



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° 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON  
QUIMIOTERAPIAS QUE NO CONTENGAN PLATINO EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO METASTÁSICO**



**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**

*Junio, 2016*



**EQUIPO REDACTOR:**

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
5. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico consultor de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD
8. Manuel Philco Salas – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AVAC</b>	Años de vida ajustado a la calidad
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CINAHL</b>	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
<b>EAUG</b>	European Association of Urology Guidelines
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ETS</b>	Evaluación de Tecnología
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GPC</b>	Guías de Práctica Clínica
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IETSI</b>	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>LBI-HTA</b>	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft de Austria
<b>MA</b>	Meta-Análisis
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCG</b>	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
<b>NCI</b>	National Cancer Institute de los Estados Unidos
<b>NGC</b>	National Guideline of Clearinghouse
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence



*[Handwritten signature]*



<b>NIHR</b>	National Institute for Health Research del Reino Unido
<b>PLD</b>	Doxorrubicina liposomal pegilada
<b>RS</b>	Revisión Sistemática
<b>SC</b>	Subcutáneo
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TRIP</b>	Translating Research into Practice
<b>TRO</b>	Tasa de respuesta objetiva



*[Handwritten signature]*



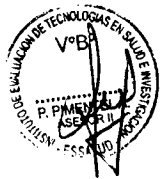
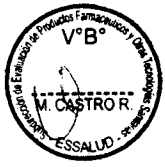
## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO .....	6
II.	INTRODUCCIÓN .....	7
A.	ANTECEDENTES.....	7
B.	GENERALIDADES .....	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB .....	11
III.	METODOLOGÍA .....	13
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	15
D.	EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	16
IV.	RESULTADOS.....	17
A.	GUÍAS CLÍNICAS.....	20
B.	REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	21
C.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS .....	21
D.	ENSAYOS CLÍNICOS.....	22
V.	DISCUSIÓN .....	28
VI.	CONCLUSIONES .....	31
VII.	RECOMENDACIÓN .....	32
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	33



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico platino resistentes.
- En la actualidad, el manejo de los pacientes con cáncer de ovario platino resistentes en el contexto de EsSalud se realiza mediante diversos esquemas de quimioterapia, incluyendo doxorubicina liposomal pegilada (PLD), gemcitabina, docetaxel, topotecan, la combinación de ellos. La respuesta en general al tratamiento es pobre. De hecho, según la literatura la tasa de respuesta de los tratamientos se ha estimado en ~10-20%, con una mediana de supervivida libre de progresión de 3-4 meses y una mediana de supervivida global de 9-12 meses. Sin duda, ante esta realidad es que recientemente se ha propuesto a bevacizumab como una alternativa de tratamiento en combinación con quimioterapia libre de platinos.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen el IETSI ha realizado una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica encontrando que, a la fecha (mayo 2016), no se disponen de evidencias suficientes para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en comparación con quimioterapia a base de PLD, siendo que este esquema es frecuentemente usado como una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino en el contexto de EsSalud. La evidencia disponible sugiere que, comparado con quimioterapia a base de PLD sola, bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de PLD ofrece un beneficio mínimo en términos de supervivida libre de progresión, aunque ello no se traduce en mayor beneficio en términos de tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y supervivida global, y sí incrementa la incidencia de eventos adversos. Adicionalmente esta misma evidencia sugiere que esta alternativa de tratamiento con bevacizumab no es costo-efectiva.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico platino resistentes.

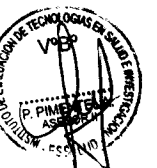




## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar la seguridad y eficacia del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015(1) y el objetivo final es determinar la seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Dr. Luis Alberto Vera Valdivia del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:



P	<b>Población:</b> Pacientes mayor o igual de 18 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial con progresión metastásica durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platino (i.e platino resistente), ECOG 0-2
I	<b>Intervención:</b> Bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) asociado a quimioterapia con esquemas que no contengan platino como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica
C	<b>Comparador:</b> Quimioterapia con esquemas que no contengan platino como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica
O	<b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li><li>• Sobrevida libre de progresión</li><li>• Tasa de respuesta objetiva</li><li>• Calidad de vida</li><li>• Eventos adversos</li></ul>

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas en oncología Dra. Patricia Pimentel Álvarez, Manuel Leiva Gálvez y Manuel Philco Salas. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

<b>P</b>	<b>Población:</b> Pacientes adulto con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico resistente a platino*, ECOG 0-2
<b>I</b>	<b>Intervención:</b> Bevacizumab** + Quimioterapia que no contenga platino***
<b>C</b>	<b>Comparador:</b> Quimioterapia a base de doxorrubicina liposomal pegilada***
<b>O</b>	<b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Notas técnicas:

\* En el caso de la población de estudio se decidió restringirla específicamente a los pacientes con cáncer de ovario metastásico platino resistente, ECOG 0-2 para evitar confusiones. Adicionalmente es importante precisar que la prescripción de bevacizumab sólo está indicado en pacientes con adecuada función hepática, renal, hematológica y cardiaca.

\*\* En el caso de la intervención se decidió analizarla como bevacizumab sin especificar la dosis a administrar con el objeto de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de bevacizumab en las diferentes dosis disponibles.

\*\*\* En el caso del comparador se decidió analizarlo como quimioterapia a base de doxorrubicina liposomal pegilada por tratarse de uno de los regímenes de quimioterapia más utilizados en el caso de los pacientes con cáncer de ovario metastásico platino resistente en EsSalud.

## B. GENERALIDADES

El cáncer de ovario es uno de los cánceres que con mayor frecuencia afectan a las mujeres en todo el mundo. De hecho, constituye el quinto tipo de cáncer más común en mujeres y la cuarta causa más común de muerte por cáncer en las mismas. De acuerdo con el registro mundial de cáncer, en la actualidad cada año se diagnostican aproximadamente ~240 000 nuevos casos de cáncer de ovario se diagnostican en todo el mundo y ~150 000 mujeres mueren a consecuencia de esta enfermedad (2). Esto se debe en gran medida a que, a diferencia de otros tumores sólidos, el cáncer de ovario tiene una fuerte predisposición a diseminarse peritonealmente de manera precoz lo que



explica el alto porcentaje de mujeres que al momento de ser diagnosticadas se encuentran ya en estadios avanzados de enfermedad.

El manejo de cáncer de ovario primario, independientemente de su estadio, se realiza en base a una combinación de cirugía con quimioterapia a base de platino, tratamiento con el que se consigue una respuesta terapéutica completa hasta en el ~75% de casos. La quimioterapia estándar consiste en una combinación de carboplatino (área bajo de la curva 6-5) con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) ambos administrados cada tres semanas (3). Como tal, esta combinación se ha mantenido como la quimioterapia de elección por más de 15 años, debido principalmente a que diferentes estudios han fallado en demostrar la utilidad de agregar una tercera droga tanto en términos de sobrevida global (SG) como de sobrevida libre de progresión (SLP) (4). Sin embargo, a pesar de la relativa eficacia de este tratamiento, la mayoría de los cánceres de ovario recurren en el tiempo a los ~16 meses (mediana de tiempo a la primera recurrencia). Aunque la incidencia del cáncer de ovario es predecible, su comportamiento es altamente variable pudiendo manifestarse desde aislado e indolente hasta diseminado y letal (5). Peor aún, los cánceres de ovario recurrentes son rara vez curables por lo que en estos casos los principales objetivos de la terapia suelen ser prolongar los intervalos libres de enfermedad y mejorar la calidad de vida (6).

Dado la gran importancia de las recurrencias y la gran variabilidad de la respuesta que tienen las mismas al tratamiento, en la práctica, los cánceres de ovario son clasificados en tres grupos: 1) los platino sensibles, que son aquellos cánceres de ovario cuyo tiempo a la recurrencia post quimioterapia basada en platinos es >6 meses; 2) los platino resistentes, que son aquellos cánceres de ovario con tiempo a la recurrencia post quimioterapia basada en platinos de ≤6 meses; y 3) los platino refractarios, que son aquellos cánceres de ovario que recurren durante la quimioterapia basada en platinos o dentro de las primeras 4 semanas de haberlo terminado (7). Dicho esto, es importante entender que, con las sucesivas líneas de la quimioterapia, en la práctica, la mayoría de los tumores eventualmente se convierten en platino resistente o refractarios.

El general, el pronóstico de los pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes o platino refractarios es malo, con una SG de <12 meses. A la fecha cuatro diferentes agentes, paclitaxel, topotecán, gemcitabina y doxorubicina liposomal pegilada (PLD) (8, 9) constituyen sus alternativas de tratamiento, ya que ninguna ha demostrado ser superior a la otra, siendo PLD la alternativa de tratamiento más utilizada en nuestro medio. La respuesta en general a este tipo de terapias es de moderada magnitud. De hecho, según algunos estimados la tasa de respuesta objetiva es de ~10-20%, con una mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de 3-4 meses y una mediana de sobrevida global (SG) de 9-12 meses (10). Ante esta realidad urge contar con más y mejores alternativas terapéuticas. Precisamente ante esta necesidad, y conociendo que su mecanismo de acción es altamente compatible con el cáncer de ovario, es que recientemente se viene postulando la utilidad de bevacizumab como una alternativa de tratamiento para los cánceres de ovario platino resistentes.



8



Bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, CA, EE.UU.), es un anticuerpo monoclonal cuya diana celular es el factor de crecimiento vascular endotelial monoclonal A (VEGF-A), tiene una eficacia comprobada como agente anti-angiogénico tumoral, reduciendo el flujo sanguíneo a las células tumorales e inhibiendo como consecuencia el crecimiento rápido del tumor (11). Debido a que este mecanismo de acción es inespecífico al tipo de tumor, bevacizumab ha sido probado con relativo éxito en una variedad de cánceres consiguiendo que la FDA apruebe su licencia de comercialización en el tratamiento de cánceres tan variados como el cáncer de colon metastásico (2004 como primera línea, 2006 como segunda línea y el 2013 en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas) (12), el cáncer de pulmón de células no pequeñas (2006) (13), el glioblastoma multiforme recurrente (2009) (14), el carcinoma de riñón avanzado (2009) (15), el cáncer de mama metastásico HER2 negativo (2008, recomendación que luego fue retractada el 2011) (16), el cáncer cervical metastásico, recurrente y persistente (2014) y el cáncer de peritoneo primario, trompas de Falopio y ovario epitelial recurrente resistente a platino (2014). Adicionalmente, desde el 14 de noviembre de 2014, tras la publicación del estudio AURELIA (*Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer* o Uso de Avastin en el manejo de cánceres epiteliales de ovario platino resistentes en español) (17), bevacizumab cuenta con la aprobación de la FDA para ser comercializado como una alternativa de tratamiento, en combinación con paclitaxel, PLD o topotecán, para el tratamiento de pacientes con cánceres de ovario epitelial recurrente resistente al platino, cáncer de trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo (18). Con esta aprobación, bevacizumab en la práctica se ha convertido en el primer fármaco en recibir aprobación de la FDA para el tratamiento de cáncer de ovario desde que se aprobara gemcitabina en combinación con carboplatino el año 2006.

A pesar de todo lo anterior, existe una creciente preocupación con respecto al costo beneficio y el riesgo adicional al que puede conllevar el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en el manejo del cáncer de ovario platino resistente (19). Esto último, es particularmente importante tomando en cuenta que bevacizumab ha sido asociado en diferentes estudios con un incremento del riesgo de hipertensión, proteinuria, trombosis, sangrado y perforaciones intestinales (20, 21). En consecuencia, en el presente dictamen analizaremos la mejor evidencia disponible con respecto a la seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico platino resistente.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal específico contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) humano. Al ligarse al VEGF, específicamente al VEGF-A, actúa como una citoquina antiangiogénica previniendo su interacción con los receptores del VEGF (VEGFR-1 and VEGFR-2), mediando la inhibición del crecimiento y mantenimiento de los vasos sanguíneos de una variedad de células tumorales.

Bevacizumab ha sido aprobado por la FDA para el manejo de una variedad de patologías y subgrupos específicos de las mismas incluyendo las siguientes:

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de peritoneo primario, trompas de Falopio y ovario epitelial recurrente resistente a platino
- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer cervical metastásico, recurrente y persistente (14 de noviembre del 2014)
- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico (23 de enero del 2013)
- En el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 negativo (febrero del 2008), recomendación que luego fue retractada el 18 de noviembre del 2011 por el comité de Asesor de Drogas Oncológicas de la FDA argumentando que no había probado ni su eficacia ni su seguridad.
- En el tratamiento de carcinoma de células renales metastásico (31 de julio del 2009).
- Como tratamiento de segunda línea del glioblastoma (5 de mayo del 2009).
- Como tratamiento de primera línea de células no pequeñas de cáncer de pulmón (11 de octubre del 2006)
- Como tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico (20 de junio del 2006)
- Como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (26 de febrero del 2004)

El producto farmacéutico bevacizumab es elaborado, patentado y comercializado por Genentech Incorporated como Avastin®, sin embargo, desde el año 2003 e comercializado fuera de los Estados Unidos por Roche Products (Genentech retiene aún los derechos de comercializar Avastin en los Estados Unidos). Como Avastin, bevacizumab está disponible en viales para aplicación vía endovenosa en concentraciones de 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL. Sus dosis recomendadas varían de acuerdo al tipo de cáncer a tratar, siendo en el caso del cáncer de ovario de 10 mg/kg EV cada 2 semanas en combinación con quimioterapia a base de doxorubicina



*[Handwritten signature]*



liposomal pegilada a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> en el día cada 4 semanas. El costo de dos viales de 100 mg y 400 mg según el Formulario Nacional Británico en mayo del 2012 era de £242.66 y £924.40 <sup>1</sup>, respectivamente. Según el fabricante el costo de un tratamiento completo para un adulto con cáncer de ovario de 60.5 kg con bevacizumab a dosis de 15mg/kg cada 3 semanas x 7.5 meses (10.8 ciclos), incluyendo los costos de administración en el Reino Unido, se estima en £25 208 (22). Según el Observatorio de la DIGEMID, en el Perú se puede adquirir bevacizumab, en una lista bastante corta de cadenas de boticas y farmacias en el Perú (unos 15 establecimientos privados, la mayoría de clínicas oncológicas) como Avastin® (Laboratorio Roche) a un costo unitario de S/. 1416.37-2518.09 por cada ampolla de 100 mg/4ml y de S/. 5148.95-9154.04 por cada ampolla de 400 mg/16ml. Finalmente como un antecedente importante vale la pena mencionar que según el SAP R/3 EsSalud adquirió las ampollas de bevacizumab de 400mg/16ml a un costo unitario de S/. 5,087.40 soles en el 2014.



*[Handwritten signature]*



<sup>1</sup> Tasa de cambio promedio en mayo 2013: ~1.5288 Dólares por Libra Esterlina.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Cochrane Library
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Embase
- European Association of Urology Guidelines (EAUG)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- Medline/Pubmed
- National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Scopus
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Web of Science

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Bevacizumab
  - Bevacizumab
  - Avastin
- Ovarian cancer
  - Neoplasm, Ovarian

- Ovarian Neoplasm
- Ovary Neoplasms
- Neoplasm, Ovary
- Neoplasms, Ovary
- Ovary Neoplasm
- Neoplasms, Ovarian
- Ovary Cancer
- Cancer, Ovary
- Cancers, Ovary
- Ovary Cancers
- Ovarian Cancer
- Cancer, Ovarian
- Cancers, Ovarian
- Ovarian Cancers
- Cancer of Ovary
- Cancer of the Ovary

- Doxorubicin

- Doxorubicin
- Farmiblastina
- Kenfarma Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Ribodoxo
- ribosepharm Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Rubex
- Bristol-Myers Squibb Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Adriamycin
- Bedford Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Adriblastin
- Pfizer Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Adriblastina
- Adriblastine
- Adriablastin
- Adriablastine
- Adrimedac
- medac Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- DOXO-cell
- DOXO cell
- Urokit Doxo-cell
- Urokit Doxo cell
- cell pharm Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxolem
- Lemery Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxorubicin Hexal
- Hexal Brand of Doxorubicin Hydrochloride



8



- Doxorubicin Hydrochloride
- Hydrochloride, Doxorubicin
- Doxorubicin NC
- Neocorp Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxorubicina Ferrer Farm
- Ferrer Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxorubicina Funk
- Prasfarma Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxorubicina Tedec
- Tedec Meiji Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxorubicine Baxter
- Baxter Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Doxotec
- Columbia Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Myocet
- Elan Brand of Doxorubicin Hydrochloride
- Onkodox
- Onkworks Brand of Doxorubicin Hydrochloride

- Randomized Controlled Trial
  - Controlled Clinical Trial
  - Controlled Trial
  - Randomized Controlled Trial
  - Randomized Trial
  - Clinical Trial, Phase III
  - Phase III Clinical Trial
  - Clinical Trial, Phase IV
  - Phase IV Clinical Trial
  - Controlled Clinical Trial
  - Randomized Controlled Trial

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con cáncer de ovario metastásico platino resistente, que hayan sido aleatorizados, recibiendo como tratamiento bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino o quimioterapia a base de PLD. Adicionalmente, se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a bevacizumab en el marco similar al de nuestra PICO de interés. Y por último se buscaron ensayos clínicos en desarrollo los cuales se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.



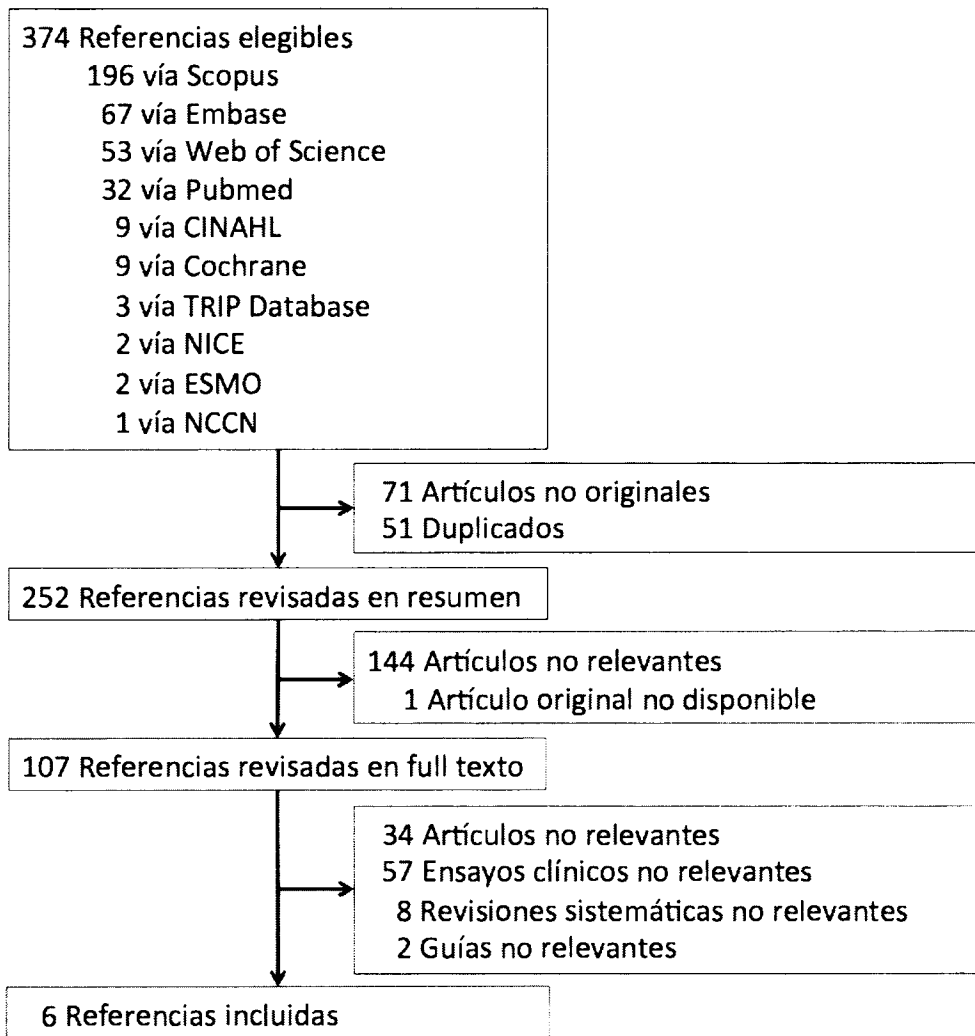
A handwritten signature or mark, possibly a stylized 'S' or 'C', located in the middle of the page.





## IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra el proceso de selección de las referencias incluidas en este dictamen:



En resumen luego de revisar un total de 374 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 107 referencias relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 6 referencias fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo 2 guías de práctica clínica, 1 evaluación de tecnología y 3 referencias generadas por un ensayo clínico de fase III (Tabla 2).

**Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos**

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	196	11	1	10 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	67	42	0	42 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Web of Science	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	53	5	0	5 referencia excluida por no relevante.
Pubmed	Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica	32	24	2	22 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
CINAHL	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	9	9	0	1 referencia excluida por no relevante.
Cochrane Library	Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología	9	9	0	9 referencias excluidas por duplicadas.
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	3	3	0	0 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
NICE	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	2	2	1 Guía 1 Evaluaciones de tecnología	
ESMO	Guía de práctica clínica	2	2	1	1 referencia excluida por no relevante.
NCCN	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	

A continuación, describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

**Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados**

Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 23	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 24	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 22	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 17, 36, 37	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos	Eventos adversos de interés especial para bevacizumab fueron reportados como menos frecuentes en el grupo quimioterapia sola vs. bevacizumab-quimioterapia (40.3% vs. 57.0%, $p < 0.05$ ). De estos los eventos adversos más frecuentes fueron los siguientes: hipertensión de grado 2 o más (20% vs. 7%), eventos tromboembólicos (5% vs



*[Handwritten signature]*



Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					4%), proteinuria (2% vs. 0%), perforación gastrointestinal de grado 2 o más (2% vs. 0%), fístula o abscesos de grado 2 o más (2% vs. 0%). Otros eventos adversos reportados por este estudio como relacionados a la carga tumoral y menos frecuentes en el grupo bevacizumab-quimioterapia fueron dolor abdominal intenso, vómitos, fatiga y disnea.

\*Es decir, si el estudio fue financiado por el laboratorio dueño de la patente de bevacizumab.

A continuación, presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

## A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas se encontraron dos guías de práctica clínica en las que se incorporan recomendaciones específicas con respecto al uso de bevacizumab, una elaborada por la NICE del Reino Unido (23) y por la NCCN (24) de los Estados Unidos. Estas representan los más recientes consensos de expertos en cáncer de ovario a nivel mundial por lo que a continuación resumiremos lo que plantea estas guías y lo que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

### Guía NICE para el diagnóstico y manejo inicial del cáncer de ovario, 2011 (23).

Según la página oficial de la NICE, en marzo del 2016 el comité consultivo de NICE decidió que esta guía (NICE CG 121) debería ser actualizada, aunque su fecha de publicación aún no ha sido fijada. De acuerdo con los archivos de NICE, en la propuesta de revisión, el comité consultivo (25) fue claro en señalar que si bien se dispone de nuevas evidencias con respecto al potencial uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario avanzado, incluyendo 3 ensayos clínicos de fase III (19, 26, 27) y 3 meta-análisis (28-30), es muy improbable que esta evidencia no tenga mayor impacto en la recomendación de uso de bevacizumab en la nueva guía. Y entre sus documentos

de referencia NICE recomienda leer las dos evaluaciones de tecnologías realizadas por ellos mismos (TA 284, sobre bevacizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de ovario avanzado, y TA 285, sobre bevacizumab en combinación con gemcitabina y carboplatino para el tratamiento de la primera recurrencia de los cánceres de ovario avanzados sensibles a platino) donde básicamente no recomiendan su uso por ser no costo efectivo. Sin embargo, es importante precisar que en el año 2015 la NICE publicó la evaluación de tecnología TA 353 (bevacizumab para el manejo de cáncer de ovario epitelial resistente a platino, cáncer de trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario), que sí responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen por lo que la misma será resumida en la sección evaluaciones de tecnología.

### **Guía NCCN para el manejo de cáncer de ovario, incluyendo el cáncer de trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario 2015 (24).**

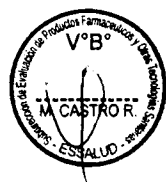
Según esta guía (NCCN v2.2015) bevacizumab constituye una alternativa de tratamiento, pero sólo en pacientes que progresan en dos terapias consecutivas sin evidencia de beneficio clínico y en pacientes con cáncer de ovario metastásico platino resistentes que no han recibido previamente tratamiento con bevacizumab, estando contraindicado en aquellos con riesgo incrementado de perforación gastrointestinal (recomendación 2A). Adicionalmente, esta recomendación va a la par de aquella que recomienda ofrecer a estos pacientes, luego de un análisis individual de cada caso, la posibilidad de enrolarlos en algún ensayo clínico, recibir mejor cuidado de soporte u otras terapias adicionales. Para apoyar esta recomendación la NCCN cita el estudio AURELIA como su única referencia, por lo que dentro del marco referencial en este dictamen la recomendación de la NCCN debe ser tomada con cautela ya que dicha evidencia será analizada en extenso en la sección correspondiente.

### **B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS**

En nuestra revisión de las bases de datos seleccionadas se encontraron un total de cinco revisiones sistemáticas o meta-análisis (28-32) en las cuales se analizó la eficacia de bevacizumab en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario. Sin embargo, de estos ninguno responde directamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen.

### **C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS**

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontró sólo una, elaborada por NICE del Reino Unido, la misma que analizó específicamente la eficacia de bevacizumab en el contexto de la pregunta PICO de interés de este dictamen. A continuación, resumiremos los hallazgos más relevantes de esta evaluación.




**NICE TA 353: bevacizumab para el manejo de cáncer de ovario epitelial resistente a platino, cáncer de trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario (evaluación terminada), 2015 (22).**

Según esta evaluación técnica elaborada por NICE, la misma es "incapaz de hacer una recomendación sobre el uso de bevacizumab en el NHS (*National Health System* o Sistema Nacional de Salud del Reino Unido) para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario recurrente resistente a platino, del cáncer de trompa de Falopio o del cáncer peritoneal primario porque Productos Roche no presentó las evidencias para evaluar esta tecnología". Según se indica en esta evaluación de tecnología Productos Roche fue invitado a presentar evidencias para realizar una única evaluación tecnológica que evalúe la utilidad de bevacizumab en los tres cánceres mencionados en marzo del año 2015. Sin embargo, Roche reconoció que no sería posible demostrar la relación costo-beneficio de bevacizumab para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario recurrente resistente a platino, del cáncer de trompa de Falopio o del cáncer peritoneal primario. Por esta razón NICE dictaminó que no se puede dar a bevacizumab la consideración especial como tratamiento utilizado al final de la vida (*end-of-life treatment*<sup>2</sup>), porque la población elegible total para este tratamiento en todas sus indicaciones autorizadas es demasiado grande.

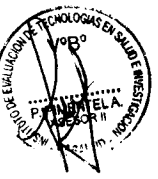


#### D. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron cuatro ensayos clínicos controlados (GOG-0218, ICON7, OCEANS y AURELIA) en los cuales se comparó la eficacia y seguridad de quimioterapia con o sin bevacizumab (33-35). De estos cuatro estudios, el estudio AURELIA es el único que responde de manera indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen. Por lo tanto, este ensayo será resumido y analizado en detalle a continuación:



**Estudio AURELIA.** Este estudio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00976911) constituye la mejor evidencia disponible, aunque sólo responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen. Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, randomizado (1:1), controlado, en paralelo, a etiqueta abierta. El objetivo original de este estudio fue demostrar la superioridad de la combinación de bevacizumab con quimioterapia versus quimioterapia sola (n, 300). Sin embargo, el mismo fue enmendado para que el objetivo principal ya no sea demostrar la superioridad sino la no inferioridad de bevacizumab con quimioterapia versus quimioterapia sola (n, 332). No obstante, a sugerencia del Comité independiente de Monitoreo de Datos el estudio fue nuevamente enmendado para aumentar el poder del mismo siempre bajo la hipótesis de no inferioridad (n, >360). Dicha recomendación, aclaran los autores se realizó observando los datos del grupo quimioterapia sola y teniendo en consideración

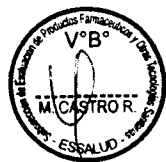


<sup>2</sup> Consideraciones NICE para considerar un tratamiento como un tratamiento para el final de la vida: i) Que la expectativa de vida sea menor de 24 meses; ii) que el tratamiento ofrezca una ganancia de al menos 3 meses de sobrevida global; que existan menos de 1000 pacientes que requieran en todo el Reino Unido que requieran dicho tratamiento.

la incidencia de eventos de progresión y las tasas de abandono sin realizar un análisis interino de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, en el manuscrito no se incluye una aclaración similar con respecto a si cuando se realizó la enmienda para cambiar la hipótesis original de superioridad a una de no inferioridad se realizó o no un análisis interino de los datos, lo cual hubiese sido quizás más importante.

En este ensayo clínico, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (medible por RECIST v 1.0 o accesibles por niveles de CA-125 según el criterio *Gynecologic Cancer Intergroup* [GCIG]) que hayan progresado dentro de los 6 meses luego de haber finalizado un régimen de terapia de cuatro o más ciclos; edad  $\geq 18$  años; ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\leq 2$ ; y función hepática, renal y de la médula ósea adecuada. Luego se utilizaron como criterios de exclusión los siguientes antecedentes: haber recibido dos o más regímenes de tratamiento contra el cáncer, enfermedad refractaria al tratamiento (progresión durante la quimioterapia a base de platino previa), obstrucción intestinal (incluyendo la enfermedad suboclusiva) relacionado a enfermedad subyacente, fístula abdominal, perforación gastrointestinal, absceso intraabdominal, radioterapia en pelvis o abdomen, cirugía (incluyendo biopsia abierta) dentro de 4 semanas previas al inicio de la terapia de estudio (dentro de las 24 horas para los procedimientos quirúrgicos menores), necesidad anticipada de cirugía mayor durante el tratamiento del estudio, tratamiento actual o reciente con otro fármaco en investigación dentro de los 30 días previos a la primera dosis del estudio, enfermedad del sistema nervioso central (SNC) no tratada o metástasis del SNC sintomática, historia o evidencia de trastornos trombóticos o hemorrágicos en los 6 meses previos al inicio del tratamiento del estudio, hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa, herida que no cicatriza, úlcera, o fractura ósea. Adicionalmente, se excluyeron a aquellos con evidencia al examen pélvico de compromiso del recto y el colon sigmoide, evidencia tomográfica de afectación intestinal o síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

En total en este estudio se enrolaron un total de 361 participantes los cuales fueron aleatorizados para recibir quimioterapia sola (Intención a tratar [ITT], 181) o bevacizumab-quimioterapia (ITT, 179). En el mismo se permitió tanto el cruce de pacientes de un grupo a otro (i.e., del grupo quimioterapia al grupo bevacizumab-quimioterapia si progresaban en su enfermedad y que los pacientes abandonaran bevacizumab y continúen sólo con quimioterapia). De esta manera, al término del estudio en el grupo quimioterapia sola 177/181 discontinuaron la quimioterapia pasando 69 a recibir bevacizumab solo y 1 participante cruzó al grupo bevacizumab-quimioterapia. Mientras que por el otro lado en el grupo bevacizumab-quimioterapia 166/179 participantes discontinuaron la quimioterapia y 154/179 discontinuaron bevacizumab también. Aquellos que fueron asignados a recibir bevacizumab recibieron una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas en pacientes que recibieron topotecán); mientras que en general las tres opciones de quimioterapia



*[Handwritten signature]*



recibidas por los pacientes de estudio fueron: paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> por vía endovenosa (EV) en los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas (n, 115); PLD 40 mg/m<sup>2</sup> EV en el día 1 cada 4 semanas (n, 126); o topotecán de 4 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1.25 mg/m<sup>2</sup> en los días del 1 al 5 cada 3 semanas (n, 120). Dado que la intervención fue asignada al azar pero de manera estratificada (en cada una de las siguientes variable descritas a continuación) los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia resultaron balanceados en términos de edad (mediana, 61 vs. 62 años), cáncer de ovario como tipo de cáncer subyacente (86% vs. 93%), adenocarcinoma o seroso como tipo histológico (84% vs. 87%), grado histológico 3 al diagnóstico (58% vs. 53%), antecedente de terapia antiangiogénica (8% vs. 7%), antecedente de dos regimenes de quimioterapia previos (43% vs. 40%), intervalo sin recibir quimioterapia a base de platino <3 meses (25% vs. 28%), performance ECOG 0 (54% vs 60%), enfermedad medible (79% vs. 80%) y ascitis (30% vs. 33%). Ahora es importante precisar que el estudio AURELIA fue enmendado hasta en tres oportunidades con el objeto de incrementar el poder estadístico del estudio, de ahí que el tamaño de muestra se incrementó de 300 participantes (eventos de progresión, 228; mediana SLP, 4.0 vs. 5.56 meses; RH, 0.72; con un valor *alfa* de una cola de 0.05), a 332 participantes (eventos de progresión, 247; mediana SLP, 4.0 vs. 5.7 meses; RH, 0.70; con un valor *alfa* de dos colas de 0.05) y de ahí a >360 participantes (eventos de progresión, 290; RH, 0.72; con un valor *alfa* de dos colas de 0.05).

Con respecto a la eficacia del tratamiento según análisis interino (14 de noviembre, 2011) reportado por Pujade-Lauraine et al. el año 2014 (17), cuando el grupo quimioterapia sola tenía una mediana de tiempo de seguimiento de 13.9 meses y el grupo bevacizumab-quimioterapia una mediana de tiempo de seguimiento de 13.0 meses, se encontraron diferencias tanto en términos de SLP como de tasa de respuesta objetiva (TRO), pero estos resultados no se tradujeron en diferencias respecto a la SG. Específicamente, aunque las diferencias encontradas entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia en términos de SLP fueron significativas la magnitud fue moderada (tasa de participantes en quienes que progresó su enfermedad, 91% vs. 75%; mediana de SLP, 3.4 vs. 6.7 meses; IC al 95%, 2.2 a 3.7 meses vs. 5.7 a 7.9 meses; RH, 0.48; IC al 95%, 0.38 a 0.60; valor *p* <0.001). En el caso de las tasas de respuesta objetiva (TRO) se encontraron diferencias significativas entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia tanto cuando se utilizaron los criterios RECIST y GCIG CA-125 a la vez (TRO en 350/361 participantes, 12.6% vs. 30,9%; diferencia en las TRO, 18.3%; IC al 95%, 9.6 a 27.0%; valor *p* de dos colas con la corrección de Schouten, <0.001), como cuando se utilizó el criterio RECIST (TRO en 287/361 participantes, 11.8% vs. 27.3%; *p* <0,001) y el criterio GCIG CA-125 (TRO en 297/361 participantes; 11.6% vs. 31,8%; *p* <0.001) por separado. No obstante, la ganancia en estos desenlaces clínicos intermedios no se tradujeron en un beneficio atribuible al bevacizumab respecto a la sobrevida global, cuyos resultados finales (25 de enero, 2013) fueron reportados junto con los interinos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia (mediana de SG, 13.3 vs. 16.6 meses; IC al 95%, 11.9 a 16.4 vs. 13.7 a



Handwritten signature.





19.0; RH, 0.85; IC al 95%, 0.66 a 1.08; valor  $p$  de la prueba log-rank no estratificada =0.174).

Con respecto a la seguridad del tratamiento (n, 360 participantes) se encontraron diferencias en términos de eventos adversos de especial interés dado que fueron descritos en ensayos clínicos previos como asociados a bevacizumab (37, 38). Así, se encontró que hubo una mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo quimioterapia más bevacizumab en comparación al grupo en quimioterapia sola (57.0% vs 40.3% respectivamente,  $p < 0.05$ ). De éstos, los eventos adversos más frecuentes en los grupos bevacizumab-quimioterapia y quimioterapia sola fueron los siguientes hipertensión de grado 2 o más (20% vs. 7%), eventos tromboembólicos (5% vs 4%), proteinuria (2% vs. 0%), perforación gastrointestinal de grado 2 o más (2% vs. 0%), fístula o abscesos de grado 2 o más (2% vs. 0%), aunque los investigadores se inhibieron de reportar si estas frecuencias eran estadísticamente diferentes o no. Otros eventos adversos reportados por este estudio como relacionados a la carga tumoral y más frecuentes en el grupo quimioterapia sola fueron dolor abdominal intenso, vómitos, fatiga y disnea. Sin embargo, otros eventos similares reportados como más frecuentes en el grupo bevacizumab-quimioterapia fueron el síndrome mano-pie y la neuropatía sensorial periférica. Por otro lado, durante el período de estudio no se encontraron diferencias en términos de eventos fatales asociados al tratamiento, reportándose cinco muertes (2.8%) en cada brazo. En el brazo quimioterapia sola, los eventos adversos asociados a cada muerte fueron infección con neutropenia, insuficiencia cardíaca, shock séptico, peritonitis y hemorragia gastrointestinal, siendo este último caso el de un paciente que habiendo experimentado progresión de la enfermedad cambió su tratamiento con quimioterapia sola a solo bevacizumab. En el brazo bevacizumab-quimioterapia los eventos adversos asociados a cada muerte fueron infección con neutropenia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, paro cardíaco y shock.

En un análisis secundario publicado por Poveda et al. el año 2015 (39), los investigadores del estudio AURELIA analizaron la eficacia de bevacizumab desagregada según el tipo la quimioterapia administrada a cada paciente. Según este reporte las diferencias en términos de SLP entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia fueron altamente variables según el tipo de quimioterapia recibida, registrándose un beneficio significativo pero mucho menor en el subgrupo PLD (mediana de SLP, 5.4 vs. 3.5 meses; RH, 0.57; IC al 95%, 0.39 a 0.83; valor  $p$  no reportado) comparados con los subgrupos paclitaxel (mediana de SLP, 10.4 vs. 3.9 meses; RH, 0.46; IC al 95%, 0.30 a 0.71; valor  $p$  no reportado) y topotecán (mediana de SLP, 5.8 vs. 2.1 meses; RH, 0.32; IC al 95%, 0.21 a 0.49; valor  $p$  no reportado). Por el contrario, las diferencias en términos de TRO entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia según el tipo de quimioterapia recibida, en el caso del subgrupo PLD las diferencias ya no fueron significativas (TRO, 13.7% vs. 7.8%; diferencia de TRO, 5.9%; IC al 95%, -7.2% a 19.0%) mientras que las diferencias sí se mantuvieron significativas en el caso de los subgrupos paclitaxel (TRO, 53.3% vs. 30.2%; diferencia de TRO, 23.1%; IC al 95%, 1.7% a 44.5%) y topotecán (TRO, 17.0%

vs. 0.0%; diferencia de TRO, 17.0%; IC al 95, 5.1% a 28.9%). De manera similar al análisis agregado, con respecto a la sobrevida global, tampoco se encontraron diferencias en el análisis desagregado entre los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia, tanto en el caso de los subgrupos PLD (mediana de SG, 14.1 vs. 13.7 meses; RH, 0.91; IC al 95%, 0.62 a 1.36; valor *p* de la prueba log-rank no estratificada, >0.05), topotecán (mediana de SG, 13.3 vs. 13.8 meses; RH, 1.09; IC al 95%, 0.72 a 1.67; valor *p* de la prueba log-rank no estratificada, >0.05) y paclitaxel (mediana de SG, 13.2 vs. 22.4 meses; RH, 0.65; IC al 95%, 0.42 a 1.02; valor *p* de la prueba log-rank no estratificada, >0.05).

En un segundo análisis secundario, Stockler et al (40) analizaron primariamente los desenlaces reportados por los pacientes (*patient-reported outcomes*), los cuales fueron cuantificados haciendo uso de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* o el Cuestionario C30 de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), EORTC QLQ-OV28 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Ovarian Cancer Module 28* o el Módulo 28 del Cuestionario de Calidad de Vida para Cáncer de Ovario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) y FOSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer symptom index* o el índice de Evaluación Funcional de la Terapia para Cáncer de Ovario de síntomas del cáncer). Los tres cuestionarios fueron aplicados al inicio del estudio y cada dos o tres ciclos (8/9 semanas) o cuando el paciente progresaba en su enfermedad, aunque es importante precisar que el estudio no tenía poder suficiente para detectar diferencias en este análisis secundario en general y que sólo en el mismo sólo se incluyeron los cuestionarios completados hasta la progresión de la enfermedad (89% de los 361 participantes enrolados). En el análisis de los puntajes obtenidos por los grupos quimioterapia sola y bevacizumab-quimioterapia, si bien se encontraron diferencias en términos de la subescala abdominal/gastrointestinal del cuestionario EORTC QLQ-OV28 (análisis del modelo mixto de medidas repetidas, -6.4 puntos; IC al 95%, -11.6 a -1.3 puntos), no se encontraron diferencias en términos de los puntajes FOSI (análisis del modelo mixto de medidas repetidas, 0.7 puntos; IC al 95%, -0.3 a 1.8 puntos), los puntajes EORTC QLQ-C30 (estimados de las medias de cuadrados mínimos, 2.2; IC al 95%, -3.08 a 7.40). Con estos resultados, se claro que el beneficio en la calidad de vida de adicionar bevacizumab a la quimioterapia no es mayor en general que mantener quimioterapia sola, aunque es posible que esté asociado a menos síntomas abdominal/gastrointestinales, aunque la amplitud del intervalo de confianza aumenta la incertidumbre del real efecto por lo que su impacto neto en beneficio del paciente debe ser valorado en estudios de costo-efectividad.

Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que se trata del único ensayo clínico fase III disponible en la literatura en el que se ha comparado Bevacizumab + Quimioterapia que no contenga platino vs. quimioterapia a base de doxorubicina liposomal pegilada;

2) que el mismo da cuenta de que efectivamente existe un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP atribuible a bevacizumab en combinación con PLD versus sólo PLD (mediana de SLP, 5.4 vs. 3.5 meses; RH, 0.57; IC al 95%, 0.39 a 0.83), pero de magnitud bastante moderada tanto desde el punto de vista clínico (diferencia de medianas de SLP, ~1.9 meses); 3) que en este estudio no se encontró que bevacizumab en combinación con PLD ofreciera algún beneficio adicional en términos de TRO comparado con sólo PLD (TRO, 13.7% vs. 7.8%; diferencia de TRO, 5.9%; IC al 95%, -7.2% a 19.0%). Por otro lado, comparaciones similares sí fueron significativas en el caso de paclitaxel (TRO, 53.3% vs. 30.2%; diferencia de TRO, 23.1%; IC al 95%, 1.7% a 44.5%) y topotecán (TRO, 17.0% vs. 0.0%; diferencia de TRO, 17.0%; IC al 95%, 5.1% a 28.9%); 4) que en este estudio no se encontró que bevacizumab en combinación con PLD ofreciera algún beneficio adicional en términos de SG comparado con sólo PLD (mediana de SG, 14.1 vs. 13.7 meses; RH, 0.91; IC al 95%, 0.62 a 1.36; valor  $p$  de la prueba log-rank no estratificada,  $>0.05$ ); 5) que en términos de seguridad este estudio reportó que la quimioterapia sola se asoció con una significativa menor incidencia de eventos adversos que con el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia (40.3% vs. 57.0%, *valor  $p$  específico no reportado*) y que los eventos adversos más frecuentemente asociados a bevacizumab-quimioterapia fueron hipertensión de grado 2 o más (20% vs. 7%), eventos tromboembólicos (5% vs 4%), proteinuria (2% vs. 0%), perforación gastrointestinal de grado 2 o más (2% vs. 0%), fístula o abscesos de grado 2 o más (2% vs. 0%); 6) que tratándose del estudio pivot más importante financiado por el fabricante preocupa que aspectos tan importantes del estudio como por qué cambiaron la hipótesis principal del estudio de una hipótesis de superioridad a una de no inferioridad, por qué recién publicaron los resultados del análisis interino cuando ya contaban con resultados finales de SG, por qué no reportaron un análisis diferenciado de eventos adversos según quimioterapia al igual como lo hicieron con el análisis de eficacia o por qué utilizaron un diseño a etiqueta abierta y no cegaron el estudio o lo compararon contra placebo más quimioterapia.



*[Handwritten signature]*



## V. DISCUSIÓN

Este dictamen da cuenta de la evidencia disponible para responder a la pregunta sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en comparación con quimioterapia a base de PLD en el manejo de pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino. Al completar el análisis de la evidencia se encontró que a la fecha (mayo 2016) no se dispone de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en comparación con quimioterapia a base de PLD como una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino.

La mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad atribuible a bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino vs. quimioterapia a base de PLD proviene del estudio AURELIA, un ensayo clínico de fase III cuyos principales resultados fueron reportados por Pujade-Lauraine et al. el año 2014 y cuyos análisis secundarios fueron reportados por Stockler et al el año el año 2014 y Poveda et al. el año 2015. De estos tres reportes, el que mejor responde a nuestra pregunta PICO de interés es el análisis secundario de la eficacia desagregado según el tipo de quimioterapia administrada dado que el comparador de la pregunta PICO de interés de este dictamen era quimioterapia con PLD.

Con respecto a la eficacia según lo publicado por el Poveda et al. el año 2015, el beneficio atribuible a la terapia con bevacizumab en combinación con la quimioterapia con PLD versus la quimioterapia con sólo PLD se restringe exclusivamente a un incremento significativo de la SLP (mediana de SLP, 5.4 vs. 3.5 meses; RH, 0.57; IC al 95%, 0.39 a 0.83), aunque la magnitud de dicho beneficio fue mínima (diferencia de medianas de SLP, ~1.9 meses). Adicionalmente, en el mismo manuscrito se da cuenta que al comparar la eficacia de bevacizumab en combinación con PLD versus sólo PLD no se encontraron diferencias ni en términos de TRO (TRO, 13.7% vs. 7.8%; diferencia de TRO, 5.9%; IC al 95%, -7.2% a 19.0%) ni en términos de SG (mediana de SG, 14.1 vs. 13.7 meses; RH, 0.91; IC al 95%, 0.62 a 1.36; valor p de la prueba log-rank no estratificada, >0.05);

En cuanto a la seguridad del tratamiento, el estudio AURELIA dio cuenta que bevacizumab en combinación con quimioterapia (PLD, paclitaxel o topotecán) es un tratamiento significativamente menos seguro que el tratamiento con quimioterapia sola (PLD, paclitaxel o topotecán), asociándose con un aumento en la incidencia de eventos adversos del ~16.7% (57.0% vs. 40.3%,  $p < 0.05$ ) y un aumento de los eventos adversos hipertensión de grado 2 o más de severidad (20% vs. 7%), eventos tromboembólicos (5% vs 4%), proteinuria (2% vs. 0%), perforación gastrointestinal de grado 2 o más de severidad (2% vs. 0%) y fistulas o abscesos de grado 2 o más de severidad (2% vs.



8



0%). Al respecto no se dispone de un análisis desagregado donde se haya analizado específicamente la quimioterapia con PLD.

Con respecto a la calidad de vida, los investigadores del estudio AURELIA reportaron que el tratamiento con bevacizumab-quimioterapia comparado con quimioterapia sola en general tampoco ofrecía mayores beneficios en términos de calidad de vida en general. Según Stockler et al en el estudio AURELIA no encontraron diferencias en términos de los puntajes de los cuestionarios FOSI (análisis del modelo mixto de medidas repetidas, 0.7 puntos; IC al 95%, -0.3 a 1.8 puntos) y EORTC QLQ-C30 (estimados de las medias de cuadrados mínimos, 2.2; IC al 95%, -3.08 a 7.40). De hecho, para encontrar diferencias los investigadores tuvieron que analizar los puntajes parciales de una subescala de un tercer cuestionario, específicamente la subescala abdominal/gastrointestinal del cuestionario EORTC QLQ-OV28 (análisis del modelo mixto de medidas repetidas, -6.4 puntos; IC al 95%, -11.6 a -1.3 puntos). Ahora aquí es muy importante destacar que estos fueron los resultados con un método que tomaba en cuenta cada una de las mediciones y las resumía en un sólo estadístico lo cual es la forma apropiada de analizar datos de calidad de vida ya que estos son muy susceptibles de sesgos cuando se analizan cada una de estas mediciones de manera individual, especialmente cuando se trata de un ensayo clínico de etiqueta abierta.

Algunos aspectos adicionales que son importantes de tomar en cuenta al momento de interpretar los resultados del estudio AURELIA son los siguientes: 1) que tratándose del estudio pivote financiado por el fabricante para obtener la recomendación de uso por parte de agencias evaluadoras como NICE, el fabricante por cuenta propia ha decidido no presentar ninguna evidencia reconociendo que la poca disponible en ese momento no era suficiente para generar dicha recomendación; 2) que el estudio de inicio tuvo que ser enmendado para cambiar la hipótesis de superioridad original del estudio por una hipótesis de no inferioridad, lo cual es altamente indicativo de que el fabricante no confiaba en que la hipótesis de superioridad pudiera ser demostrada por este estudio; 3) que el reporte de los resultados interinos fue presentado junto con los resultados del análisis final del estudio sin que esto sea justificado por los autores, ya que el objetivo fundamental de un análisis interino es dar a conocer resultados de un estudio antes de contar con los resultados finales del mismo; 4) que el estudio AURELIA de inicio fue un estudio a etiqueta abierta por lo que los desenlaces medidos por autoreporte como calidad de vida o los desenlaces reportados por los pacientes bien pudieron estar sesgados a favor de bevacizumab por lo que estos resultados en particular deben interpretarse con mucho cuidado.

Con respecto al costo beneficio de agregar bevacizumab a quimioterapia en el manejo de pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino la evidencia disponible es nula. De hecho, como ya hemos mencionado, el propio fabricante rechazó la invitación de la NICE para presentar la mejor evidencia disponible reconociendo a priori de que esta no era suficiente para generar dicha recomendación de uso para agregar bevacizumab a quimioterapia en el manejo de pacientes con cáncer de ovario

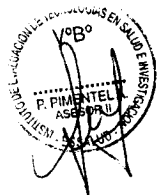
metastásico resistente a platino. Aquí es importante mencionar que esta disyuntiva con respecto a la falta de evidencias que respalde el costo efectividad de bevacizumab en el manejo de pacientes con cáncer de ovario resistente a platino esto se condice con lo reportado previamente por otros análisis de costo efectividad como el realizado en el sobre la utilidad de adicionar bevacizumab a quimioterapia en el manejo de primera línea de casos de cáncer de ovario metastásico platino sensible (41).

En resumen, a la fecha no se disponen de evidencias suficientes para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en comparación con quimioterapia a base de PLD como una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino.



## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha, no se dispone de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino en comparación con quimioterapia a base de PLD como una alternativa de tratamiento eficaz, segura y costo efectiva para pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino.
- La evidencia disponible sugiere que, comparado con quimioterapia a base de PLD sola, el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino sólo ofrece un beneficio mínimo (diferencia de medianas de SLP, ~1.9 meses) en términos de sobrevida libre de progresión.
- La evidencia disponible sugiere que, comparado con quimioterapia a base de PLD sola, el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino no ofrece mayor beneficio en términos de sobrevida global, tasa de respuesta objetiva o calidad de vida.
- A la fecha, la evidencia disponible da cuenta de que bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contenga platino representa una alternativa de tratamiento con mayor frecuencia de efectos adversos que la quimioterapia que no contenga platino sola.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) decide no aprobar el uso de bevacizumab en combinación con PLD para el tratamiento de cáncer de ovario metastásico resistente a platino.



## VII. RECOMENDACIÓN

Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye alternativas de tratamiento que pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario metastásico resistente a platino. Entre estas alternativas, se incluyen, además del régimen a base de PLD, otros regímenes de quimioterapia, como gemcitabina, docetaxel, topotecan, la combinación de ellos, entre otros.



A handwritten signature or mark, possibly a stylized letter 'S' or a similar symbol.





## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
3. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Mobus V, Costa S, Richter B, et al. Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: an interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Semin Oncol.* 1997;24(5 Suppl 15):S15-44-S15-52.
4. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(9):1419-25.
5. van der Burg ME, Onstenk W, Boere IA, Look M, Ottevanger PB, de Gooyer D, et al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(15):2592-601.
6. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2013;24(S6):vi24-vi32.
7. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):771-5.
8. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(19):2811-8.
9. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(14):3312-22.



8



10. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):624-31.
11. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(5 Suppl 10):S1-7.
12. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *The oncologist*. 2007;12(3):356-61.
13. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2007;12(6):713-8.
14. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *The oncologist*. 2009;14(11):1131-8.
15. Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *The oncologist*. 2010;15(1):104-11.
16. Tanne JH. FDA cancels approval for bevacizumab in advanced breast cancer. *BMJ*. 2011;343:d7684.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. 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*. 2014;32(13):1302-8.
18. FDA Approval for Bevacizumab - Platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in combination with chemotherapy. Maryland, U.S.: U.S. Food and Drug Administration; 2014.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1210-7.
20. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic



*[Handwritten signature]*



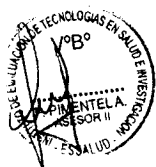
colorrectal cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2014;50(1):40-9.

21. Roohullah A, Wong HL, Sjoquist KM, Gibbs P, Field K, Tran B, et al. Gastrointestinal perforation in metastatic colorrectal cancer patients with peritoneal metastases receiving bevacizumab. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(17):5352-8.
22. Bevacizumab for treating relapsed, platinum resistant epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (terminated appraisal). London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2015.
23. Ovarian cancer: recognition and initial management. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2011.
24. Morgan Jr RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen LM, Copeland L, et al. Ovarian cancer, version 2.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;11(10):1199-209.
25. Ovarian cancer (2015) NICE guideline CG122 - Surveillance report consultation document December 2015. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2015.
26. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 2013;128(3):573-8.
27. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):236-43.
28. Ye Q, Chen HL. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(3):655-66.
29. Wang TS, Lei W, Cui W, Wen P, Guo HF, Ding SG, et al. A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Indian journal of cancer*. 2014;51 Suppl 3:e95-8.
30. Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J. Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(12):e81858.

31. Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, Kehoe S, Nicum S, Morrison J. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(9):CD007930.
32. Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014;7:57.
33. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. 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.* 2012;30(17):2039-45.
34. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine.* 2011;365(26):2473-83.
35. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine.* 2011;365(26):2484-96.
36. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King M, Wenzel LB, Lee C, et al. Health-related quality of life (HRQoL) results from the AURELIA trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of clinical oncology [Internet].* 2013; 31(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1200/JCO.2013.25.3115>
37. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(33):5165-71.
38. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(33):5180-6.
39. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III aurelia trial. *Journal of clinical oncology [Internet].* 2015; 33(32):[3836-8 pp.]. Available from:



8



<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1479-2630.ce.201200011>

<http://jco.ascopubs.org/content/33/32/3836.full.pdf>.

40. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1309-16.
41. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;132(3):677-83.

