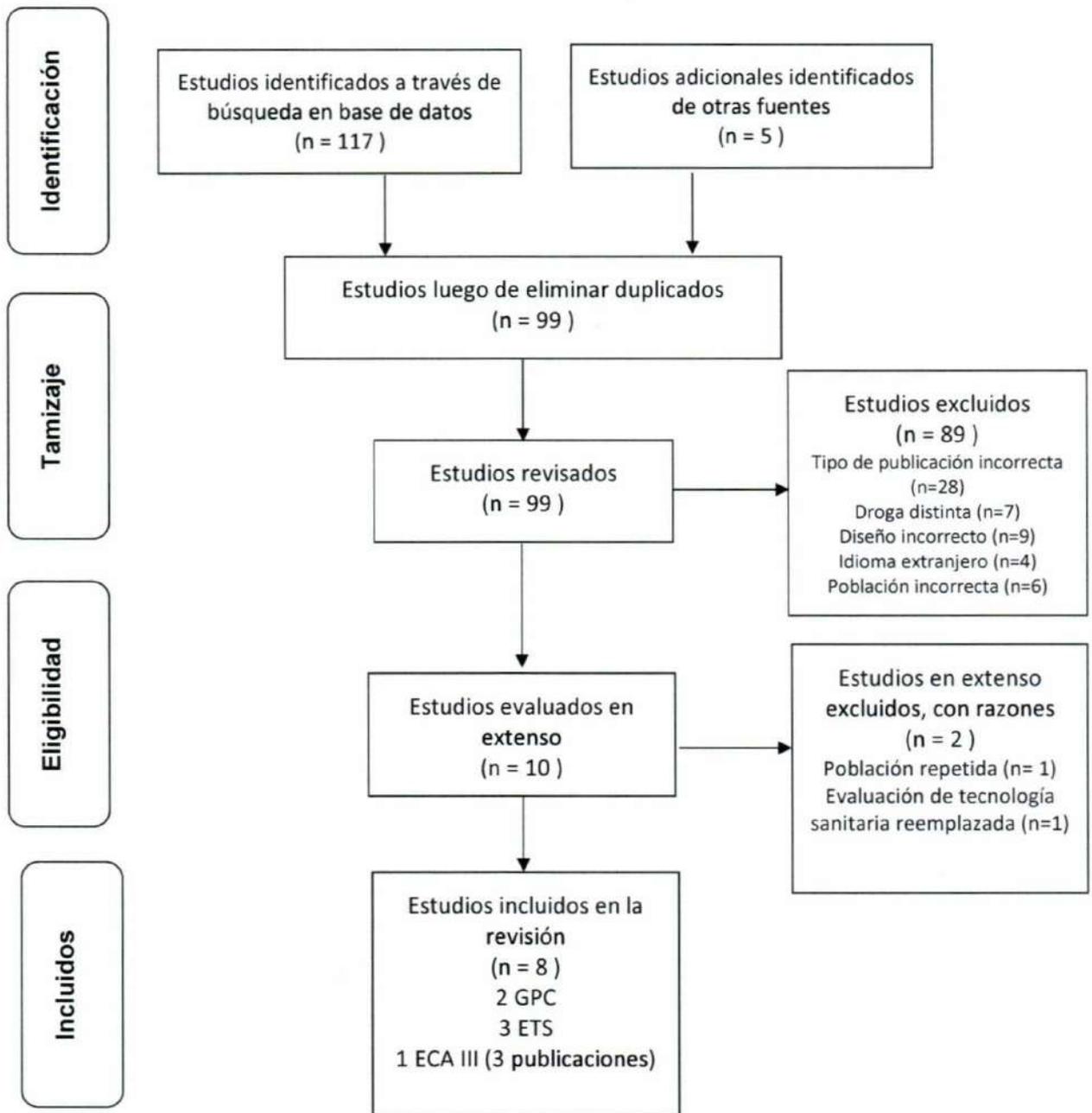
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 24 de agosto del 2018.

<sup>1</sup> Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



**Abreviaturas:** n: número; GPC: guías de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA III: ensayo clínico aleatorizado de fase III.

## A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de nivolumab como tratamiento de pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, avanzado, irreseccable, con progresión de enfermedad primera línea de QT basada en platino, en estado ECOG 0-2; comparado con QT de segunda línea, tal como metotrexato o docetaxel. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

### Guías de práctica clínica:

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers (Version 2.2018 – June 20, 2018) (NCCN 2018).*

*Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancers (2017). (Iglesias Docampo et al. 2018).*

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

*Scottish Medicines Consortium. Nivolumab 10 mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC N° 1261/17 (2017) (SMC 2017).*

*Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Nivolumab (Opdivo) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (2017) (CADTH-pCODR 2017).*

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy (NICE 2017b).*

#### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy (NICE 2017a).*

La siguiente ETS evaluó el medicamento nivolumab en la población de interés. Sin embargo, fue reemplazada posteriormente por otra ETS tras llegar a un acuerdo comercial confidencial con la industria para hacer costo efectivo el uso de Nivolumab en la población

de la pregunta PICO. Por lo tanto, ésta queda excluida y sólo se toma en cuenta la ETS más actualizada.

### Ensayos clínicos:

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Ferris et al., (2016) – *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck* (Ferris et al. 2016b).

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* (Harrington et al. 2017).

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* (Ferris et al. 2018).

#### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Kiyota et al., (2017) – *A randomized, open-label, Phase III clinical trial of Nivolumab vs. Therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141.*

El estudio es un análisis de una sub-población del estudio principal de Ferris et al., del 2016. En él realizan los cálculos de los objetivos primarios y secundarios (i.e. SG, SLP, tasa de respuesta objetiva y EA) solo en pacientes de origen asiático que fueron incluidos en el estudio principal.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers (Version 2.2018 – June 20, 2018). (NCCN 2018)**

Ésta es una guía sobre el manejo del cáncer de cabeza y cuello realizada por NCCN en los Estados Unidos. La guía NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías,

según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de *NCCN*. IETSI ha evaluado el rigor y calidad metodológica de la guía en un dictamen anterior (IETSI 2018a).

Para el CECyC recurrente o metastásico, irresecable que ha progresado tras o durante QT basada en platino se recomienda las terapias de segunda línea que consisten en: tratamiento combinado o en monoterapia con citotóxicos (i.e. paclitaxel, docetaxel, 5-FU, metotrexato, cetuximab y capecitabina) (categoría 2A<sup>2</sup>); y nivolumab en CECyC no nasofaríngeo, si enfermedad ha progresado durante o luego de QT basada en platino (categoría 1<sup>3</sup>); entre otras alternativas. En EsSalud están disponibles los citotóxicos como terapia de segunda línea.

La recomendación de la guía *NCCN* para nivolumab está basada en el ECA CheckMate 141 (Ferris et al. 2016b), que se comentará más adelante. Los panelistas argumentaron que los resultados del estudio indican que nivolumab prolongó la supervivencia de los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico que habían progresado luego o durante QT basada en platino en relación con pacientes que recibieron terapia estándar en monoterapia de elección del investigador.

**Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancers (2017). (Iglesias Docampo et al. 2018)**

La guía *SEOM* es una guía española desarrollada por diez médicos oncólogos mediante consenso pertenecientes al Grupo Español para el Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello y a la *SEOM*. Para asignar un nivel y calidad de evidencia y un grado de recomendación a los dictámenes de tratamiento utilizaron la clasificación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos - Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos para las guías clínicas (Khan et al. 2010). En ésta, los grados de recomendación se muestran categóricamente en letras (de la A a la E) y la calidad de la evidencia en número romanos (I a III). El IETSI ha evaluado el rigor y calidad metodológica de la guía en dos dictámenes anteriores (IETSI 2018a, b).

Según *SEOM*, el tratamiento de elección para los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, e irresecable es la QT paliativa. La QT paliativa de primera línea se divide en

<sup>2</sup> Categoría 2A: recomendación basada en bajo nivel de evidencia, existe consenso uniforme entre el panel del *NCCN* que la intervención es apropiada.

<sup>3</sup> Categoría 1: recomendación basada en alto nivel de evidencia, existe consenso uniforme entre el panel del *NCCN* que la intervención es apropiada.



aquellos pacientes sin QT previa o aquellos que han recibido QT previa. En aquellos que han recibido QT previa, con más de seis meses luego de la última QT, se puede volver a tratar con QT combinada basada en platino. Por otro lado, los pacientes con enfermedad progresiva temprana o dentro de los seis meses luego de última dosis de QT basada en platino, no deben recibir cisplatino o carboplatino. En ellos se debe utilizar la QT ERBITAX (paclitaxel con cetuximab) o terapia de segunda línea. La terapia de segunda línea, tiene como tratamiento de elección la inmunoterapia con nivolumab (nivel de evidencia I, grado de recomendación A<sup>4</sup>). Si no es posible la inmunoterapia, recomienda usar taxanos (e.g. docetaxel y paclitaxel), metotrexato, cetuximab o gemcitabina (no reporta nivel de evidencia ni grado de recomendación). Si el paciente tiene un mal estado funcional, se debe considerar sólo terapia de soporte. En EsSalud se dispone de los citotóxicos alternativos a la inmunoterapia.



Igual que la guía anterior, la guía *SEOM* basa la recomendación de nivolumab en la publicación de los resultados del ECA III CheckMate 141 (Ferris et al. 2016b), que será desarrollada ampliamente más adelante.

En conclusión, para la población PICO del presente dictamen, la guía *SEOM* recomienda nivolumab con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A. Como alternativa recomienda el uso de taxanos (i.e. docetaxel) o metotrexato.



## ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

### **Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC N° 1261/17. (2017). (SMC 2017)**

*SMC* realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes, y el impacto del nivolumab en el sistema de salud escocés.

La eficacia y seguridad fue evaluada en base al estudio CheckMate 141 (Ferris et al. 2016b) que será comentada más adelante. Adicionalmente, *SMC* recogió la opinión de los expertos locales. Ellos afirmaron que nivolumab es un avance terapéutico a pesar del pequeño aumento (2.4 meses) de la SG, el cual es significativo en los pacientes con CECyC avanzado, inclusive es bien tolerado y proporciona un mayor tiempo a los pacientes con sus familias con buena calidad de vida, comparado con la terapia estándar.

<sup>4</sup> Nivel de evidencia I: referente a calidad de evidencia, se define cuando existe al menos 1 ECA de buena calidad. Grado de recomendación A: buena evidencia para recomendar su uso.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Los representantes de los pacientes y de los especialistas (*PACE* del inglés *Patient and Clinician Engagement*) también plantearon sus puntos de vista. El grupo *PACE* planteó que el CECyC avanzado y progresivo a QT de primera línea tienen una supervivencia corta, con pobre calidad de vida y con gran afectación en sus familias. Los tratamientos disponibles no aumentan la supervivencia ni producen mejor calidad de vida, sin embargo, son altamente tóxicos. Según *PACE*, nivolumab, además de mejorar las tasas de supervivencia, tiene un mejor perfil de seguridad, permitiendo a los pacientes tener calidad de vida en sus últimas semanas o meses. Finalmente, adjurieron que sólo un pequeño grupo de éstos pacientes que reciban nivolumab sobrevivirán más allá de 12 meses o 18 meses.

De esta manera, *SMC* aceptó el uso de nivolumab para CECyC avanzado y/o metastásico con enfermedad progresiva dentro de los seis meses de haber recibido QT basada en platino, considerándola una droga ultra huérfana, lo cual facilita su disponibilidad mientras se reúne información en torno a su efectividad, priorizando la opinión de los pacientes y especialistas, a pesar de los altos índices de costo efectividad.

Es de notar que, en el contexto de EsSalud, la aprobación de una tecnología de alto costo implica movilizar recursos de intervenciones que ofrecen un elevado beneficio en la salud pública, por una tecnología cuyo balance costo beneficio sería incierto, como lo indica la *SMC* en su evaluación. Además, el contexto en nuestro país es distinto en relación al de Escocia, y adicional a ello *SMC* utiliza consideraciones adicionales al considerar nivolumab bajo sus criterios como medicina huérfana.

**Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Nivolumab (Opdivo) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2017). (CADTH-pCODR 2017)**

La ETS de Canadá fue preparada por un comité de la *pCODR* basada en una revisión sistemática de la literatura para el uso de nivolumab en pacientes de CECyC recurrente y/o metastásico con enfermedad progresiva dentro de los seis meses de haber recibido QT basada en platino. Los tratamientos opcionales que cuenta en dicho sistema de salud son docetaxel, metotrexato, capecitabina, cetuximab y paclitaxel.

*pCODR* analizó los resultados del ECA CheckMate 141 (Ferris et al. 2016b) y concluyó que existe un beneficio clínico neto de nivolumab para el tratamiento de pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico con evidencia de progresión de enfermedad luego de al menos una línea de tratamiento con QT basada en platino comparado con docetaxel, metotrexato o cetuximab, con un buen perfil de seguridad. En el aspecto económico, el comité consideró que siendo la supervivencia luego de 24 meses de los tratamientos sistémicos de primera línea





(QT combinada con platinos y cetuximab) de menos del 20 %, el número de pacientes que sobrevivan a la segunda línea sería incluso menor.

Además, agregó que los resultados son generalizables a aquellos pacientes con metástasis cerebrales controladas, CECyC de cualquier sitio primario o independiente de su estado de infección por VPH (excepto cáncer nasofaríngeo *EBER*-positivo o cáncer primario cutáneo), pacientes con estado funcional ECOG 2 y aquellos con múltiples líneas de QT previa. Contraindican de forma absoluta nivolumab a pacientes con trasplante de órganos en inmunosupresión, y de forma relativa en aquellos con enfermedades autoinmunes activas o condiciones inflamatorias. Finalmente, para el comité no existe evidencia convincente de que la positividad para los bio-marcadores de VPH y PD-L1 modifique el efecto del nivolumab en estos pacientes.



**National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. (2017) (NICE 2017b)**

*NICE*, con respecto a las drogas oncológicas, puede considerar tres tipos de recomendaciones<sup>7</sup>, a partir de un marco de reforma de *Cancer Drug Fund* (CDF) entre *NICE*, *NHS* y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria (*NHS* 2016). Las recomendaciones de *NICE* respecto a nivolumab en los pacientes con CECyC que han progresado durante o dentro de los seis meses de QT basada en platino, ha sido comentado en un dictamen anterior (IETSI 2018a). Así, en marzo del 2017, *NICE* no recomendó el uso de nivolumab para el tratamiento de CECyC progresivo durante o dentro de los seis meses de QT basada en platino (*NICE* 2017a) basado en el estudio CheckMate 141 (Ferris et al. 2016b). *NICE* argumentó que la tecnología evaluada no era costo-efectiva para la utilización de los recursos del *NHS*, y que los *ICER* (*ICER* del inglés *incremental cost-effectiveness ratios*) calculados para nivolumab vs. los comparadores (especialmente docetaxel) eran demasiados altos para recomendar su uso rutinario.

Sin embargo, *NICE* publicó una nueva ETS en noviembre del 2017 en el que recomienda el uso de nivolumab en CECyC con progresión de enfermedad durante o dentro de los 6

<sup>7</sup> Recomendaciones de la *NICE* (*NHS* 2016):

- SI recomendado: cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés.
- NO recomendado: cuando no se aprueba la droga.
- Recomendado dentro del *CDF*: cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el *NHS* o estudios clínicos. De esta manera, el *CDF* financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.



meses de QT basada en platino dentro del *CDF*. El cambio en la decisión se dio luego de un descuento en el costo realizado de manera confidencial con la compañía comercializadora de nivolumab para lograr que esta sea costo-efectiva. Además, dispusieron que los criterios para utilizar medicamento serían: aquellos pacientes cuya enfermedad haya progresado dentro de los seis meses posteriores a la última QT basada en platino, con una regla de interrupción de uso a los dos años.

### iii. Ensayos clínicos

#### Ferris et al., 2016 – Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.(Ferris et al. 2016b)

El estudio CheckMate 141 es un ECA de etiqueta abierta de fase III financiado por el laboratorio *Bristol-Myers Squibb*, que comparó nivolumab con terapia estándar (i.e. metotrexato, docetaxel o cetuximab) de elección del investigador, para el tratamiento de CECyC recurrente y/o metastásico con progresión dentro de los seis primeros meses a QT basada en platino. CheckMate 141 cuenta con un análisis interino a los 5 meses de seguimiento, y dos reportes de resultados a los 11 y 24 meses de seguimiento. El estudio de Ferris et al., publicado en el 2016 es el reporte del primer análisis (interino) y su calidad fue evaluada previamente en un dictamen del IETS (IETS 2018a).

#### **Sobrevida global**

El primer análisis (interino) con el cual realizaron esta publicación fue llevado a cabo el 18 de diciembre del 2015. Hasta esa fecha, luego de una mediana de seguimiento de 5.1 meses (rango 0 - 16.8), los autores reportaron que de los 240 pacientes asignados a nivolumab, 133 fallecieron (55.4 %); y en los 121 pacientes asignados a terapia estándar, 85 fallecieron (70.2 %), conllevado a un riesgo crudo de muerte calculado con riesgo relativo (RR) de 0.79 (IC95 % 0.67 – 0.92)<sup>8</sup>. La SG fue calculada en 7.5 meses (IC95 % 5.5 a 9.1) en el grupo nivolumab, y 5.1 meses (IC95 % 4.0 - 6.0) en el grupo terapia estándar. El hazard ratio (HR) de muerte para el grupo nivolumab en comparación con terapia estándar fue de 0.70 (IC97.73 % 0.51 - 0.96, p=0.01). La SG con metotrexato fue de 4.6 meses (HR de mortalidad 0.64; IC 95 % 0.43 - 0.96); y con docetaxel de 5.8 meses (HR 0.82; IC95 % 0.53 - 1.28).

#### **Sobrevida libre de progresión**

No hubo diferencias significativas entre nivolumab y terapia estándar para el desenlace SLP (HR 0.89, IC 95 % 0.70 – 1.13).

<sup>8</sup> Cálculos realizados por el Equipo Técnico del IETS.



Los hallazgos de los desenlaces primarios y secundarios pueden ser evaluados y comparados en la **tabla 1 del ANEXO 2**.

### **Seguridad**

Los autores no reportaron el total de EA por grupo de tratamiento. Sin embargo, reportaron que el grupo nivolumab presentó en total 139 (58.9 %) EA relacionados al tratamiento, mientras que el grupo terapia estándar tuvo 86 (77.5 %). De ellos, se reportaron dos muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo nivolumab: un caso de neumonitis que terminó en embolismo pulmonar y otro de hipercalcemia severa. En el grupo terapia estándar, ocurrió una muerte relacionada con el tratamiento por infección pulmonar.



En el grupo nivolumab se reportaron mayor cantidad de EA relacionados al tratamiento del tipo cutáneos, tales como erupción y prurito (15.7 %), que en el grupo terapia estándar (12.6 %). De forma similar, hubo más cantidad de EA relacionados al tratamiento del tipo endocrinos, tales como hipotiroidismo, en los pacientes asignados a nivolumab (7.6 %) que en los pacientes asignados a terapia estándar (0.9 %). Por otro lado, se reportaron mayor cantidad de EA relacionados al tratamiento gastrointestinales con terapia estándar (14.4 %), principalmente diarrea, que con nivolumab (6.8 %).

El presente estudio será analizado en conjunto con la siguiente publicación debido a que este último representa un seguimiento al estudio de Ferris et al. 2016.



**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.(Ferris et al. 2018)**

El mencionado estudio es un reporte luego de 2 años de seguimiento a los pacientes del estudio CheckMate 141. Los datos fueron extraídos en setiembre del 2017, luego de una mediana de seguimiento de 24.2 meses, con un análisis con intención de tratar en todos los pacientes aleatorizados inicialmente. La metodología ya fue discutida anteriormente en Ferris et al., 2016.

### **Sobrevida global**

La mediana de SG fue de 7.7 meses (IC95 % 5.7- 8.8) para grupo nivolumab, y 5.1 (IC95% 4.0-6.2) para grupo terapia estándar, con un HR para muerte de 0.68 (IC95 % 0.54-0.86, p no reportado). La tasa de SG estimada luego de 24 meses fue de 16.9 % (IC95 % 12.4 - 22.0) para nivolumab y 6.0 % (IC95 % 2.7 - 11.3) para terapia estándar. No se reportaron el número de pacientes fallecidos por grupo de tratamiento.

En el análisis por subgrupos, se consideraron aquellos con expresión de PD-L1  $\geq 1$  % (+) vs.  $<1$  % (-). La SG fue mayor en el grupo de PD-L1+ que en aquellos con PD-L1-. Los resultados de éstos y otras variables se muestran en la **tabla 2** del **ANEXO 2**.

### **Sobrevida libre de progresión**

No se reportaron los resultados de SLP.

### **Seguridad**

Los autores no reportaron el total de EA por grupo de tratamiento, sino los EA relacionados al tratamiento. En el período posterior a los 12 meses de iniciado el estudio, se presentaron en total 146 (61.9 %) EA relacionados al tratamiento en el grupo nivolumab y 88 (79.3 %) en el grupo terapia estándar. Además, se presentaron 36 (15.3 %) EA grado 3 y 4 relacionados al tratamiento en el grupo nivolumab y 41 (36.9 %) en el grupo terapia estándar.

En el mismo período, hubo cuatro EA relacionados al tratamiento grado 3 en el grupo nivolumab (hiperlipasemia con hiperamilasemia, hiponatremia, deterioro de diabetes mellitus, disminución de peso con hiperlipasemia), y grado 2 en el grupo terapia estándar (hipotiroidismo y transaminasemia). Ninguno presentó EA relacionado al tratamiento grado 4. En cuanto a los EA relacionados al tratamiento más comunes fueron los cutáneos y gastrointestinales en el grupo nivolumab y terapia estándar, respectivamente.

Los EA serios relacionados al tratamiento que llevaron a la discontinuación de nivolumab luego del primer año de tratamiento fueron: nefritis; neumonitis; diabetes mellitus incontrolable, falla cardíaca crónica y fatiga; y baja de peso progresiva con hiperlipasemia. Las muertes relacionadas al tratamiento permanecieron igual que el análisis anterior (2 muertes en el grupo nivolumab y 1 en el grupo terapia estándar).

### **Resultados del segundo análisis no publicado**

Además del primer análisis interino a los 5 meses de seguimiento, publicado por Ferris et al., 2016, se llevaron a cabo otros dos análisis a los 11 meses de seguimiento en setiembre del 2016 y a los 24 meses de seguimiento en setiembre del 2017. El reporte del segundo análisis del ECA CheckMate 141 se encuentra publicado en la página web de *clinicaltrials.gov* y *medicines.org.uk* (eMC 2018). En él se observa que luego de una mediana de seguimiento de 11.4 meses, de los 240 pacientes asignados a nivolumab, 184 fallecieron (76.7 %); y de los 121 pacientes asignados a terapia estándar, 105 fallecieron (86.8 %). La SG se reportó en 7.72 meses (IC 95 % 5.7 a 8.8) en el grupo nivolumab, y 5.06 meses (IC 95 % 4.0 - 6.2) en el grupo terapia estándar. El HR de muerte para el grupo



nivolumab en comparación con terapia estándar fue de 0.71 (IC95 % 0.55 - 0.90,  $p=0.0048$ ). La SLP ocurrió en 204 (85.0 %) de pacientes asignados a nivolumab, y en 104 (86.0 %) de pacientes asignados a terapia estándar. La mediana de SLP fue de 2.0 meses (IC95 % 1.91 – 2.14) para el grupo nivolumab, y de 2.33 meses ((IC95 % 1.97 – 3.12) para el grupo terapia estándar. No se muestran resultados para cada tratamiento específico de terapia estándar (i.e. metotrexato, docetaxel o cetuximab). En cuanto a la seguridad, los autores reportaron los EA serios y otros EA. En cuanto a los EA serios, hubo similares proporciones de pacientes afectados tanto en el grupo nivolumab (127/236, 53.81 %) como en el grupo terapia estándar (66/111, 59.46 %). Además, los autores reportaron que los pacientes asignados a nivolumab presentaron un 85.6 % (202/236) de otros EA vs. 94.6 % (105/111) en el grupo terapia estándar. Los EA serios en el grupo nivolumab fueron principalmente endocrinos, pulmonares, y metabólicos, mientras que en el grupo terapia estándar fueron los gastroenterológicos



**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.**



El presente estudio es una publicación de la data completa de los reportes de calidad de vida del estudio CheckMate 141. Se encuentra ampliamente descrita en un dictamen del IETSI (IETSI 2018a). En resumen, los pacientes completaron cuestionarios sobre calidad de vida y los hicieron llegar a los evaluadores desde la semana 9, y después cada 6 semanas, durante todo el periodo de tratamiento. Sin embargo, sólo se logró un análisis hasta la semana 15 ya que luego de ello disminuyó el número de pacientes que entregaron los instrumentos. En total, 93/240 pacientes del grupo nivolumab y 36/121 del grupo terapia estándar completaron los instrumentos tanto el basal como al menos una posterior.

Los resultados de este estudio, a pesar de ser evidentemente superiores para nivolumab, tienen una serie de falencias en cuanto a su validez interna y externa. Primero, debido a que sólo lograron dos análisis comparables (semana 9 y semana 15), no se puede evaluar la tendencia de los resultados a través del tiempo con nivolumab vs. terapia estándar. Además, se evidencia una baja tasa de respuesta más allá de la semana 15, por lo que se desconoce si ello fue por un deterioro significativo de la calidad de vida o por otro motivo. Sumado a ello, CheckMate 141 es un ECA de etiqueta abierta financiada por la industria, lo que indica un alto riesgo de sesgo, y dado que los autores no realizaron ajuste del alfa para múltiples comparaciones, todo ello resta precisión a los resultados.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Por otro lado, los resultados no son separados en subgrupos de acuerdo al tratamiento de la terapia estándar (metotrexato vs. docetaxel vs. cetuximab). Dado que en EsSalud sólo se utiliza docetaxel y metotrexato para el manejo de la población de la pregunta PICO, y cetuximab presenta un mecanismo de acción y perfil de seguridad diferente al de los citotóxicos, los resultados no pueden ser extrapolables a dicha población.

Todas estas limitantes nos indican que los resultados de calidad de vida de nivolumab en comparación con docetaxel y metotrexato en la población de la pregunta PICO son inciertos.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del nivolumab para los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, irreseccable y avanzado con progresión de enfermedad a primera línea de QT basada en platino ECOG 0-2, en comparación con QT de segunda línea disponible tal como docetaxel o metotrexato. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura en la que se incluyeron dos GPC de NCCN de Estados Unidos y la SEOM de España, tres ETS de SMC de Escocia, CADTH-pCODR de Canadá y de NICE del Reino Unido, y un ECA conocido como CheckMate 141 con tres publicaciones derivadas tal como el de Ferris et al., 2016, Ferris et al., 2018 y Harrington et al., 2017.

Así, las GPC proponen QT con citotóxicos (e.g. docetaxel o metotrexato) combinados o en monoterapia, y nivolumab para el tratamiento de los pacientes con CECyC recurrente o metastásico con progresión de enfermedad a primera línea de QT basada en platino, la cual se ajusta de manera exacta a la población PICO del presente dictamen, con diferentes grados de recomendación y/o niveles de evidencia. Ambas guías tienen como referencia el ECA CheckMate 141 basado en el reporte de Ferris et al., 2016. Con respecto a las ETS incluidas, éstas recomiendan nivolumab para la población con CECyC metastásico y/o recurrente que progresa a una línea de QT basada en platino, la cual se ajusta de manera exacta a la población de la pregunta PICO, también basados en el ECA CheckMate 141. Sin embargo, NICE del Reino Unido lo hace luego de un acuerdo comercial realizado de manera confidencial con la compañía comercializadora con la finalidad de mejorar la costo-efectividad de nivolumab. Cabe resaltar que previo a dicho acuerdo comercial, NICE argumentó que la tecnología evaluada no era costo-efectiva para la utilización de los recursos del NHS, y el ICER para nivolumab vs. los comparadores (especialmente versus docetaxel) eran demasiados altos para recomendar su uso rutinario. Por otro lado, la ETS de SMC aprobó nivolumab bajo la modalidad de evaluación de droga ultra-huérfana. Dicha modalidad facilita el acceso al medicamento mientras se reúne evidencia de efectividad, priorizando las opiniones de los pacientes y especialistas.

El estudio CheckMate 141 es un ECA fase III de etiqueta abierta que tiene publicados sus resultados en tres artículos; el primero de Ferris et al., 2016, con respecto al primer análisis interino luego de 5 meses de seguimiento; el segundo de Ferris et al. 2018 con relación a un tercer análisis realizado a 24 meses de seguimiento; y el de Harrington et al., 2017, donde se reportan los resultados de calidad de vida. Además, también se identificó en la página de *clinicaltrials.gov* y *medicines.org.uk* el reporte de los resultados de un segundo análisis llevado a cabo en Setiembre del 2016, a los 11 meses de seguimiento (eMC 2018). Según protocolo, el cual fue modificado múltiples veces en relación al momento de llevar a cabo un análisis interino, se pre-especificó que éste se realizaría cuando exista al menos el



75 % de fallecimientos. Pero luego lo modificaron para el 70%, y determinaron un ajuste del alfa para ese análisis (Ferris et al. 2016a). Sin embargo, se realizaron otros dos análisis posteriores, los cuales no se pre-especificaron y en los cuales no se realizaron ajustes en el alfa. Cabe mencionar que el estudio estaba programado para durar unos 25 meses, pero el análisis de SG se prolongaría hasta después de 5 años del último análisis. Además, el estudio tiene un modelo jerárquico de evaluación de los desenlaces luego del de SG.

En el estudio CheckMate 141 se incluyeron pacientes con CECyC originado sólo en tres regiones anatómicas. No queda claro si también incluyeron a los pacientes con carcinoma de senos paranasales, ya que no se listan en los criterios de selección de su protocolo. Según protocolo, tampoco incluirían a los pacientes con ECOG 2, sólo a aquellos con ECOG 0 y 1. Sin embargo, el estudio CheckMate 141 llega a incluir en total 6 pacientes con ECOG 2 (n=4) o ECOG desconocido (n=2). Además, el estudio incluye a aquellos con más de una línea de tratamiento sistémico previo. Es decir, aquellos que han recibido más de una línea de QT, con la condición de haber progresado dentro de los seis meses a QT basada en platino. No obstante, aquellos pacientes incluidos con una línea de tratamiento sistémico previo basada en platino, la cual es de interés de la pregunta PICO, representan cerca del 44 % de los casos.



Por otro lado, los comparadores de nivolumab en el ECA CheckMate 141 son diferentes a aquellos de interés de la pregunta PICO. En el grupo terapia estándar se incluye cetuximab, la cual no se encuentra disponible en EsSalud para la población de interés del presente dictamen. Además, las dosis de docetaxel aprobadas en EsSalud es de 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, mientras que en el ECA CheckMate 141, docetaxel es administrado a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> cada semana. Dadas estas diferencias, el ensayo constituye evidencia indirecta que ayuda a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



Por otro lado, como se mencionó anteriormente, los autores realizan múltiples análisis, el primero pre-especificado, que a pesar que aclaran que los datos fueron debidamente asegurados, se incrementa el riesgo de error tipo I. Segundo, si bien se corrigió el alfa para el primer análisis interino, no lo hacen para los otros análisis posteriores, e inclusive en el tercer análisis no reportaron el valor p para los desenlaces claves para el presente dictamen. Todo ello resta precisión a los resultados.

El primer análisis interino (pre-especificado) reporta que los pacientes asignados a nivolumab tuvieron en promedio 2.4 meses más de SG que aquellos asignados a terapia estándar (i.e. docetaxel, metotrexato o cetuximab), y una reducción riesgo de muerte instantáneo del 30 %. Sin embargo, a pesar de que reporta ser estadísticamente significativa, los intervalos de confianza de los estimados de cada grupo se cruzan (mediana



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

de SG de nivolumab 7.5 meses, IC 95 % 5.5 – 9.6; mediana de SG de terapia estándar 5.1 meses, IC 95 % 4.0 – 6.0) y límite superior del IC está cerca al valor de no diferencia (HR de muerte 0.70, IC 97.73% 0.51 – 0.96) (**Tabla 1 de Anexo 2**). En el segundo análisis (no pre-especificado), nivolumab mostró resultados similares al primer análisis interino. Nivolumab mejoró la SG en 2.7 meses, y el riesgo instantáneo de muerte en 29 %, con resultados estadísticamente significativos, sin mejorar la SLP, en comparación con terapia estándar. Además, los intervalos de confianza del estimado puntual de SG también se cruzan (mediana de SG de nivolumab 7.72 meses, IC 95 % 5.7 – 8.8; mediana de SG de terapia estándar 5.06 meses IC 95 % 4.0 – 6.2) o están muy cerca a la unidad de no diferencia (HR de muerte 0.71, IC 95 % 0.55 – 0.90).



Además, debido a que CheckMate 141 es un ECA de etiqueta abierta, se incrementa el riesgo de sesgo dado que los pacientes asignados a nivolumab pueden haber recibido tratamientos adicionales de manera diferenciada, pero no se cuenta con información suficiente para esclarecerlo. Todo ello resta confiabilidad a los resultados de SG.

Por otro lado, los tratamientos aprobados en la institución para el CECyC recurrente y/o metastásico con enfermedad progresiva a QT con platino son docetaxel y metotrexato. Los resultados del primer análisis interino muestran que nivolumab disminuyó el riesgo de muerte instantánea en un 36 % y un 18 % comparado con metotrexato y docetaxel, respectivamente. Sin embargo, los IC del estimado puntual son amplios y se sitúan o muy cercanos o sobrepasan la unidad de no diferencia (HR de muerte de nivolumab vs. docetaxel 0.82, IC 95 % 0.53 – 1.28; HR de muerte de nivolumab vs. metotrexato 0.64, IC 95 % 0.43 – 0.96) (**Tabla 1 de Anexo 2**). Sin embargo, dado a que los pacientes fueron aleatorizados a terapia estándar, y no a cada tratamiento mencionado, los resultados mostrados por medicamento (docetaxel, metotrexato y cetuximab) son exploratorios, ya que rompen con la aleatorización. Por lo que, la eficacia de nivolumab para mejorar los indicadores de SG con respecto a los tratamientos disponibles en EsSalud (i.e. docetaxel y metotrexato), es incierta.

Asimismo, es conocido que los estudios truncados (aquellos que terminan o realizan análisis precozmente, antes de haber terminado) tienen una sobreestimación del efecto. Ésta sobreestimación fue calculada en alrededor del 29 % en los estudios truncados, comparados con los no truncados (Bassler et al. 2010). Con el número de eventos por cada grupo de comparación reportado en el primer análisis interino (diciembre del 2015) (Ferris et al. 2016b), el resultado del RR para muerte con nivolumab respecto a la terapia estándar fue de 0.79 (IC95 % 0.67 – 0.92). Luego de la corrección, aplicando el ajuste por sobreestimación, el RR no truncado resultante es de 1.11 (IC95 % 1.02 – 1.21), indicando que no hay una diferencia significativa en la mortalidad cruda entre nivolumab y terapia



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

estándar. Por lo que, a los 5 meses de tratamiento existe incertidumbre sobre el beneficio clínico neto del nivolumab en los pacientes de la población PICO con respecto a la SG, ya que los resultados reportados están sobreestimados.

Es de notar que los resultados de SG no se condicen con los de SLP, la cual no mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de nivolumab, en comparación con terapia estándar, tanto en el primer análisis interino, como en el segundo análisis. Por todo ello, los resultados son inciertos respecto a la SG y SLP de nivolumab comparado con docetaxel y metotrexato en la población de la pregunta PICO.



El reporte del tercer análisis a los 24 meses de seguimiento no agrega ninguna evidencia adicional. Inclusive el estudio no reporta el valor p en el análisis de HR para SG, el número de pacientes fallecidos por grupo de tratamiento (lo que imposibilita hallar el RR) ni la SLP. Por otro lado, a pesar de que los autores en Ferris et al., 2018 muestran un aumento de la SG en aquellos pacientes con tumor positivos para el marcador PD-L1 luego de dos años de seguimiento, estos resultados se consideran como exploratorios ya que los pacientes no fueron aleatorizados en subgrupos de acuerdo a ésta variable según el protocolo. Por lo tanto, este hallazgo observacional permite generar nuevas hipótesis a ser evaluadas en futuros estudios, más no sirve para la toma de decisiones del presente dictamen. Por ello, nuevamente los resultados del tercer análisis generan incertidumbre en torno al beneficio clínico neto de nivolumab comparado con docetaxel y metotrexato en la población de la pregunta PICO.



Por otro lado, el reporte de calidad de vida por Harrington et al. 2017 presenta varias limitaciones (i) al contar con poca tasa de respuesta de los pacientes a las encuestas utilizadas por los autores para medir calidad de vida, (ii) un corto seguimiento (semana 9 y 15 de tratamiento), y (iii) un reporte sin estratificar por medicamento recibido en el grupo terapia estándar. Sumado a ello, los resultados tienen un alto riesgo de sesgo en los desenlaces blandos (de mayor subjetividad) por falta de cegamiento de los pacientes e investigadores al tratamiento signado y al financiamiento del estudio por parte de la compañía desarrolladora de nivolumab. Con todo ello, existe incertidumbre en torno a resultados de calidad de vida en la población de la pregunta PICO.

Finalmente, en cuanto a los EA, tanto en los reportes de Ferris et al. 2016 y 2018 no se reportaron todos los EA, sino los EA relacionados al tratamiento. Los EA grado 3 y 4 relacionados al tratamiento se presentaron en una mayor proporción en el grupo terapia estándar (41/111, 36.9 %) que en el grupo nivolumab (36/236, 15.3 %) luego de 24 meses de seguimiento. Dentro de los EA serios que ocurrieron durante el primer año de tratamiento, principalmente ocurrieron los endocrinos (9.3 %) y los cutáneos (17.4 %) con

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

nivolumab; y principalmente EA gastrointestinales (14.4 %), y cutáneos (12.6 %) en el grupo terapia estándar. El reporte de los EA del segundo análisis es más detallado, y muestra una alta proporción, tanto en los grupos nivolumab y terapia estándar, de los EA de cualquier grado (86 % vs. 95 %, respectivamente), y los EA serios (54 % vs. 59 %, respectivamente). Debido a que el ECA CheckMate 141 es un estudio de etiqueta abierta financiado por la industria, los EA relacionados al tratamiento quedan a criterio al investigador, lo que resta confiabilidad a los resultados del perfil de seguridad publicados en dichos reportes. Por ello, se consideran de relevancia para este dictamen los EA serios, ya que son los que llevan a hospitalización y muerte. Por ello, se puede observar que existe un alto grado de toxicidad de nivolumab en la población de la pregunta PICO.

En resumen, se tomó en cuenta los resultados del ECA pivotal CheckMate 141, luego de considerar sus limitaciones de validez tanto interna como externa. Así se observó que el beneficio neto respecto a SG, SLP y calidad de vida de nivolumab sobre docetaxel y metotrexato en la población de la pregunta PICO es incierto. Adicional a ello, el perfil de seguridad de nivolumab presenta un elevado porcentaje de EA serios, con lo cual el balance de riesgo/beneficio sería desfavorable. Sumado a esto, las GPC internacionales también mencionan dentro de sus recomendaciones el uso de metotrexato y docetaxel para la población de interés del presente dictamen. Ambas tecnologías se encuentran actualmente dentro del petitorio farmacológico de la institución.

Por cuanto, el presente dictamen concluye que no hemos encontrado los argumentos técnicos que demuestren que nivolumab presente un beneficio neto en comparación al uso de QT con docetaxel y metotrexato, en términos de SG, SLP, calidad de vida y seguridad.





## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad en relación a la eficacia y seguridad de nivolumab comparada con tratamiento sistémico con QT de segunda línea (i.e. docetaxel o metotrexato) en pacientes adultos con CECyC recurrente y/o metastásico, irresecable, con enfermedad progresiva a tratamiento sistémico con QT de primera línea basada en platino.
- La búsqueda bibliográfica incluyó dos GPC que recomiendan de forma homogénea como tratamiento sistémico de los pacientes con CECyC recurrente o metastásico que progresa a QT de primera línea basada en platino, la cual es semejante a la población de la pregunta PICO, el uso de QT de segunda línea con citotóxicos (i.e. docetaxel o metotrexato) e inmunoterapia con nivolumab. Las tres ETS encontradas aprobaron el uso nivolumab para los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico que progresa a QT de primera línea basada en platino, la cual es semejante a la población de la pregunta PICO, en diferentes contextos, distintos al de EsSalud. El ECA pivotal CheckMate 141, en la cual se basaron los documentos antes mencionados, es un estudio de etiqueta abierta de fase III financiado por la industria que comparó la terapia estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab) versus nivolumab en pacientes con CECyC recurrente o metastásico con progresión dentro de los seis primeros meses a QT basada en platino. Los autores realizaron tres análisis tanto a los 5, 11 y 24 meses de seguimiento, las cuales se usaron para derivar las conclusiones del presente dictamen.
- CheckMate 141 incluyó a pacientes con grado de funcionalidad ECOG 0-1, mientras que los pacientes de la pregunta PICO incluyen a pacientes con ECOG 0-2. Además, incluyó a pacientes con CECyC de sólo tres sitios anatómicos, mientras que los pacientes de la pregunta PICO incluyen a cualquier sitio anatómico. Los pacientes podían ser refractarios hasta más de tres líneas de tratamiento sistémico, mientras que los pacientes de la pregunta PICO sólo son refractarios a tratamiento sistémico con QT de primera línea basada en platino. Por otro lado, el comparador terapia estándar de elección de investigador en CheckMate 141 incluye a cetuximab, el cual no se encuentra disponible en EsSalud para la población de la pregunta PICO. Por ello, se considera que el ECA CheckMate 141 corresponde a evidencia indirecta para responder la pregunta PICO.
- El primer análisis interino (pre-especificado) muestra una mejor SG calculada en 2.4 meses en el grupo nivolumab en comparación con terapia estándar, reduciendo el riesgo de muerte instantáneo en un 30 %. A pesar que ajustaron el alfa y el p reportado es estadísticamente significativo, los intervalos de confianza se





superponen y se acercan la unidad de no diferencia, lo que resta confiabilidad a los resultados. En comparación con docetaxel, el riesgo de muerte instantáneo se ve reducida en un 18 %, y con metotrexato en un 36 %. Pero éstos resultados son exploratorios porque rompen con la aleatorización. Los resultados de SG no se condicen con los resultados de SLP, los cuales no muestran diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y terapia estándar. El segundo análisis muestra datos similares. Sin embargo, los autores no ajustaron el alfa para múltiples comparaciones, lo que resta precisión a los resultados. Los intervalos de confianza se sobreponen y se encuentran cerca a la unidad de no diferencia, lo que resta confiabilidad a los resultados. La SLP reportada tampoco es estadísticamente significativa. Dado que, por ser un estudio truncado los resultados pueden estar sobreestimados, el equipo técnico del IETSI calculó el riesgo relativo de muerte del primer análisis interino, y se hizo la corrección por estudio truncado. Los resultados mostraron que no existió una reducción estadísticamente significativa en la SG, por lo que los resultados declarados en el primer análisis interino están sobreestimados. El tercer análisis no agrega nada nuevo con respecto a SG. Por el contrario, no reporta el p de las comparaciones de mortalidad, no reporta el número de fallecidos por grupo de tratamiento, ni reporta la SLP.



- Por lo tanto, dado que los resultados de CheckMate 141 de eficacia de nivolumab comparado con terapia estándar respecto a SG y SLP son inciertos, existe incertidumbre del beneficio clínico neto de nivolumab comparado con las drogas disponibles en EsSalud (i.e. docetaxel y metotrexato).
- El reporte de calidad de vida tiene sesgos debido al corto tiempo de seguimiento, una alta proporción de pacientes que no respondieron a las encuestas de evaluación de calidad de vida, los autores no ajustaron el alfa para múltiples comparaciones, además del riesgo de sesgo introducido por la falta de cegamiento del estudio y el financiamiento de la industria. Por todo ello, es incierto el beneficio de nivolumab en la calidad de vida de la población de la pregunta PICO.
- En cuanto al perfil de seguridad, nivolumab tiene la misma proporción de toxicidad que terapia estándar. Además, presenta ciertos EA de relevancia tales como endocrinos, pulmonares, cutáneos y metabólicos.
- Por lo tanto, no hemos encontrado argumentos técnicos que permitan evidenciar un balance riesgo beneficio favorable de nivolumab frente a la QT de segunda línea en monoterapia con citotóxicos disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud (i.e. docetaxel o metotrexato), con respecto a los desenlaces clínicos de relevancia

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

para los pacientes de la población PICO, tales como SG, SLP, calidad de vida y seguridad.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de nivolumab para el manejo de los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, irreseccable, con progresión de enfermedad a tratamiento sistémico con QT de primera línea basada en platino.



## VII. RECOMENDACIONES

Las GPC internacionales recomiendan dentro de sus opciones terapéuticas el uso de docetaxel y metotrexato para el tratamiento de los pacientes con CECyC recurrente y/o metastásico, irresecable, con progresión de enfermedad a tratamiento sistémico con QT de primera línea, los cuales se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

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.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argiris, A., K. J. Harrington, M. Tahara, J. Schulten, P. Chomette, A. Ferreira Castro, and L. Licitra. 2017. "Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck." *Front Oncol* 7:72. doi: 10.3389/fonc.2017.00072.

Bassler, D., M. Briel, V. M. Montori, M. Lane, P. Glasziou, Q. Zhou, D. Heels-Ansdell, S. D. Walter, G. H. Guyatt, Stopit- Study Group, D. N. Flynn, M. B. Elamin, M. H. Murad, N. O. Abu Elnour, J. F. Lampropulos, A. Sood, R. J. Mullan, P. J. Erwin, C. R. Bankhead, R. Perera, C. Ruiz Culebro, J. J. You, S. M. Mulla, J. Kaur, K. A. Nerenberg, H. Schunemann, D. J. Cook, K. Lutz, C. M. Ribic, N. Vale, G. Malaga, E. A. Akl, I. Ferreira-Gonzalez, P. Alonso-Coello, G. Urrutia, R. Kunz, H. C. Bucher, A. J. Nordmann, H. Raatz, S. A. da Silva, F. Tuche, B. Strahm, B. Djulbegovic, N. K. Adhikari, E. J. Mills, F. Gwadrý-Sridhar, H. Kirpalani, H. P. Soares, P. J. Karanicolas, K. E. Burns, P. O. Vandvik, F. Coto-Yglesias, P. P. Chrispim, and T. Ramsay. 2010. "Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis." *JAMA* 303 (12):1180-7. doi: 10.1001/jama.2010.310.

CADTH-pCODR, Pan Canadian Oncology Drug Review. 2017. *Opdivo for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)*. Vol. 2018. Toronto, Canada: pCODR.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2017. "Nivolumab. ." accessed 22 de Agosto [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11\\_Evaluacion/10\\_informes\\_neoplasicas/INFORME\\_NIVOLUMAB.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11_Evaluacion/10_informes_neoplasicas/INFORME_NIVOLUMAB.pdf).

eMC, electronic Medicines Compendium. 2018. "OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion." eMC, accessed 11 de octubre. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6888/smpc>.

European Medicines Agency, EMA. 2017. "Opdivo. Nivolumab." EMA, accessed 22 de Agosto del 2018. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003985/WC500224411.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500224411.pdf).

Ferris, R. L., G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. J. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, and 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." *Oral oncology* 81:45-51.

Ferris, R. L., G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, F. Worden, N. F. Saba, L. C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W. J. Geese, J. Kopit, J. W. Shaw, and M. L. Gillison. 2016a. "Final/Current Clinical Protocol Study CA209141. 11 Feb 2016." accessed 04 de setiembre.

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602252/suppl\\_file/nejmoa1602252\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602252/suppl_file/nejmoa1602252_protocol.pdf)

Ferris, R. L., G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, F. Worden, N. F. Saba, L. C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W. J. Geese, J. Kopit, J. W. Shaw, and M. L. Gillison. 2016b. "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." *N Engl J Med* 375 (19):1856-1867.

Food and Drug Administration, FDA. 2016. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. OPDIVO (Nivolumab). 2018 (22 de Agosto 2018).

Frumholtz, L., S. Laurent-Roussel, O. Aumaitre, F. Maurier, G. Le Guenno, A. Carlotti, A. Dallot, J. L. Kemeny, L. Antunes, N. Froment, S. Fraitag, J. London, A. Berezne, B. Terris, C. Le Jeune, L. Mouthon, S. Aractingi, L. Guillevin, N. Dupin, B. Terrier, and Group French Vasculitis Study. 2017. "Clinical and pathological significance of cutaneous manifestations in ANCA-associated vasculitides." *Autoimmun Rev* 16 (11):1138-1146. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.009.

Haddad, R., and J. Glass. 2017. "Advances in Collaborative Practice for Patients With Head and Neck Cancers." *J Adv Pract Oncol* 8 (3):261-265.

Harrington, K. J., R. L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., A. D. Colevas, J. Fayette, L. Licitra, S. Kasper, C. Even, E. E. Vokes, F. Worden, N. F. Saba, N. Kiyota, R. Haddad, M. Tahara, V. Grunwald, J. W. Shaw, M. Monga, M. Lynch, F. Taylor, M. DeRosa, L. Morrissey, K. Cocks, M. L. Gillison, and J. Guigay. 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." *Lancet Oncol* 18 (8):1104-1115. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30421-7.

Huang, S. H., and B. O'Sullivan. 2017. "Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer." *Curr Treat Options Oncol* 18 (7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.

IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018a. "Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 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." EsSalud, accessed 14 de setiembre

IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018b. "Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 Eficacia y seguridad de Cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente metastásico e irresecable, sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica." EsSalud, accessed 20 de agosto. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_006\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_006_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf).

Iglesias Docampo, L. C., V. Arrazubi Arrula, N. Baste Rotllan, A. Carral Maseda, B. Cirauqui Cirauqui, Y. Escobar, J. J. Lambea Sorrosal, M. Pastor Borgonon, A. Rueda, and J. J. Cruz



Hernandez. 2018. "SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)." *Clin Transl Oncol* 20 (1):75-83. doi: 10.1007/s12094-017-1776-1.

INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2013. "Guía de práctica clínica de carcinoma de cabeza y cuello." accessed 22 de Agosto. [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_tecnicas/2013/08072017 GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072017_GUÍAS_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_CARCINOMA_DE_CABEZA_Y_CUELLO.pdf).

Khan, Abdur Rahman, Sobia Khan, Valerie Zimmerman, Larry M. Baddour, and Imad M. Tleyjeh. 2010. "Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines." *Clinical Infectious Diseases* 51 (10):1147-1156. doi: 10.1086/656735.

Kollef, M., S. Micek, N. Hampton, J. A. Doherty, and A. Kumar. 2012. "Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control." *Clin Infect Dis* 54 (12):1739-46. doi: 10.1093/cid/cis305.

Magnes, T., A. Egle, R. Greil, and T. Melchardt. 2017. "Update on squamous cell carcinoma of the head and neck: ASCO annual meeting 2017." *Memo* 10 (4):220-223. doi: 10.1007/s12254-017-0358-9.

Marur, S., and A. A. Forastiere. 2016. "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment." *Mayo Clin Proc* 91 (3):386-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2018. "Head and Neck Cancers." accessed 27 de agosto. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf).

NHS, England Cancer Drugs Fund Team. 2016. "Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry." accessed 28 de agosto. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2017a. "Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy." accessed 24 de agosto <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490/documents/appraisal-consultation-document>.

NICE, National Institute for Health Care Excellence. 2017b. *Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy*. Vol. 2018. London: NICE.

Pancari, P., and R. Mehra. 2015. "Systemic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck." *Surg Oncol Clin N Am* 24 (3):437-54. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.004.

Shrimali, R. K., J. E. Janik, R. Abu-Eid, M. Mkrtichyan, and S. N. Khleif. 2015. "Programmed death-1 & its ligands: promising targets for cancer immunotherapy." *Immunotherapy* 7 (7):777-92. doi: 10.2217/imt.15.49.





SMC, Scottish Medicines Consortium. 2017. "Nivolumab, 10mg/mL concentrate for solution infusion (Opdivo)." SMC, accessed 27 de agosto. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2050/nivolumab\\_opdivo\\_final\\_august\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2050/nivolumab_opdivo_final_august_2017_for_website.pdf).

Soulieres, D., S. Faivre, R. Mesia, E. Remenar, S. H. Li, A. Karpenko, A. Dechaphunkul, S. Ochsenreither, L. A. Kiss, J. C. Lin, R. Nagarkar, L. Tamas, S. B. Kim, J. Erfan, A. Alyasova, S. Kasper, C. Barone, S. Turri, A. Chakravarty, M. Chol, P. Aimone, S. Hirawat, and L. Licitra. 2017. "Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial." *Lancet Oncol* 18 (3):323-335. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30064-5.



Torre, L. A., F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal. 2015. "Global cancer statistics, 2012." *CA Cancer J Clin* 65 (2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.

Vermorken, J. B., and P. Specenier. 2010. "Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer." *Ann Oncol* 21 Suppl 7:vii252-61. doi: 10.1093/annonc/mdq453.

Walter, L., T. Vidaurre, R. H. Gilman, E. Poquioma, C. Olaechea, P. E. Gravitt, and M. A. Marks. 2014. "Trends in head and neck cancers in Peru between 1987 and 2008: Experience from a large public cancer hospital in Lima." *Head Neck* 36 (5):729-34. doi: 10.1002/hed.23369.





**IX. ANEXOS**

**ANEXO 1**

Base de datos	Pubmed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ) Fecha de búsqueda: 23 de agosto del 2018	Resultados
Estrategia	#1 Search (("Carcinoma, squamous cell of head and neck" [Supplementary Concept] OR "Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck" [tiab] OR "Squamous cell carcinoma of the head and neck" [tiab] OR "HNSCC" [tiab] OR ("Head and Neck Neoplasms" [tiab] OR "Head and Neck Neoplasms" [Mesh] OR "Neoplasms, Head and Neck" [tiab] OR "Head, Neck Neoplasms" [tiab] OR "Cancer of Head and Neck" [tiab]) AND ("Carcinoma, Squamous Cell" [Mesh] OR "Carcinomas, Squamous Cell" [tiab] OR "Squamous Cell Carcinomas" [tiab] OR "Squamous Cell Carcinoma" [tiab])))	71849
	#2 Search (("nivolumab" [Supplementary Concept] OR "MDX-1106" [tiab] OR "ONO-4538" [tiab] OR "BMS-936558" [tiab] OR "Opdivo" [tiab]))	967
	#3 Search ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine (Frumholtz et al.) OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category(Frumholtz et al.) OR behavior and behavior mechanisms (Frumholtz et al.) OR therapeutics (Frumholtz et al.) OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)))	285420
	#4 Search (((clinical trial (Kollef et al.) OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic"[mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [tiab]) NOT (animals (Frumholtz et al.) NOT humans (Frumholtz et al.))))	1392487
	#5 #3 OR #4	1603955
	#6 #1 AND #2 AND #5	7





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
 METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Base de datos	Central Cochrane ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> ) Fecha de búsqueda: 23 de agosto del 2018		Resultados
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	4930
	#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	2593
	#3	nivolumab OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR Opdivo	815
	#4	systematic review OR meta-analysis OR meta-analysis OR systematic literature review OR this systematic review OR pooling project OR (systematic review AND review) OR meta synthesis OR meta-analy* OR integrative review OR integrative research review OR rapid review OR umbrella review OR consensus development conference OR practice guideline OR drug class reviews OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR jbi database system rev implement rep OR (clinical guideline AND management) OR ((evidence based OR evidence-based medicine OR best practice* OR evidence synthesis) AND (review OR diseases category OR behavior and behavior mechanisms OR therapeutics OR evaluation studies OR validation studies OR guideline OR pmcbook))	92515
	#5	(clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial) NOT (animals NOT humans)	1034846
	#6	Carcinoma, squamous cell of head and neck OR Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck OR Squamous cell carcinoma of the head and neck OR HNSCC OR ((Head and Neck Neoplasms OR Head and Neck Neoplasms OR Neoplasms, Head and Neck OR Head, Neck Neoplasms OR Cancer of Head and Neck) AND (Carcinoma, Squamous Cell OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma))	2374
	#7	#1 AND #2	1602
	#8	#7 OR #6	3026
	#9	#4 OR #5	1041600
	#10	#8 AND #9 AND #3	53





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O  
 METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Base de datos	TRIP Database ( <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 23 de agosto del 2018	Resultados
Estrategia		
	#1 (title:Carcinoma, squamous cell of head and neck OR Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck OR Squamous cell carcinoma of the head and neck OR HNSCC OR ((Head and Neck Neoplasms OR Head and Neck Neoplasms OR Neoplasms, Head and Neck OR Head, Neck Neoplasms OR Cancer of Head and Neck) AND (Carcinoma, Squamous Cell OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma)))	1492
	#2 (title:nivolumab OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR Opdivo)	1312
	#1 AND #2 (title:Carcinoma, squamous cell of head and neck OR Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck OR Squamous cell carcinoma of the head and neck OR HNSCC OR ((Head and Neck Neoplasms OR Head and Neck Neoplasms OR Neoplasms, Head and Neck OR Head, Neck Neoplasms OR Cancer of Head and Neck) AND (Carcinoma, Squamous Cell OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma))) AND (title:nivolumab OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR Opdivo)	12



Base de datos	Clinicaltrials.gov ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search">https://clinicaltrials.gov/ct2/search</a> ) Fecha de búsqueda: 23 de agosto del 2018	Resultados
Estrategia		
	#1 (nivolumab OR opdivo) AND ((head and neck carcinona) OR (squamous head and neck carcinoma) OR (HNSCC))	45

ANEXO 2

Tabla 1. Resultados de Ferris et al., 2016

	Nivo	Doce	Nivo	Meto	Nivo	Cetu	Nivo	TE
<b>N pacientes asignados</b>	88	54	119	52	33	15	240	121
<b>Eventos mortales (%)*</b>							133 (55.4)	85 (70.2)
<b>Tasa de SG estimada al 1er. año % (IC95 %)</b>							36.0 (28.5- 43.4)	16.6 (8.6- 26.8)
<b>SG mediana (IC95%); en meses</b>	-	5.8	-	4.6	-	4.1	7.5 (5.5- 9.6)	5.1 (4.0- 6.0)
<b>HR para mortalidad (IC97.73 %). Nivo vs., comparador**</b>	0.82 (0.53- 1.28)		0.64 (0.43 – 0.96)		0.47 (0.22- 1.01)		0.70 (0.51-0.96)	
<b>PD-L1 +</b>							0.55 (0.36-0.83)	
<b>PD-L1 -</b>							0.89 (0.54-1.45)	
<b>HPV P16+</b>							0.56 (0.32-0.99)	
<b>HPV P16-</b>							0.73 (0.42-1.25)	
<b>SLP eventos (%)*</b>							190 (79.2)	103 (85.1)
<b>SLP meses (IC95%)</b>							2.0 (1.9- 2.1)	2.3 (1.9- 3.1)
<b>HR para SLP (IC95 %)</b>							0.89 (0.70-1.13)	

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; HR: riesgo de evento; SG: sobrevida global; Nivo: Nivolumab; Doce: docetaxel; Meto: metotrexato; Cetu: cetuximab; TE: terapia estándar (agrupa a docetaxel, metotrexato y cetuximab); SLP: sobrevida libre de progresión.

\* Hasta primer análisis interino (18 de diciembre del 2015).

\*\* Realiza ajuste del alfa.

**Tabla 2. Resultados del reporte Ferris et al. 2018.**

	Nivo	TE	PD-L1			
			+		-	
			Nivo		TE	
<b>N pacientes asignados</b>	240	121	96	63	76	40
<b>Eventos mortales*</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>SG mediana (IC95%)*; en meses</b>	7.7 (5.7-8.8)	5.1 (4.0-6.2)	8.2 (6.7-9.5)	4.7 (3.8-6.2)	6.5 (4.4-11.7)	5.5 (3.7-8.5)
<b>HR para mortalidad (IC95%)*. Nivo vs., TE</b>	0.68 (0.54-0.86)		0.55 (0.39-0.78)		0.73 (0.49-1.09)	
<b>SLP meses (IC95%)*</b>	NR	NR	2.1 (2.0-3.4)	2.0 (1.9-3.1)	2.0 (1.9-3.1)	2.7 (2.0-4.6)
<b>HR para SLP (IC95%)**</b>	0.87 (0.68-1.11)		0.59 (0.41-0.84)		1.13 (0.75-1.71)	

**Abreviaturas:** N: número; IC: intervalo de confianza; HR: riesgo de evento; SG: sobrevida global; Nivo: nivolumab; TE: terapia estándar (Agrupa a docetaxel, metotrexato y cetuximab); SLP: sobrevida libre de progresión; NR: no reportado.

\* Hasta análisis en setiembre del 2017.

\*\* No realiza ajuste del alfa

