



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 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA
COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTAS
CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL ESTADIO
CLÍNICO IIIB Y IIIC OPERADAS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

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. Teófilo Fernando Quispe Chullo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

5. 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* por parte de la empresa farmacéutica Roche, relacionado a un producto farmacéutico distinto al de la presente evaluación. 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 bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial EC IIIB y IIIC, operadas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS



CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
COE	Cáncer de ovario epitelial
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drugs Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
GPC	Guías de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
JSGO	Japan Society of Gynecologic Oncology
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SMC	Scottish Medicines Consortium
QT	Quimioterapia
VEGF	Vascular epitelial growth factor

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERES: BEVACIZUMAB	11
III.	METODOLOGÍA.....	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	17
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:	19
ii.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:.....	23
iii.	ENSAYOS CLÍNICOS	27
V.	DISCUSIÓN.....	35
VI.	CONCLUSIONES	38
VII.	RECOMENDACIONES	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de ovario epitelial (COE) representa el 95 % de las neoplasias malignas de ovario y representa la causa de mayor mortalidad por cáncer ginecológico a nivel mundial. Con frecuencia el diagnóstico es tardío, en estadios avanzados de la enfermedad. En este contexto, los pacientes de EsSalud tienen como opción terapéutica, disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, la quimioterapia (QT) basada en platino, la cual es administrada tras la cirugía de citorreducción, como terapia adyuvante.
- Bevacizumab es un fármaco de origen biológico cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Por ello, se ha solicitado al IETSI evaluar la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab asociado a la QT basada en platino como terapia adyuvante en los pacientes con COE en estadios clínicos (EC) IIIB y IIIC, luego de cirugía de citorreducción.
- Luego de una búsqueda sistemática, se incluyeron cuatro guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Japan Society of Gynecologic Oncology* (JSGO), *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM), y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de los Estados Unidos. Además, se incluyeron cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), elaboradas por *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, la *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (CADTH-pCODR), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) y por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL-Chile). Y, por último, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los estudios GOG 0218 e ICON-7.
- Así, las GPC identificadas coinciden en mencionar que no se ha demostrado que el tratamiento con bevacizumab añadido a QT tenga un efecto benéfico en desenlaces como supervivencia global y calidad de vida. No obstante, éstas no son homogéneas al calificar la calidad de la evidencia utilizada para brindar sus recomendaciones, a pesar que estas se basan en los mismos dos ECA (i.e., GOG 0218 e ICON-7). Por otro lado, todas las GPC coinciden en recomendar como tratamiento estándar de primera línea para el COE avanzando, el tratamiento de QT basada en platino luego de cirugía de citorreducción. Estas recomendaciones fueron fuertes y con evidencia considerada de alta calidad. Con respecto a las ETS incluidas, las ETS de NICE, MINSAL Chile y SMC coinciden en la no aprobación de bevacizumab como tratamiento de primera línea en la población de interés para la pregunta PICO. Esta





decisión tomo en consideración que no se encontraran diferencias entre el grupo que recibió bevacizumab más QT versus el que recibió solo QT, en desenlaces de relevancia clínica para el paciente tales como la sobrevida global y calidad de vida. Además, estas agencias evaluadoras, consideraron que, para sus respectivos sistemas de salud, la adición de bevacizumab a QT no era costo-efectiva frente a QT; en algunos casos, inclusive luego de aplicarse un descuento sobre el precio ofertado del medicamento o de evaluarse bajo criterios de droga huérfana o *end-of-life-treatment*, escenarios que le brinda mayor peso a otras consideraciones adicionales a la evidencia científica.

- El estudio GOG 0218, un ECA de fase III doble ciego, que evaluó bevacizumab a dosis de 15 mg/m² asociado a QT vs. QT únicamente, como tratamiento de primera línea en pacientes con COE en EC III y IV, luego de cirugía de citorreducción. En este estudio la mediana de sobrevida global fue de 43.8 meses en los pacientes que recibieron bevacizumab vs. 43.6 meses en aquellos pacientes asignados al tratamiento control; *HR* 0.88 (IC 95 % 0.746 - 1.039; *p*=0.131); adicionalmente, en el artículo se menciona que no hubo diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron bevacizumab más QT en comparación con QT sola. Adicionalmente, en este artículo también se reporta un mayor riesgo de eventos adversos serios asociados a bevacizumab, como la hipertensión arterial, en comparación con pacientes que recibieron únicamente QT, (RR de 6.63; IC 95 %, 3.44 -12.77; calculado por el equipo técnico del IETSI); además de un mayor riesgo de abandono del tratamiento en los pacientes en el grupo de bevacizumab más quimioterapia debido al desarrollo de eventos adversos, (RR de 1.46; IC 95 %, 1.11 - 1.93; calculado por el equipo técnico del IETSI). En necesario señalar que el estudio GOG0218 modificó su objetivo principal y su población objetivo luego de su inicio; estas modificaciones introducen incertidumbre con respecto a la validez y confiabilidad de sus resultados, ya que existe un posible riesgo de sesgo en la de medición del efecto y en la selección de los participantes. Por último, no se detallan los resultados del desenlace de calidad de vida, lo cual no permite una evaluación apropiada de los mismos, además de introducir un riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- El estudio ICON-7, un ECA de fase III abierto, que comparó bevacizumab a dosis de 7.5 mg/m² asociado a QT vs. QT únicamente. Los resultados en las pacientes con EC III y enfermedad residual menor o igual a 1 cm de diámetro que recibieron bevacizumab presentaron una mediana de sobrevida global de 42.6 meses en comparación con 41.9 meses en pacientes que recibieron QT únicamente (*HR* 0.95; IC 95 % 0.71 - 1.26). En las pacientes con EC III y enfermedad residual mayor a 1 cm de diámetro que recibieron bevacizumab, la mediana de sobrevida global fue de



40.2 meses en comparación con 36.1 meses en quienes recibieron QT únicamente (*HR* 0.84; IC 95 % 0.63 – 1.11). Este estudio realiza una declaración, afirmando que no se observaron diferencias en los desenlaces de calidad de vida de ambos grupos y omite presentar los resultados. Respecto a su desenlace de seguridad, muestra resultados consistentes con un mayor riesgo de eventos adversos serios, con un (RR de 1.17; IC 95 % 1.08 - 1.27; calculado por el equipo técnico del IETSI). Este estudio presenta limitaciones que afectan la validez y confiabilidad de sus resultados, tales como 1) el uso de una dosis que no corresponde a la indicada en la etiqueta del fármaco; 2) a que su diseño al ser de etiqueta abierta aumenta el riesgo de sesgo en el efecto estimado, sobre todo para desenlaces que pusieran ser considerados subjetivos y blandos, tales como la calidad de vida, los eventos adversos, y la sobrevida libre de progresión; 3) al reporte selectivo de los desenlaces de interés considerados en el mismo estudio, como ocurre con la falta de detalle del desenlace de calidad de vida.

Luego de tomar en cuenta las diferencias metodológicas y limitaciones de los estudios ECA GOG 0218 e ICON-7, la evidencia que aportan coincide en que no se observó un efecto en la sobrevida global que fuese clínica ni estadísticamente relevante para la población de interés en este dictamen, al comparar la asociación de bevacizumab a QT con QT únicamente. Igualmente, ambos estudios afirman que no se apreciaron diferencias en los indicadores de calidad de vida luego de la intervención con bevacizumab en comparación con el tratamiento convencional con QT basada en platino. En ambos estudios el beneficio reportado fue a través del desenlace de sobrevida libre de progresión; en este sentido el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) elaboró el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, el cual indica que a la fecha no existe evidencia que respalde el uso de la sobrevida libre de progresión como un desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario avanzado. En cuanto al perfil de seguridad de bevacizumab más QT, ambos estudios reportan un escenario desfavorable al compararlo con QT únicamente.

- La evidencia científica disponible muestra que, para desenlaces como sobrevida global y calidad de vida, la eficacia de bevacizumab combinado con QT es incierta al compararse con QT únicamente; en este sentido, no se identifica un beneficio clínico neto al añadir bevacizumab al tratamiento con QT sistémica basada en platino en la población de la pregunta PICO. Considerando además el perfil de seguridad desfavorable de la combinación de bevacizumab más QT, existe un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo/beneficio del tratamiento con

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTAS CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL ESTADIO CLÍNICO IIIB Y IIIC OPERADAS

bevacizumab en los pacientes con COE IIIB y IIIC, como terapia adyuvante luego de la cirugía de citorreducción.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino como tratamiento para pacientes adultos con COE en EC IIIB y IIIC, luego de cirugía de citorreducción.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial EC IIIB y IIIC, post operados y sin tratamiento previo. Así, el Dr. Renzo Álvarez Barreda médico oncólogo del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, 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 bevacizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO inicial de la Red Asistencial Arequipa

P	Paciente mayor o igual de 18 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial no metastásico durante el tratamiento adyuvante con bevacizumab. ECOG 0-1
I	Bevacizumab 7,5 mg /kg IV durante 30-90 minutos Día 1. Repita cada 3 semanas x 5-6 ciclos. Continuar bevacizumab por hasta 12 ciclos adicionales.
C	Quimioterapia, con esquema que contenga platino como primera línea de tratamiento para enfermedad no metastásica.
O	Mayor sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con los médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:



Pregunta PICO consensuada con especialista

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en EC IIIB y IIIC, post cirugía.
I	Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino (4-6 ciclos) y bevacizumab como mantenimiento.
C	Quimioterapia basada en platino (4-6 ciclos) y sin mantenimiento
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Sobrevida libre de progresión



B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de ovario es una de las neoplasias que causan la mayor cantidad de muertes por cáncer ginecológico en la mayor parte del mundo. El cáncer de ovario puede originarse del epitelio celómico en la mayoría de casos; y con menor frecuencia a partir de las células germinales (disgerminomas y teratomas) y células foliculares (tumores de células de la granulosa). En la actualidad el cáncer de ovario epitelial (COE), aquel que se origina a partir del epitelio celómico, representa más del 95 % de las neoplasias malignas de ovarios (La Vecchia, 2017).

La incidencia del COE a nivel mundial en el año 2017 alcanza a 6,3 por 100 000 mujeres en países desarrollados y 9,3 por 100 000 mujeres en países en vías de desarrollo. Las tasas de incidencia más altas (de 10-12 / 100 000) se encuentran en Europa occidental y septentrional y en América del Norte; las tasas más bajas (por debajo de 3 / 100 000) corresponden a China y África (Reid, Permuth, & Sellers, 2017).

Con respecto a las tendencias en la mortalidad, la elevada tasa de mortalidad se debe principalmente al diagnóstico en estadios avanzados. En Perú según el registro de Lima Metropolitana 2004 - 2005, el cáncer de ovario es la octava neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia ginecológica después del cáncer de cuello uterino, representando la segunda causa de muerte debido a una neoplasia ginecológica, luego del cáncer de mama (Meza & Mejía, 2013).





Entre los años 2000 y 2014, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) registró 2840 casos de mujeres con cáncer de ovario, cifra que representó el 3,2 % de casos de cáncer en mujeres durante ese periodo de observación (INEN, 2014). Alrededor de un 75 % - 86 % de los pacientes con cáncer de ovario son diagnosticados en estadios avanzados y presentan una sobrevida menor al 30 % luego de cinco años (La Vecchia, 2017; Reid et al., 2017).



El estadio del COE se realiza de acuerdo a los criterios de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Que define como COE avanzado a los estadios III en adelante¹. Actualmente, el tratamiento estándar para el cáncer de ovario avanzado es la combinación de cirugía de citorreducción primaria seguido de QT adyuvante con paclitaxel a dosis densa de 80 mg/m² y carboplatino por 6 áreas bajo la curva (Alcarraz et al. 2018; Jessmon, Boulanger, Zhou, & Patwardhan. 2017). Los fármacos para el esquema mencionado se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. En este escenario, se solicitó al IETSI la evaluación del uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino, en los pacientes que por su situación clínica y estadio de enfermedad serían 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 bevacizumab asociado a QT basada en platino en pacientes con cáncer de ovario de tipo epitelial en EC IIIB o IIIC, luego de cirugía de citorreducción, como una alternativa para mejorar los índices de sobrevida global y calidad de vida.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERES: BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin® - Roche) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG producido en células ováricas de hámsteres chinos. Es específico contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Al ligarse al VEGF, presenta un mecanismo de acción antiangiogénico, previniendo su interacción con los receptores del VEGF (VEGFR-1 y VEGFR-2), mediando la inhibición del crecimiento y mantenimiento de los vasos sanguíneos de una variedad de células tumorales.

¹ Estadios clínicos III y IV del COE, clasificación FIGO:

EC III - El tumor involucra uno o ambos ovarios con metástasis peritoneal microscópicamente confirmada fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

IIIA Metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis.

IIIB Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de dos centímetros o menos en su diámetro mayor.

IIIC Metástasis peritoneal más allá de la pelvis mayor de 2 centímetros en su diámetro mayor y/o metástasis en ganglios linfáticos regionales.

EC IV - Metástasis distante (excluye la metástasis peritoneal).



Bevacizumab ha sido aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) para el manejo de una variedad de patologías y subgrupos específicos de las mismas. En el contexto del tratamiento del COE sus indicaciones incluyen su uso en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con COE avanzado (estadios de la FIGO IIIB, IIIC y IV), trompa de Falopio, o peritoneal a dosis de 15 mg/ kg de masa corporal (European Medicines Agency. 2018). Sin embargo, la *Food and Drugs Administration* (FDA) de los Estados Unidos no incluye esta indicación en su etiqueta de uso (FDA. 2018).



La depuración de bevacizumab es 0.027 L/día y la vida media de eliminación es de 20.6 días aproximadamente. La farmacocinética de bevacizumab no se altera significativamente por la coadministración de interferon-a-2a o agentes de QT (incluidos iridotectan, fluorouracilo, carboplatino o paclitaxel)(FDA. 2018).

Los eventos adversos más frecuentemente asociados a bevacizumab son hipertensión, fatiga, astenia, diarrea, dolor abdominal, y epistaxis. Con menor frecuencia se reportan proteinuria, complicaciones en la cicatrización de heridas, hemorragia severa, perforación gastrointestinal y eventos tromboembólicos arteriales. La ocurrencia de hipertensión tiene una relación dosis dependiente (European Medicines Agency. 2018; FDA. 2018).



El producto farmacéutico bevacizumab es comercializado en Perú por ROCHE FARMA (PERU) S.A. como Avastin®. Está disponible en viales para aplicación vía endovenosa en concentraciones de 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL.

De acuerdo a la plataforma de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), tiene registro sanitario vigente para su presentación de 100 mg/4mL (BE01068) y para su presentación de 400 mg/16mL (BE00656)(PERUDIS - DIGEMID.2018).

La dosis varía de acuerdo al tipo de cáncer a tratar. En el caso del cáncer de ovario la dosis indicada en la etiqueta de aprobación de EMA es de 15 mg/kg de masa corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa, en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia, hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

De acuerdo a la información brindada en la plataforma “Observatorio de precios” de la DIGEMID, en el Perú se puede adquirir bevacizumab en establecimientos privados a costo unitario de S/ 1491.0 por cada ampolla de 100 mg/4mL; y de S/ 5420.0 por cada ampolla de 400 mg/16mL. De acuerdo a la plataforma SAP R/3, EsSalud adquirió viales de bevacizumab de 400 mg/16ml a un costo unitario de S/ 5087.4, en el año 2014.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTAS CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL ESTADIO CLÍNICO IIIB Y IIIC OPERADAS



El costo de la adquisición de bevacizumab para el tratamiento de una mujer adulta con 60 kg de peso y diagnóstico de cáncer de ovario, a una dosis de 15 mg/kg (900 mg/dosis) cada 3 semanas durante 15 meses, representaría un costo de S/ 271 282.0 por paciente, únicamente asociado a la adquisición del fármaco, sin añadir el costo actual de la QT basada en platino durante los 6 primeros ciclos.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del bevacizumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COE en EC IIIA y IIIB. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del producto farmacéutico de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía *PubMed*, *Trip Database* y *Cochrane Library*. Así mismo, 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 Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* y el Ministerio de Salud del Perú y (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*, y Health Canada. Por último, se buscaron ensayos clínicos que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan información acerca de la tecnología evaluada.

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 booleanos relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos y las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las Tablas 1 a 3 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

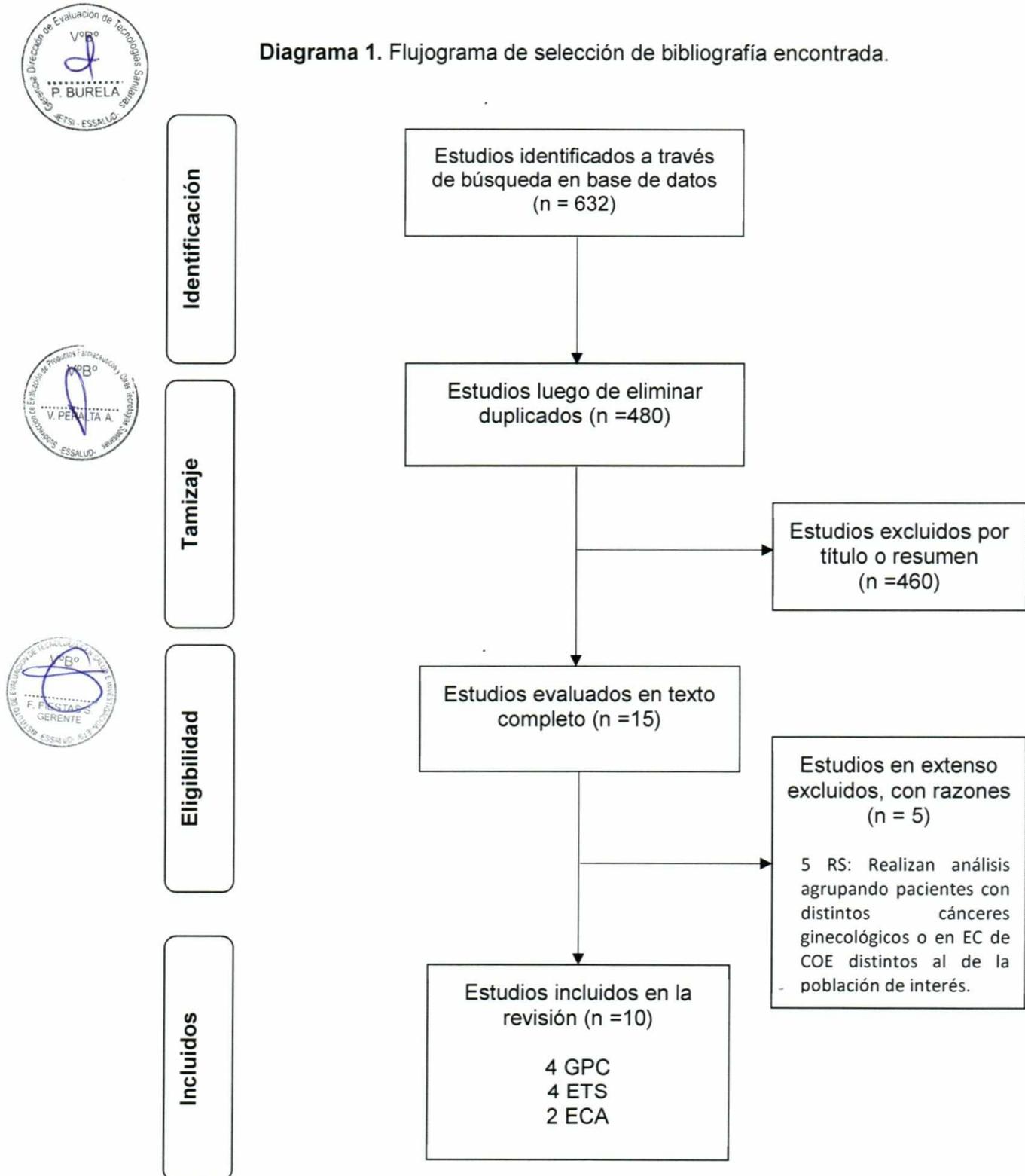
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y las guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO.

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 4 de diciembre del 2018.



IV. RESULTADOS

Diagrama 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en EC IIIB y IIIC. 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 de la evidencia

- 
- 
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – “Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. Last update September 2016 (Ledermann et al. 2013; «ESMO», 2016).
 - *Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO)* – “Guidelines for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer” (Komiya et al. 2016).
 - *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)* – “Clinical Guideline in ovarian cáncer-2016” (Santaballa et al. 2016).
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – “Clinical Practice Guidelines in Oncology”. Ovarian cancer. Evidence based (2018) (NCCN. 2018).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – “Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer” (2013) (NICE. 2013).
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – “Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)” Final Clinical Guidance Report Bevacizumab (Avastin) for Ovarian Cancer (CADTH.2015).



- *Scottish Medicines Consortium (SMC) – “2nd Re-Submission. Bevacizumab, 25 mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®)” SMC No. (806/12) (2015) (SMC. 2015).*
- **Ministerio de Salud de Chile (MINSAL): INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE: Condición de Salud: Cáncer de Ovario Epitelial; Tecnología Sanitaria Evaluada: Bevacizumab y Trabectedina (MINSAL-Chile. 2017).**

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- **The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review (Chellappan. 2018):** Realiza un análisis agrupando pacientes con distintos cánceres ginecológicos y en estadios clínicos diversos. Los ECA de Fase III dirigidos a la población de interés de la pregunta PICO fueron incluidos en el presente dictamen.
- **Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation. (Staropoli et al. 2017):** Incluye ECA de fase III en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Los ECA de Fase III dirigidos a la población de interés de la pregunta PICO fueron incluidos en el presente dictamen.
- **Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials (Li et al. 2016):** Incluye ECA de fase II y ECA de Fase III en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Los ECA de Fase III dirigidos a la población de interés de la pregunta PICO fueron incluidos en el presente dictamen.
- **Real-world use of bevacizumab in metastatic colorectal, metastatic breast, advanced ovarian and cervical cancer: a systematic literature review (Rauf et al. 2017).** Realiza un análisis agrupando pacientes con distintos cánceres con tumores sólidos y en estadios clínicos diversos. Los ECA de fase III dirigidos a la población de interés de la pregunta PICO fueron incluidos en el presente dictamen.
- **Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer an Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (Wang et al. 2018):** Incluye ECA de fase III en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Los ECA de fase III dirigidos a la población de interés de la pregunta PICO fueron incluidos en el presente dictamen.



Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Burger et al., 2011 - "Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer". The study GOG-0218 (Burger et al. 2011).
- Perren et al., 2011 – "A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. ICON-7 trial" (Perren et al. 2011).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Last update September 2016 (Ledermann et al. 2013; ESMO. 2016)

La GPC de ESMO fue elaborada por un comité de expertos, quienes seleccionaron la literatura relevante, para aplicar la gradación de la calidad de la evidencia y fuerza de recomendación de acuerdo a un esquema basado en el *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System* (Khan. 2010). Posteriormente, el documento fue sometido a un proceso anónimo de revisión por pares. Asimismo, indica que las GPC son sometidas a un proceso de actualización cuando el comité de expertos considera que han ocurrido cambios en la evidencia científica que es trascendente para las recomendaciones incluidas. Algunos autores de la GPC declararon conflictos de interés consistentes en consultorías y representaciones como miembros del buró de expertos de la compañía fabricante de bevacizumab. La metodología completa es descrita en el portal www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology.

En su apartado sobre QT para COE en EC II-IV, indica que la QT estándar luego de la cirugía de citorreducción consiste en una combinación de paclitaxel y carboplatino administrados por vía intravenosa cada tres semanas. la evidencia que sustenta esta recomendación fue calificada como de nivel I² y con un grado de recomendación A³.

²Nivel de evidencia I (ESMO): Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien conducidos sin heterogeneidad.

³Grado de recomendación A (ESMO): Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.



Por otro lado, en su apartado de terapias dirigidas molecularmente, indica que la adición de bevacizumab está recomendada para pacientes con cáncer de ovario avanzado con características de pobre pronóstico tales como un EC IV o EC III con enfermedad residual mayor de 1 cm después de la cirugía de citorreducción. El comité de expertos basó su recomendación en los estudios GOG 021 8 (Burger et al., 2011) e ICON-7 (Perren et al., 2011), los que se incluyen en el presente dictamen. El comité evaluador de ESMO asignó una gradación de nivel de evidencia de I y un grado de recomendación B⁴.

Por lo tanto, la GPC de ESMO hace una recomendación fuerte del tratamiento con QT basada en platino en pacientes con COE avanzado, incluyendo a la población de interés en este dictamen. Además, hace una recomendación con un menor grado de fuerza, acerca del uso de bevacizumab como parte del tratamiento de primera línea después de la cirugía de citorreducción en un grupo amplio de pacientes con COE que incluye a la población de interés para este dictamen.



Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guidelines for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer (Komiyama et al., 2016)



La GPC de la *Japan Society of Gynecologic Oncology* realiza recomendaciones sobre el tratamiento del cáncer de ovario, clasificándolas según la evidencia científica y el consenso del panel de expertos evaluadores. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía GPC se encuentran publicados en la página web de la organización <https://jsgo.or.jp/en>. No hace referencia acerca de una revisión externa del documento previa a su publicación. Por otro lado, los autores declaran no tener conflictos de interés con el fármaco evaluado en este dictamen. Es necesario indicar que el documento carece de detalles acerca de la evidencia en las que basaron sus recomendaciones y no hace referencia a los estudios clínicos revisados. Por ello, la GPC de la JSGO tiene un puntaje bajo en la valoración del AGREE que lo coloca como una GPC con baja calidad metodológica.

Con respecto al tratamiento QT de primera línea, posterior a la cirugía en pacientes con EC II, III y IV; en su apartado CQ 09 hace una fuerte recomendación sobre el uso de paclitaxel más carboplatino como QT de primera línea, en base a evidencia catalogada como nivel I⁵.

⁴ Grado de recomendación B (ESMO): Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

⁵ Evidencia de nivel I (JSGO): evidencia procedente de meta análisis o múltiples ECA.



Con respecto al uso de la bevacizumab asociado a QT de primera línea en pacientes con cáncer de ovario EC II, II y IV. En su apartado CQ18 hace una recomendación débil de uso de bevacizumab, indicando que podría ser considerado en combinación con QT y como terapia de mantenimiento subsecuente, atribuye un nivel de evidencia III⁶. Indica además que debe hacerse una selección cuidadosa del paciente y una apropiada monitorización de eventos adversos.

Por lo tanto, la GPC de la SJGO hace una recomendación fuerte del uso de QT de primera línea con paclitaxel y carboplatino en la población de interés de este dictamen. Asimismo, hace una recomendación débil del uso bevacizumab en combinación con QT basada en platino y como mantenimiento subsecuente en la población de interés.



Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Clinical Guideline in ovarian cáncer-2016 (Santaballa et al., 2016)



La GPC de SEOM fue desarrollada a través de un consenso de diez médicos oncólogos expertos en cáncer de ovario. La asignación de nivel y calidad de la evidencia; además del grado de recomendación, adoptaron el *Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines* (Khan et al., 2010). No se especifica el método para establecer el consenso de los expertos, tampoco se menciona si el documento su sometido a una revisión externa, por lo que esta GPC tiene un bajo puntaje en la valoración de AGREE, lo que lo coloca como una GPC de baja calidad. Los autores declararon no tener conflictos de interés relacionados a la publicación de esta GPC. Los panelistas basaron las recomendaciones sobre bevacizumab en la evidencia aportada por los ECA GOG 218 (Burger et al. 2011) e ICON 7 (Perren et al. 2011); estudios que son incluidos en el presente dictamen y se discuten en el apartado correspondiente.

Al referirse al tratamiento de QT convencional para COE avanzado (EC III – IV) menciona que está recomendada la combinación de carboplatino y paclitaxel, cada tres semanas por 6 ciclos, asignándole un nivel de evidencia I⁷ y un grado de recomendación A⁸.

Por otro lado, en su apartado de terapia antiangiogénica hace una recomendación fuerte del uso de bevacizumab añadido a QT basada en platino seguido de un periodo de mantenimiento con bevacizumab, indica que podría usarse en pacientes con COE en EC avanzado que luego de una cirugía de citorreducción estándar presentan enfermedad

⁶ Evidencia de nivel III(JSGO): evidencia procedente de estudios cuasi experimentales o estudios descriptivos.

⁷ Evidencia de nivel I (ESMO): Evidencia de más de un ensayo controlado y aleatorizado correctamente.

⁸ Grado de recomendación A (ESMO): Buena evidencia para apoyar una recomendación de uso.

residual macroscópica. El comité evaluador de SEOM asignó a la información aportada por estos estudios un nivel de evidencia I y un grado de recomendación de A.

Por lo tanto, La GPC de SEOM hace una recomendación fuerte acerca del uso de QT basada en platino como tratamiento estándar para la población de interés de este dictamen. Además, hace también una recomendación fuerte del uso de bevacizumab asociado a QT en la población de interés de este dictamen.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Evidence bolcks (2018) (NCCN. 2016)

La GPC de NCCN realiza recomendaciones que están organizadas en bloques de acuerdo a ítems de eficacia, seguridad, calidad de la evidencia, consistencia de la evidencia y asequibilidad de la tecnología sanitaria. Cada ítem se categoriza en 5 niveles. Adicionalmente provee información acerca del nivel de evidencia para cada recomendación y el grado de consenso de los expertos participantes. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización (www.nccn.org). La metodología para la selección de la evidencia no está definida, tampoco los detalles de la formulación de recomendaciones. No hay información acerca de una revisión externa independiente previa a la publicación oficial de esta GPC. Algunos de los miembros del panel de expertos declararon conflictos de interés, dado que han recibido honorarios por parte de la compañía fabricante de bevacizumab.

En su apartado OV-B, al indicar el tratamiento de QT sistémica para los EC II-IV, recomienda el uso de la combinación de carboplatino y paclitaxel (grado de recomendación 2A)⁹.

En su apartado MS-15 donde se incluye la evaluación de terapia antiangiogénica, la GPC de NCCN recomienda el uso de bevacizumab asociado a QT de primera línea con carboplatino/paclitaxel, seguido de bevacizumab como terapia de mantenimiento (grado de recomendación 2B¹⁰). En este sentido, indican que el nivel de consenso de esta recomendación es mayor del 50 % y menor del 85 % entre los participantes del panel de expertos. Los miembros del comité elaborador en contra de dicha recomendación manifestaron que la información aportada por los ECA GOG 0218 e ICON7 no demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global y/o calidad de vida de la población de estudio con el uso adicional de bevacizumab.

⁹ Grado de recomendación 2A (NCCN): basada en evidencia de bajo nivel, con un consenso uniforme de NCCN de su implementación.

¹⁰Grado de recomendación 2B (NCCN): se trata de una recomendación basada en evidencia de bajo nivel y cuya implementación se considera "apropiada".



De acuerdo a esto, la GPC de NCCN hace una recomendación fuerte del uso de QT basada en platino en el tratamiento de la población de interés para este dictamen. Además, realiza una recomendación con un grado de fuerza menor para el uso de bevacizumab como parte del tratamiento de primera línea en la población de interés.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer (2013) (NICE. 2013)



La ETS de NICE fue elaborada por un equipo de investigación designado por el *National Institute for Health and Care Excellence*. Dentro de su evaluación, reportan haber tomado en cuenta parámetros del balance de las consecuencias deseables e indeseables. La metodología descrita, consiste en la búsqueda sistemática de evidencia actualizada por parte de un equipo.

En su apartado 1.1 concluye que bevacizumab, en combinación con paclitaxel y carboplatino, no está recomendado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de ovario avanzado de FIGO (EC IIIB, IIIC y IV).



La ETS de NICE describe que la evidencia principal utilizada para elaborar sus conclusiones proviene de los ECA GOG-0218 e ICON-7, ambos incluidos en el presente dictamen. Concluyó que, no es posible establecer beneficio de en los indicadores de supervivencia global de bevacizumab más carboplatino y paclitaxel luego de analizar los resultados de los estudios GOG-0218 e ICON7; además, indicó que la comparabilidad de sus resultados se dificulta debido a que tienen distintos criterios de inclusión, distinta dosis de bevacizumab, diferentes definiciones para cirugía de citorreducción óptima.

Además, indica que luego de la elaboración de su modelo económico, la asociación de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino presentó una relación costo-efectividad por fuera de los límites aceptados como estándar para el sistema de salud del Reino Unido.

Por lo tanto, la ETS de NICE no recomienda el uso de bevacizumab para el tratamiento de pacientes de la población de la pregunta PICO dentro del Reino Unido, basado en su consideración de que los resultados de eficacia en desenlaces clínicos no fueron relevantes y su evaluación económica no fue favorable. A la fecha NICE no ha indicado un proceso de actualización de su recomendación.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian
Oncology Drug Review (pCODR) Final Clinical Guidance Report Bevacizumab
(Avastin) for Ovarian Cancer (CADTH. 2015)**



El comité evaluador de pCORD recomendó al sistema de salud canadiense la financiación del fármaco bevacizumab en combinación con QT basada en platino, para pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado en alto riesgo de progresión. La recomendación de pCODR indica que la financiación de este fármaco está condicionada a la mejoría de su costo efectividad a un “nivel aceptable” de acuerdo a los recursos del sistema de salud canadiense. Su recomendación también indica que su financiamiento corresponde a un esquema de bevacizumab a dosis de 7.5 mg /kg de masa corporal, asociado a carboplatino y paclitaxel en los ciclos 2 – 6; y luego bevacizumab en una etapa de mantenimiento hasta 12 ciclos adicionales o progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero). Al definir a la población en “alto riesgo de progresión” menciona que corresponde a pacientes con COE en EC III con enfermedad residual mayor de 1 cm, EC III no resecable o EC IV.



La ETS de pCODR menciona que se realizó una búsqueda sistemática, como producto de esta, sustentaron sus conclusiones en la evidencia que proviene de análisis de subgrupos de dos estudios, el ECA de fase III GOG 0218 (Burger et al. 2011) y el ECA de Fase III ICON-7 (Perren et al. 2011), ambos incluidos en este dictamen.



En su decisión final, el comité evaluador de pCORD autorizó la financiación de bevacizumab por el sistema de salud canadiense, para el tratamiento de pacientes con COE con alto riesgo de progresión (EC IIIB, IIIC y IV).

El comité evaluador dejó nota de que la evidencia aportada por el estudio ICON -7 se basa en una dosis de tratamiento diferente a la incluida en la etiqueta de aprobación de la *European Medicines Agency*. Adicionalmente, afirma que en el estudio GOG 0218 no se dispone de resultados de sobrevida global para el sub grupo de “alto riesgo de progresión”. En este contexto toma en cuenta los resultados de sobrevida libre de progresión para respaldar su aprobación. Al respecto, en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, se concluye que no es posible establecer que la sobrevida libre de progresión sea un desenlace subrogado de la sobrevida global o la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (IETSI. 2018). Con respecto a su valoración de costo efectividad, la ETS de pCORD indica que la debido al alto costo de bevacizumab, en base a los parámetros del sistema de salud canadiense, el tratamiento con bevacizumab asociado a QT basada en platino no resultó ser costo efectivo, en comparación con QT basada en platino únicamente.



En conclusión, la ETS de pCORD autorizó el uso de bevacizumab en la población de interés para la pregunta PICO, basándose en resultados de sobrevida libre de progresión y a pesar de que su evaluación de costo efectividad no fue favorable para esta tecnología sanitaria.

Scottish Medicines Consortium (SMC) 2nd Re-Submission. Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®) SMC No. (806/12) (2015) («bevacizumab (Avastin)». 2015)



Luego del proceso de evaluación de bevacizumab como parte del tratamiento inicial en pacientes con COE avanzado (EC IIIb, IIIc y IV), el comité evaluador de SMC no aceptó el uso de bevacizumab en los EC IIIb y IIIc que constituyen la población de interés de nuestra pregunta PICO. En este sentido bevacizumab únicamente fue aprobado en combinación con QT basada en platino en pacientes con EC IV de la enfermedad.



Esta conclusión se realizó luego de una segunda solicitud de reconsideración y dentro de un proceso denominado *patient and clinical engagement for end of life condition*¹¹ and *ultra orphan medicine*¹² con representantes de grupos de pacientes y especialistas clínicos para considerar el valor agregado de bevacizumab, como un medicamento equivalente al final de la vida / huérfano, específicamente en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado en pacientes con enfermedad en EC IV. Debido a las restricciones en la población para la cual se aprobó este fármaco dentro del sistema de salud escocés, sus recomendaciones quedan fuera de la población de interés para la pregunta PICO.

Al valorar los resultados de eficacia, el equipo evaluador de SMC tomó en cuenta información aportada por el estudio GOG 0218 (Burger et al., 2011), concluyendo que no hubo diferencias en los resultados de sobrevida global entre aquellos pacientes que recibieron bevacizumab asociado a QT basada en platino comparado con QT basada en platino únicamente. Asimismo, describen que los resultados de análisis exploratorios reportan beneficios en indicadores promedio de sobrevida libre de progresión que fueron considerados clínica y estadísticamente significativos por el equipo evaluador de SMC.

En sus consideraciones sobre la seguridad de bevacizumab, el comité evaluador de SMC tomó en cuenta que los eventos adversos más comunes informados durante los estudios se referían al sistema gastrointestinal (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos) y al sistema nervioso (dolor de cabeza y neuropatía periférica sensorial), con

¹¹End of life conditions: definido como una condición médica en un estadio que usualmente conduce a la muerte dentro de los tres años siguientes con los tratamientos actualmente disponibles.

¹²Ultra orphan medicine: hace referencia a medicamentos para condiciones extremadamente raras. SMC utilizó este término al referirse a condiciones con una prevalencia de 1 en 50 000 habitantes o un máximo de 100 personas en el territorio escocés.



fatiga, alopecia y mialgia comúnmente reportadas. Eventos adversos frecuentes asociado con bevacizumab incluyen epistaxis, estomatitis, náuseas, diarrea, hipertensión, disnea, dolor de cabeza, artralgia y fatiga. Los eventos adversos menos frecuentes, pero más graves y, a veces, fatales incluyen perforación gastrointestinal, fistulas, hemorragia, encefalopatía, tromboembolismo arterial, insuficiencia cardíaca congestiva y reacciones a la perfusión.

La evaluación económica realizada por SMC en base a los resultados de sobrevida libre de progresión en pacientes en EC IV, del estudio GOG 0218 indica que el factor determinante de los costos asociados al tratamiento con bevacizumab asociado a QT basada en platino fue el costo de adquisición de bevacizumab; además del costo de administración del medicamento y costos adicionales por eventos adversos.



Por lo tanto, la ETS de SMC no aprobó el uso de bevacizumab como parte del tratamiento de primera línea en la población de interés para la pregunta PICO.

Ministerio de Salud de Chile: INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE: Condición de Salud: Cáncer de Ovario Epitelial; Tecnología Sanitaria Evaluada: Bevacizumab y Trabectedina («Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas», 2017)



El documento de ETS del Ministerio de Salud de Chile evaluó la indicación de bevacizumab en el tratamiento del COE de primera y segunda línea. En su documento hace mención a su evaluación respecto de la eficacia, seguridad y consideraciones presupuestarias en el contexto del escenario del sistema de salud chileno. Al definir a la población con COE avanzado incluyen a pacientes con diagnóstico de COE en EC IIIB, IIIC y IV de acuerdo a la clasificación de la FIGO.

Esta ETS concluyó en rechazar la autorización y financiamiento de bevacizumab asociado a QT en el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico de COE avanzado. El comité evaluador de MINSAL - Chile consideró que bevacizumab asociado a QT basada en platino no tiene efecto importante comparado con QT basada en platino únicamente en mejorar la sobrevida global y tendría poca o ninguna diferencia comparado con QT basada en platino únicamente en mejorar la sobrevida libre de la enfermedad a corto y largo plazo en pacientes con cáncer ovárico avanzado.

La ETS del Ministerio de Salud de Chile basó sus conclusiones en la información aportada por los estudios que evaluaron bevacizumab como parte del tratamiento primera línea del COE avanzado: GOG-0218(Burger et al., 2011) e ICON-7 (Perren et al., 2011); además de,

estudios que evaluaron bevacizumab como tratamiento de COE recurrente: OCEANS(Aghajanian et al., 2012), AURELIA (Pujade-Lauraine et al., 2014) y GOG-0213 (Coleman et al., 2017).

Al hacer mención a su impacto presupuestario en el sistema de salud chileno, se describe que la evaluación de bevacizumab no fue favorable y el fármaco fue excluido debido a que el impacto de esta línea de tratamiento superó la disponibilidad del fondo asignado; así mismo, indica que de acuerdo a su revisión de la evidencia en aquellos sistemas de salud donde realizaron análisis económicos fue considerado no costo efectivo.

Por lo tanto, la ETS del Ministerio de Salud de Chile no aprobó el uso de bevacizumab asociado a QT en pacientes con COE incluidos en la población de interés para la pregunta PICO. Debido a que valoró que no existían beneficios en sobrevida global y los beneficios en sobrevida libre de progresión no fueron relevantes. Así mismo, el precio de adquisición de bevacizumab constituyó un criterio adicional para que el Ministerio de Salud de Chile rechazara su autorización.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS:

Burger et al., 2011 - Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. The study GOG 0218 (Burger et al., 2011)

El estudio GOG 0218 es un ECA de fase III doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de bevacizumab en pacientes con COE EC III y IV, luego de cirugía de citorreducción. El ECA incluyó a pacientes con diagnóstico de COE, cáncer peritoneal primario, cáncer de trompas de Falopio sin tratamiento previo que no habían sido completamente tratados; con confirmación histológica por el Comité de Patología del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) después de una cirugía abdominal estándar con máximo esfuerzo de citorreducción, valorados como un EC III con enfermedad macroscópica residual o EC IV. Si bien inicialmente las pacientes con enfermedad en EC III y sin lesiones residuales mayores de 1 cm de diámetro máximo se excluyeron, luego de una modificación del protocolo se les permitió participar en el estudio. Se excluyeron a los participantes que tenían antecedentes de eventos vasculares clínicamente significativos o evidencia de obstrucción intestinal. Los pacientes fueron asignados en tres grupos de intervención con regímenes de 22 ciclos de duración (1 ciclo cada 3 semanas). La dosis de la QT sistémica basada en platino fue de un área bajo la curva de 6 con carboplatino, y una dosis de 175 mg por metro cuadrado de superficie corporal con paclitaxel. Los grupos del estudio fueron:



- Grupo 1, grupo de control: el tratamiento de control fue QT con placebo agregado en los ciclos 2 a 22.
- Grupo 2, bevacizumab en terapia de inicio: consistió en QT con bevacizumab (15 mg por kilogramo de peso corporal) agregado en los ciclos del 2 al 6 y placebo agregado en los ciclos 7 a 22.
- Grupo 3, bevacizumab a lo largo del tratamiento: se administró QT (primeros 6 ciclos) y bevacizumab en los ciclos 2 a 22.

El tratamiento se suspendió luego de que ocurriera lo primero: detectar progresión de la enfermedad, presencia de efectos tóxicos inaceptables, o la finalización de los 22 ciclos.

El estudio realizó determinaciones sobre la calidad de vida de los tres grupos, que compararon resultados en el índice *Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary* (FACT-O TOI). La puntuación, con un total posible de 112 puntos y puntajes más altos que indican una mejor calidad de vida, abarca aspectos de la calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario avanzado (*p.e.* dolor, fatiga, síntomas abdominales y estado funcional). Los cuestionarios se completaron antes de los ciclos 1, 4, 7, 13 y 22, así como 6 meses después de completar la terapia del estudio.

El plan de análisis incluyó la estratificación de los pacientes en base al EC de la enfermedad y resultado de la cirugía de citorreducción (i.e. cáncer en estadio III con enfermedad residual menor o igual a 1 cm vs. cáncer en EC III con enfermedad residual mayor a 1 cm vs. cáncer en EC IV). Esta estratificación antecedió a la aleatorización de los pacientes.

El objetivo principal, inicialmente, fue sobrevida global, pero se cambió a sobrevida libre de progresión durante la ejecución del estudio. Sobrevida libre de progresión se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la identificación de progresión de la enfermedad de acuerdo a criterios clínicos, radiológicos o un aumento en el nivel de CA-125. El cálculo de las diferencias entre los tres grupos se realizó a través de la prueba de log-rank. El tamaño de muestra se calculó en 1800 para proporcionar un 90 % de potencia estadística para detectar una reducción del 23 % en el riesgo de progresión de la enfermedad, para cualquiera de los dos grupos que recibían bevacizumab vs. el régimen de control. Ajustando el error tipo I para ambas comparaciones al 2,5 %.

Estimaron los *Hazard Ratio* mediante el uso de un modelo de *proportional-Hazards*. El análisis de la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global incluyó a todos los pacientes inscritos. Los valores de *p* reportados por el estudio fueron calculados a dos colas, con un nivel de significancia de 5 %.



Las diferencias en los puntajes FACT-O TOI entre tres grupos se evaluó mediante un modelo lineal mixto con ajuste por puntuación de base y edad. Las pruebas de hipótesis fueron realizadas a un 1.67 % de nivel de significancia para tener en cuenta las comparaciones múltiples. Los eventos adversos, calificados de acuerdo con el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* se informaron hasta el día 30 días después del último ciclo de tratamiento en estudio.

Se incluyeron un total de 1873 pacientes, 625, 625 y 623 en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.



Sobrevida libre de progresión

La media de sobrevida libre de progresión fue de 18 meses en el grupo 3 (bevacizumab a lo largo del tratamiento) vs. 12 meses en el grupo control, *HR* 0.645 (IC 95 % 0.551 - 0.756; $p < 0.001$). Además, se evidencia la separación máxima de las curvas de sobrevida libre de progresión en el mes 15 de tratamiento con una posterior convergencia luego de nueve meses (i.e. 24 meses de tratamiento).



Sobrevida global

La mediana de sobrevida global fue de 43.8 meses en los pacientes asignados al tratamiento con bevacizumab desde el ciclo 2 al 22 vs. 43.6 meses en aquellos pacientes asignados al tratamiento control; *HR* 0.88 (IC 95 % 0.746 - 1.039; $p = 0.131$).

Calidad de vida

Esta publicación no detalla los resultados de calidad de vida en los distintos grupos, sin embargo, declara que luego de las determinaciones en los ciclos 1, 4, 7, 13 y 22 y 6 meses luego de la finalización del estudio, no se apreciaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

Seguridad

Sobre los EA, el estudio reporta una mayor incidencia acumulada de hipertensión arterial de grado tres o más, en los pacientes que recibieron bevacizumab asociado a QT comparado con el grupo de control. En este sentido, los pacientes asignados al grupo de intervención unos presentaron hipertensión arterial de grado tres o mayor en 1.6 % (10/621); los pacientes asignados al grupo de intervención dos presentaron hipertensión arterial de grado tres o mayor en 5.8 % (36/624), y los pacientes asignados al grupo de intervención tres presentaron hipertensión arterial de grado 3 o mayor en 10.5 % (65/619). Con estos resultados se estima que el riesgo de presentar hipertensión arterial de grado



tres o mayor en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab asociado a QT tiene un *RR* de 6.63 (IC 95 %, 3.44 –12.77) en comparación con pacientes que reciben tratamiento con QT únicamente¹³. Adicionalmente, aquellos pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab asociado a QT en el grupo tres presentaron un mayor riesgo de abandonar el tratamiento asignado debido al desarrollo de EA, en comparación con los pacientes asignados a tratamiento con QT únicamente, calculado en un *RR* de 1.46 (IC 95%; 1.11 - 1.93)¹⁴.

Análisis

El ECA fase III GOG 028 es un estudio que incluyó a pacientes con COE EC III y IV, además de otros tipos de cánceres como cáncer peritoneal y de trompas. Adicionalmente, se ha introducido, luego de modificación del protocolo, pacientes con lesiones residuales menores de 1 cm luego de la cirugía de citorreducción, lo que genera un elevado riesgo de sesgo de selección en el estudio. Dado que los pacientes de la pregunta PICO corresponde a aquellos con COE EV IIIB y IIIC, el estudio GOG 028 constituye evidencia indirecta.

El cambio del objetivo principal de sobrevida global a sobrevida libre de progresión introduce un sesgo importante al valorar los resultados de eficacia y constituye una de las principales limitaciones metodológicas de este estudio.

Este estudio no demostró beneficios del tratamiento con bevacizumab en sobrevida global y calidad de vida luego. Por otro lado, reporta beneficios modestos en indicadores de sobrevida libre de progresión; no obstante, la sobrevida libre de progresión no ha sido validada como un desenlace subrogado de la sobrevida global o la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (IETSI, 2018).

Adicionalmente, la evaluación de los EA indica que la asociación de bevacizumab al tratamiento QT estándar para COE en primera línea no es inocuo, al incrementar los indicadores de abandono del tratamiento asociado al desarrollo de EA. De esta manera, los resultados indican que bevacizumab eleva hasta seis veces el riesgo de presentar hipertensión arterial como EA grado tres o mayor, al estar combinado con QT sistémica vs. QT sistémica sola. Por ello, existe un elevado riesgo de toxicidad asociado a la adición de bevacizumab a QT, en la población de interés para la pregunta PICO.

¹³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

¹⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

Perren et al., 2011 - A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. ICON-7 trial (Perren et al. 2011)

El estudio ICON-7 es un ECA de fase III de etiqueta abierta que comparó la QT con carboplatino (área bajo la curva 5 o 6) y paclitaxel (175 mg por metro cuadrado de superficie corporal) cada tres semanas por seis ciclos (grupo de QT estándar); o a un esquema de QT similar asociado a bevacizumab a dosis de 7.5 mg por metro cuadrado de superficie corporal. El estudio incluyó a pacientes post cirugía de citorreducción con confirmación histológica de COE con enfermedad temprana de alto riesgo (EC I o IIA) o enfermedad avanzada de alto riesgo (EC IIB a IV), un estado funcional 0 a 2 de acuerdo al *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y función de órganos adecuada, sin planes de cirugía antes de la progresión de la enfermedad.

La aleatorización de los pacientes se realizó luego de la estratificación de acuerdo al EC de la enfermedad, en una proporción 1:1 a cada grupo de tratamiento. Es importante recalcar que la dosis utilizada para bevacizumab se encuentra fuera de la etiqueta de autorización del medicamento. Además, bevacizumab se administró conjuntamente por cinco o seis ciclos, y luego se continuó por doce ciclos adicionales, o hasta progresión de la enfermedad. Se omitió su uso en el ciclo uno para evitar alteraciones en la cicatrización de las heridas operatorias si la QT se iniciaba dentro de las cuatro semanas siguientes a la cirugía.

Durante las evaluaciones tomaron registro de los índices de calidad de vida a través de los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-OV28 del *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). El cuestionario QLQ se encuentra estructurado en 5 escalas funcionales (funcionalidad física, actividades cotidianas, funcionalidad emocional, funcionalidad cognitiva y funcionalidad social), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas, vómito), 1 escala de estado global de salud y, por último, 6 ítems independientes (disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico). El cuestionario QLQ-OV28 evalúa síntomas abdominales / gastrointestinales, neuropatía periférica, otros efectos secundarios de la QT, síntomas hormonales / menopáusicos, imagen corporal, actitud ante la enfermedad / tratamiento y el funcionamiento sexual.

Los desenlaces principales declarados fueron progresión libre de enfermedad y sobrevida global (en ese orden). La sobrevida libre de progresión se calculó como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del primer indicio de progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurriera primero. La sobrevida global fue calculada como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Entre otros desenlaces de interés incluidos valoraron modificaciones en la calidad de vida y toxicidad.



El análisis estadístico primario se realizó a través del test de log – rank para las diferencias de distribución de sobrevida libre de progresión entre los dos grupos de intervención. Posteriormente, se utilizó un modelo de regresión de Cox ajustado por las covariables de línea de base. El análisis no menciona un método jerárquico para su desarrollo. Además, desarrollaron un análisis de interacción exploratorio de la magnitud del efecto del tratamiento en sub grupos clasificados de acuerdo al riesgo de progresión de la enfermedad (i.e. EC IV o EC III con enfermedad residual mayor a 1.0 cm después de cirugía de citorreducción). Los valores de p reportados fueron realizados a dos colas, sin especificar un ajuste del valor de α para comparaciones de múltiples.

De un total de 1528 mujeres participantes en once países, 764 fueron asignadas al tratamiento con QT estándar y 764 fueron asignadas al tratamiento con bevacizumab asociado a QT.

Sobrevida global

Los resultados del estudio ICON-7 en función de la sobrevida global en la población de interés para la pregunta PICO, tras un seguimiento promedio de 48.9 meses se presentaron en una publicación posterior (Oza et al. 2015). En las pacientes con EC III y enfermedad residual menor o igual a 1 cm de diámetro que recibieron tratamiento con bevacizumab asociada a QT presentaron una sobrevida global promedio de 42.6 meses en comparación con 41.9 en aquellas pacientes que recibieron QT únicamente (HR 0.95; IC 95 % 0.71 – 1.26). En cuanto a las pacientes con EC III y enfermedad residual mayor a 1 cm de diámetro, aquellas pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab asociado a QT basada en platino presentaron una sobrevida global promedio de 40.2 meses en comparación con 36.1 en aquellas pacientes que recibieron QT únicamente (HR 0.84; IC 95 % 0.63 – 1.11).

Sobrevida libre de progresión

En cuanto a sus resultados de sobrevida libre de progresión en los pacientes dentro del grupo en dio de 40.2 meses en comparación, la mediana de sobrevida libre de progresión, fue de 15.9 meses en las pacientes que recibieron bevacizumab y 10.5 meses en quienes recibieron QT basada en platino, con un HR 0.68 (IC 95 %, 0.55 - 0.85; $p < 0.001$).

Calidad de vida

En cuanto a los resultados de calidad de vida, se reportaron datos del 89 % de pacientes asignados al tratamiento convencional (grupo de control) y de 92 % de los pacientes asignados a bevacizumab. La publicación afirma que no se observaron diferencias en los índices de calidad de vida hasta el final de la QT. Además, indica que en la fase de

mantenimiento de bevacizumab los indicadores de calidad de vida fueron “marginamente” mejores en el grupo asignado a tratamiento convencional. La publicación no detalla los resultados de calidad de vida, en la población general del estudio ni en el sub grupo que constituye la población de interés para la pregunta PICO.

Seguridad

Con respecto a los EA, la publicación reportó que cinco pacientes fallecieron por causas relacionadas al tratamiento asignado: una de ellas asignada al tratamiento con QT convencional (debido a un evento de isquemia del sistema nervioso central) y cuatro pacientes asignadas a tratamiento con bevacizumab asociado a QT (una debido a perforación gastrointestinal, una debido a hemorragia del sistema nervioso central, una debido a perforación intestinal recurrente; y una debido a sepsis asociada a neutropenia). En este sentido el riesgo de muerte por causas relacionadas al tratamiento con bevacizumab se calculó en un *RR* 4.04 (IC 95 % 0.45 - 36.09).¹⁵ Los EA de grado 3 o mayor se reportaron en 56 % (422/753) de las pacientes asignadas a QT convencional y 66 % (489/745) de las pacientes asignadas al tratamiento con bevacizumab asociado a QT; en consecuencia, el riesgo de experimentar EA de grado 3 o mayores con bevacizumab asociado a QT se calculó en un *RR* de 1.17 (IC 95 % 1.08 - 1.27)¹⁶ en comparación con las pacientes que recibieron tratamiento con QT convencional. Con respecto al detalle de EA, el tratamiento con bevacizumab asociado a QT estuvo asociado con un incremento en los eventos de sangrado, hipertensión de grado 2 o mayor, eventos de tromboembolia de grado 3 o mayor y perforación gastrointestinal.

Análisis

El ECA ICON-7 evaluó una dosis distinta a la indicada en la etiqueta de autorización de bevacizumab en una población que presentaba diversos grados de progresión de la enfermedad, incluyendo pacientes con enfermedad temprana de alto riesgo (EC I o IIA) y pacientes con enfermedad avanzada de alto riesgo (EC IIB, IIC y IV). En consecuencia, este ECA constituye evidencia indirecta para responder la pregunta PICO. Es preciso anotar que la compañía fabricante de bevacizumab financió el estudio y su publicación; además de participar activamente en el análisis de los resultados. Con respecto a los conflictos de interés, varios de los autores declararon al recibir financiación para investigación o trabajar directamente para la compañía fabricante.

La validez del estudio ICON-7 presenta serias amenazas debido al diseño del estudio que administra las intervenciones sin enmascaramiento, tanto para los pacientes, evaluadores

¹⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

¹⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.



y analistas lo cual introduce un importante sesgo de medición en la evaluación en sus resultados. Además, en su análisis no se realizó un ajuste del valor de *alfa* para múltiples comparaciones. Este ensayo incluye pacientes con otros estadios clínicos adicionales a los de la población de interés del presente dictamen. Con ello es de notar que la aleatorización no fue realizada en población específica de interés ni estratificada por esta.

En este contexto los resultados en la población de interés proceden de análisis exploratorios de subgrupos, luego de un seguimiento de promedio de 48.9 meses (Oza et al. 2015); los cuales describen que en pacientes con EC III con enfermedad residual, el tratamiento con bevacizumab asociado a QT no representó beneficios en la sobrevida global en comparación con QT basada en platino; independientemente del diámetro de la enfermedad residual luego de cirugía de citorreducción. Por tanto, los resultados de este estudio no constituyen evidencia de un efecto benéfico en los indicadores de relevancia clínica como sobrevida global en las pacientes incluidas en la población de interés de este dictamen.



Los resultados acerca de la seguridad del esquema de bevacizumab asociado a QT comparado QT únicamente, reportan porcentajes mayores de EA de grado 3 o mayor en las pacientes que recibieron bevacizumab; en relación a una mayor asociación de hipertensión arterial como EA de grado 3 o mayor. Es de notar que los EA relacionados al tratamiento en un estudio de etiqueta abierta tienen mayor riesgo de sesgo, ya que dichos eventos son determinados por el investigador con lo cual podría haber cierto grado de subjetividad. Sería de mayor relevancia la evaluación de los EA serios, ya que estos elevan el riesgo de hospitalización y muerte. Sin embargo, no es posible evaluar los EA serios ya que no fueron reportados por los autores, ni publicados en el portal *clinicaltrial.gov*. (ClinicalTrials.gov, 2018). Por ello, con los resultados del ECA ICON-7, el perfil de seguridad de bevacizumab en la población de la pregunta PICO es desfavorable.



Adicionalmente los resultados de índices de calidad de vida no han identificado mejoras clínica o estadísticamente significativas asociadas al uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino en comparación con QT basada en platino únicamente. Así, no se dispone de evidencia de que bevacizumab asociado a QT basada en platino haya mostrado mejorar indicadores de calidad de vida.

V. DISCUSIÓN

Luego de una revisión sistemática en relación a la evidencia de eficacia y seguridad del uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino en pacientes con COE en EC IIIB y IIIC se identificaron cuatro GPC (JSGO-2016, ESMO-2016, SEOM-2016 y NCCN-2018); cuatro ETS (NICE-2013, CADTH-2015, SMC-2015 y MINSAL-CHILE-2017); y dos ECA (Burger et al., 2011 y Perren et al., 2011).

Las GPC consultadas están dirigidas a dar recomendaciones para el tratamiento del COE incluyendo los esquemas de QT y uso de medicamentos de origen biológico. Las GPC de ESMO, JSGO, SEOM y NCCN, recomiendan, con distintos niveles de fuerza y consenso, el uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino; estas recomendaciones se sustentaron en los ECA GOG 0218 e ICON-7. Cabe resaltar que, las GPC valoraron la calidad de estos estudios de forma variable y sustentaron su recomendación en base a los resultados de sobrevida libre de progresión, indicando la ausencia de un efecto en la sobrevida global. Por otro lado, las GPC coincidieron en señalar que el tratamiento estándar para la población de interés en este dictamen es la quimioterapia basada en platino, con un fuerte grado de recomendación y calificando su evidencia como de alta calidad.

Las ETS realizadas por NICE, CADTH, SMC y el MINSAL-Chile, plantean conclusiones heterogéneas respecto de la aprobación de bevacizumab asociado a QT basada en platino en el tratamiento de COE avanzado. Sin embargo, todas concluyeron en afirmar que los resultados en desenlaces de sobrevida global y calidad de vida no fueron diferentes entre las pacientes que recibieron bevacizumab asociado a QT basada en platino vs. con QT sola, lo cual plantea que su eficacia es incierta respecto a desenlaces clínicos de relevancia para el paciente. En este sentido, tres de la ETS consultadas (NICE, SMC y MINSAL – Chile) no aprobaron el financiamiento de bevacizumab en la población de interés de la pregunta PICO, considerando sus resultados en sobrevida libre de progresión como no relevantes; y mencionando que bevacizumab presentaba una relación de costo-efectividad desfavorable al compararla con QT basada en platino, en el caso de SMC no se aprobó su uso en la población de interés, incluso luego de evaluarla bajo la modalidad de *ultra orphan medicine/end of life conditions treatment* la cual toma en especial consideración las opiniones de los médicos especialistas y pacientes, además de tener un umbral de voluntad de pago más alto. Por último, es de notar que la evidencia evaluada por todos estos documentos proviene de los estudios GOG 0218 e ICON-7.

Los estudios GOG 0218 e ICON-7 son ensayos pivotaes que evaluaron la eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento de COE. Sin embargo, sus diseños presentan importantes diferencias respecto a la población de interés del presente dictamen, la dosis de bevacizumab administrada y el enmascaramiento; asimismo, el análisis de ambos estudios presenta diferencias en función de los subgrupos evaluados, que no realizaron



una estratificación previa a la aleatorización en función de la población de interés, en ninguno de los dos ECA; en este sentido constituyen evidencia indirecta para la respuesta de la pregunta PICO. La evidencia en desenlaces de eficacia que aportan es consistente entre ambos estudios, al advertir que los resultados en función de sobrevida global no demostraron un efecto benéfico clínica y estadísticamente relevante para la población de interés en este dictamen al comparar la asociación de bevacizumab a QT basada en platino vs. QT basada en platino únicamente. De forma también coincidente, ambos estudios afirman que no se apreciaron diferencias en los indicadores de calidad de vida luego de la intervención con bevacizumab en comparación con el tratamiento convencional con QT basada en platino. Estos estudios evaluaron como desenlace primario la sobrevida libre de progresión en los pacientes asignados a bevacizumab asociado a QT basada en platino vs. QT basada en platino únicamente. Al respecto, un dictamen metodológico de IETSI realizado el año 2018 indica que no existe evidencia que respalde el uso de la sobrevida libre de progresión como un desenlace subrogado de la sobrevida global en pacientes con COE avanzado.



Con respecto a la evaluación de seguridad de bevacizumab añadido a QT basada en platino, las GPC y las ETS coinciden en afirmar que debe hacerse una selección individualizada de los pacientes en quienes se plantea el uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino, debido al riesgo de EA de grado 3 o mayor asociado con el agente de origen biológico como hipertensión arterial, perforación gastrointestinal y sangrado. En este sentido ambos ECA coinciden en reportar un mayor riesgo de hipertensión arterial como EA de grado tres o mayor al recibir tratamiento con bevacizumab en comparación con QT basada en platino. Por todo ello, se evidencia un alto riesgo de toxicidad de bevacizumab más QT en ambos estudios, por lo que su perfil de seguridad en comparación con QT sola sería desfavorable.



Bevacizumab es un fármaco de origen biológico con un costo alto, en ese sentido, el implementar un esquema de tratamiento basado en la combinación de bevacizumab y QT basada en platino, supondría un incremento aproximado de S/ 271 282.0 por cada paciente tratado, excluyendo gastos en relación a la logística de administración y manejo de eventos adversos.

En conclusión, bevacizumab asociado a QT basada en platino no ha demostrado ser mejor que el tratamiento estándar con QT basada en platino, en función de los desenlaces de eficacia considerados clínicamente significativos, tales como sobrevida global y calidad de vida. Así mismo, los resultados en base a sobrevida libre de progresión no se consideraron relevantes debido a que no ha demostrado ser un desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con COE avanzado. Añadido a esto, el perfil de seguridad evidenciado resulta desfavorable para bevacizumab asociado a QT basada en platino; en

VI. CONCLUSIONES

- En la actualidad los pacientes con cáncer de ovario avanzado tienen como opción terapéutica de primera línea tratamiento luego de una cirugía de citorreducción, QT sistémica basada en platino, la cual se encuentra actualmente disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- La eficacia clínica y la seguridad de bevacizumab asociado a QT basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes con COE en EC IIIB y IIIC, han sido evaluadas indirectamente como parte de análisis exploratorios pre-especificados de dos ECA de fase III, los estudios GOG 0218 e ICON-7. Si bien existen diferencias entre los dos estudios con respecto a la población participante, las dosis administradas, la duración del tratamiento con bevacizumab y los criterios de enmascaramiento; los resultados de ambos estudios coinciden en una ausencia de efecto beneficioso del tratamiento con bevacizumab en términos de sobrevida global y calidad de vida asociada a la salud al ser comparado con QT basada en platino. Por otro lado, ambos presentan resultados de beneficio para los pacientes en función de desenlaces de sobrevida libre de progresión; al respecto de acuerdo con un dictamen previo de IETSI, no es posible considerar los desenlaces en sobrevida libre de progresión como un desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida al evaluar opciones terapéuticas en pacientes con COE avanzado.
- Los documentos de GPC consultados que recomiendan el uso de bevacizumab lo hacen basados en sus resultados de sobrevida libre de progresión; y mantienen posiciones variables respecto al grado de fuerza asignado. Con respecto a los documentos de ETS, las ETS de NICE, SMC y MINSAL – Chile y SMC no aprueban su uso en la población de interés, indicando que los resultados en sobrevida global y calidad de vida no han demostrado efectos beneficiosos y que los beneficios en sobrevida libre de progresión son tangenciales; así mismo, indican que bevacizumab no resulta ser costo efectivo para sus respectivos sistemas de salud al compararlo con QT basada en platino. En este sentido la intervención con bevacizumab asociado a QT basada en platino no habría demostrado ser más efectiva que el tratamiento con quimioterapia basada en platino únicamente, el cual es el tratamiento disponible en EsSalud.
- Respecto a la seguridad de bevacizumab asociado a QT basada en platino, en base a la evidencia disponible en los ECA GOG 0218 e ICON-7 se concluye que es probable que su combinación incremente la incidencia de EAS asociados al tratamiento en comparación únicamente QT basada en platino. Por cuanto la



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTAS CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL ESTADIO CLÍNICO IIIB Y IIIC OPERADAS

relación riesgo beneficio en la población de interés de la pregunta PICO debe ser evaluado adecuadamente antes de implementar ese esquema de tratamiento.

- Bevacizumab es un medicamento de alto costo que no cuenta con evidencia que ofrezca beneficio en desenlaces clínicos relevantes para el paciente. De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo/beneficio del tratamiento con vedolizumab, puesto que la evidencia científica disponible no ofrece resultados que permitan identificar una ganancia neta con bevacizumab añadido a QT basada en platino en nuestra población de interés y se muestra como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco favorable para nuestro sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de bevacizumab asociado a QT basada en platino como tratamiento de primera línea de pacientes con COE en EC IIIB y IIIC, luego de cirugía de citorreducción.





VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda actualizar la presente evaluación de tecnología sanitaria con la aparición de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego que comparen la efectividad y seguridad del uso de bevacizumab añadido a QT basada en platino u otras alternativas terapéuticas versus el mejor tratamiento de soporte en pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial en EC IIIB o IIIC luego de la cirugía de citorreducción.

En caso de identificar otras alternativas disponibles en Perú que cuenten con evidencia científica válida y confiable para responder a esta pregunta PICO, los médicos especialistas pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aghajanian, C., Blank, S. V., Goff, B. A., Judson, P. L., Teneriello, M. G., Husain, A., ... Nycum, L. R. (2012). OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(17), 2039-2045. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505>

Alcarraz, C., Muñiz, J., Mas, L., Olivera, M., Morante, Z., Alvarez, M., ... Pinto, J. (2018). Citorreducción óptima en cáncer de ovario avanzado tratado con paclitaxel a dosis densa y carboplatino seguido de cirugía de intervalo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 46-54. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3599>

Avastin for Ovarian Cancer - Details | CADTH.ca. (s. f.). Recuperado 18 de diciembre de 2018, de <https://www.cadth.ca/avastin-ovarian-cancer-details>

Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. (s. f.). Recuperado 20 de diciembre de 2018, de <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.882201>

bevacizumab (Avastin). (s. f.). Recuperado 18 de diciembre de 2018, de <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bevacizumab-avastin-resubmission-80612/>

Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer | Guidance and guidelines | NICE. (s. f.). Recuperado 5 de diciembre de 2018, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>

Burger, R. A., Brady, M. F., Bookman, M. A., Fleming, G. F., Monk, B. J., Huang, H., ... Gynecologic Oncology Group. (2011). Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*, 365(26), 2473-2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>

Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov. (s. f.). Recuperado 26 de diciembre de 2018, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00483782>

Coleman, R. L., Brady, M. F., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Walker, J. L., ... Mannel, R. S. (2017). Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(6), 779-791. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6)

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in



GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-386.
<https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

IETSI. (s. f.). Recuperado 18 de diciembre de 2018, de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (s. f.). Recuperado 5 de diciembre de 2018, de <https://portal.inen.sld.pe/>

Jessmon, P., Boulanger, T., Zhou, W., & Patwardhan, P. (2017). Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(5), 427-437. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1299575>



Khan, A. R., Khan, S., Zimmerman, V., Baddour, L. M., & Tleyjeh, I. M. (2010). Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(10), 1147-1156. <https://doi.org/10.1086/656735>

Komiyama, S., Katabuchi, H., Mikami, M., Nagase, S., Okamoto, A., Ito, K., ... Yoshikawa, H. (2016). Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 21(3), 435-446. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-0985-x>



La Vecchia, C. (2017). Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 26(1), 55-62. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000217>

Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group. (2013). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi24-32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt333>

Meza, D. E. P., & Mejía, I. P. P. (2013). EDITADO POR: DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA DEL CÁNCER, 217.

Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. (s. f.). Recuperado 13 de diciembre de 2018, de <https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Epithelial-Ovarian-Carcinoma>

Oza, A. M., Cook, A. D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., ... ICON7 trial investigators. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 16(8), 928-936. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)

Perren, T. J., Swart, A. M., Pfisterer, J., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., ... ICON7 Investigators. (2011). A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The*



New England Journal of Medicine, 365(26), 2484-2496.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>

PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos. (s. f.). Recuperado 5 de diciembre de 2018, de http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01068%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=

Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., ... Ray-Coquard, I. (2014). Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(13), 1302-1308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489>



Reid, B. M., Permuth, J. B., & Sellers, T. A. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine*, 14(1), 9-32. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084>

Research, C. for D. E. and. (s. f.). Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Avastin (bevacizumab) Information [WebContent]. Recuperado 26 de diciembre de 2018, de <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>



Santaballa, A., Barretina, P., Casado, A., García, Y., González-Martín, A., Guerra, E., ... Romero, I. (2016). SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 18(12), 1206-1212. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1588-8>

Search the website | European Medicines Agency. (s. f.). Recuperado 5 de diciembre de 2018, de https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=avastin



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Base de datos	Pubmed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 13 de diciembre de 2018.	Resultados
Estrategia	#1 ("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR ((Neo*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malign*[tiab] OR tumor*[tiab]) AND ovar*[tiab]))	118376
	#2 ("Bevacizumab"[Mesh] OR Avasin[tiab] OR Bevacizumab-awwb[tiab] OR Bevacizumab awwb[tiab] OR Avastin[tiab])	10661
	#3 ("Quality of Life"[Mesh] OR "Life Quality" [tiab] OR "Health-Related Quality Of Life" [tiab] OR "Health Related Quality Of Life" [tiab] OR "HRQOL" [tiab]))	4872
	#4 ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" [tiab] OR "Side Effects of Drugs" [tiab] OR "Drug Side Effects" [tiab] OR "Drug Side Effect" [tiab] OR "Effects, Drug Side" [tiab] OR "Side Effect, Drug" [tiab] OR "Side Effects, Drug" [tiab] OR "Adverse Drug Reaction" [tiab] OR "Adverse Drug Reactions" [tiab] OR "Drug Reaction, Adverse" [tiab] OR "Drug Reactions, Adverse" [tiab] OR "Reactions, Adverse Drug" [tiab] OR "Adverse Drug Event" [tiab] OR "Adverse Drug Events" [tiab] OR "Drug Event, Adverse" [tiab] OR "Drug Events, Adverse" [tiab] OR "Drug Toxicity" [tiab] OR "Toxicity, Drug" [tiab] OR "Drug Toxicities" [tiab] OR "Toxicities, Drug" [tiab]))	1914
	#5 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])))	83150
	#6 systematic [sb]	89844
	#7 #1 AND #2	442
	#8 #1 AND #2 AND #5	418
	#8 #1 AND #2 AND #6	6





Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en COCHRANE

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 13 de diciembre de 2018.		Resultados
Estrategia	#1	Ovarian cancer	61
	#3	Bevacizumab AND Avsatin	25
	#4	#1 AND #2	1



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIPDATABASE

Base de datos	Tripdatabase (https://www.tripdatabase.com) Fecha de búsqueda: 13 de diciembre de 2018.		Resultados
Estrategia	#1	(title:ovarian cancer)	9 032
	#2	(title:bevacizumab)	3 092
	#3	#1 AND #2	184

