



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. ° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO METASTÁSICO, EN PACIENTES QUE HAN PROGRESADO A PRIMERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado – 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 del uso bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH:	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	European Medicines Agency
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA:	Food and Drug Administration
GPC:	Guía de Práctica clínica
HR:	Hazard Ratio
IC:	Intervalo de Confianza
ICER:	Incremental cost-effectiveness ratio
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR:	pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC:	pCODR Expert Review Committee
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SG:	Sobrevida global
SLP:	Sobrevida libre de progresión
SMC:	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB	10
III.	METODOLOGÍA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV.	RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	18
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS	19
V.	DISCUSIÓN	23
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	RECOMENDACIONES	29
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de cuello uterino, también llamado cáncer cervical o cáncer de cérvix, se origina en las células que recubren al cuello uterino, la parte más baja del útero. Así, existen principalmente dos tipos de neoplasias de cuello uterino, el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, siendo este último el tipo de cáncer de cuello uterino más frecuente, representando aproximadamente el 80 – 90 % de todos los casos de cáncer de cérvix.
- A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres. En el 2012, el GLOBOCAN estimó un aproximado de 528,000 nuevos casos a nivel mundial, dentro de los cuales 445,000 se encontraban en las regiones menos desarrolladas. Asimismo, el 87 % del total de las muertes por cáncer de cuello uterino se dieron en países menos desarrollados. Perú se encontró dentro de los países con mayor incidencia (más de 30.2 casos cada 100,000 habitantes, tasa estandarizada por edad)(Ferlay J 2013). Adicionalmente, en el 2012, se estimó que aproximadamente al año en el país se diagnosticaban 4,636 nuevos casos de cáncer cervical, posicionándolo como la primera causa de cáncer en mujeres peruanas.
- El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente es la quimioterapia a base de platino o topotecán. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioterapia a base de platino. Sin embargo, existen pacientes con enfermedad metastásica, la cual progresa a pesar de haber recibido quimioterapia de primera línea estándar. Así, surge la necesidad de evaluar alternativas que podrían ser de beneficio para el paciente. Con lo cual, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia.
- Toda la evidencia identificada recae en los resultados del ensayo GOG-240 publicado por Tewari et al., 2014 y 2017. El cual es un ensayo fase III, de etiqueta abierta, donde se compara bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, con un diseño factorial de 2x2 que presenta serias limitaciones, tales como la falta de corrección del nivel de significancia al hacer un segundo análisis interino no pre-especificado, y la falta de poder para evaluar los diferentes regímenes de quimioterapia con o sin la presencia de bevacizumab. Adicional a ello, los resultados de sobrevida global, y sobrevida libre de progresión son bastante marginales, lo cual cobra mayor relevancia para la sobrevida libre de progresión al ser un ensayo de etiqueta abierta sujeto a mayor riesgo de sesgo. Esto, y el hecho de no haber un nivel de significancia corregido previamente



especificado, no permite proclamar si los resultados respecto a la sobrevida global son estadísticamente significativos. Adicionalmente, el análisis por tipo de quimioterapia no alcanza la significancia estadística. Es de notar que estos resultados son en primera línea de tratamiento y no existe a la fecha evidencia en torno al uso de bevacizumab más quimioterapia para segunda línea de tratamiento.



- Por otro lado, no se observan diferencias en la calidad de vida, presentando una frecuencia mayor de eventos neurotóxicos para los pacientes que recibieron bevacizumab, así como un perfil de eventos diferenciado entre ambos grupos, donde se observa una mayor frecuencia de eventos adversos para el grupo de bevacizumab, siendo estadísticamente significativas para hipertensión de grado de severidad 2 o más, (25 % versus 2 %, valor $p < 0.001$), para los eventos de fistulas gastrointestinales o genitourinarias de grado de severidad 3 o más (6 % versus 0 %, valor $p = 0.002$), y para los eventos trombolíticos de grado 3 o más (8 % versus 1 %, valor $p = 0.001$). Así, no queda claro el balance riesgo-beneficio con respecto a adicionar bevacizumab a algún régimen de quimioterapia, ya sea basado en platino o no.



- Por último, las guías de práctica clínica internacionales mencionan que, si bien no existe una segunda línea de tratamiento bien establecida para las pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente, existen alternativas de quimioterapia en monoterapia adicionales, las cuales se encuentran actualmente en la institución, como por ejemplo gemcitabina, fluorouracilo, docetaxel, entre otras.



- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab más quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico Eric Hugo Cotacallapa Pino; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna.



Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Asistencial Tacna envía 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:



Red Asistencial Tacna:



P	¿Es Bevacizumab efectivo y seguro para el cáncer de cuello uterino recurrente que ha progresado a una línea de quimioterapia y no es candidato a sucesivas líneas en términos de respuesta, sobrevida y seguridad?
I	Bevacizumab EV 15 mg/kg cada 21 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable
C	No existe un comparador efectivo al no haber alternativa terapéutica. Sin embargo, compara favorablemente frente a resultados de sobrevida en otros estudios de quimioterapia de 2da línea.
O	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global de 7.29 meses - Sobrevida libre de progresión de enfermedad 3.40 meses - Sobrevida mayor a 6 meses en el 23.9 % - Tasa de respuesta del 11 % - Eventos adversos manejables: hipertensión y trombosis venosa

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal y representantes del equipo evaluador del IETSI- ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también

facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Así, la pregunta PICO enviada por el médico tratante solicita la evaluación del uso de bevacizumab en monoterapia, frente a mejor terapia de soporte, en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico cuya enfermedad ha progresado a primera línea de quimioterapia. Sin embargo, al momento de revisar la aprobación de comercialización tanto de la U.S Food and Drug Administration (FDA) ("Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products" 2018), la European Medicines Agency (EMA) ("European Medicines Agency - Find Medicine - Avastin" 2018), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) se observa que bevacizumab está aprobado solo para su uso en combinación con quimioterapia ya sea paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán en el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente, o persistente. Por lo que, es necesario resaltar de acuerdo al Artículo 5° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado con Decreto Supremo N° 016-2011-SA en julio del año 2011, "*Las condiciones bajo las cuales se autorizó el registro sanitario del producto o dispositivo deben mantenerse durante la fabricación, almacenamiento, distribución, comercialización, importación, promoción, dispensación, expendio o uso*". En ese sentido, el IETSI solo puede pronunciarse bajo las especificaciones consideradas en la etiqueta de uso del medicamento. Por lo tanto, en la pregunta PICO validada se considera a bevacizumab en combinación con quimioterapia y no en monoterapia.

Adicionalmente, también se observa que el médico tratante refiere que el caso clínico que inspiró la necesidad no sería tributaria a más líneas sucesivas de solo quimioterapia, y por lo que, en la pregunta PICO consideró como posible comparador mejor terapia de soporte. Frente a ello, se evaluó el caso y se observó que uno de los motivos por los cuales se considera no tributario a quimioterapia es por insuficiencia renal, sin especificar el grado de la insuficiencia. A pesar de ello, al revisar el Manual de Physicians Cancer Chemotherapy Drug (PCCDM)(Edward Chu and Vicent T. DeVita 2012) se observa que para los casos de insuficiencia renal no hay modificación de la dosis para ninguna de las posibles alternativas de regímenes quimioterapéuticos. En lo que respecta al uso de bevacizumab no existen estudios en población con insuficiencia renal, por lo tanto, no hay evidencia generalizable a esta población en torno a la eficacia y seguridad del fármaco. Tomando en cuenta la solicitud del médico tratante y todo lo mencionado previamente, se decidió que la pregunta final validada sería la siguiente:



P	Paciente adulto con cáncer de cuello uterino metastásico con progresión a primera línea de quimioterapia
I	Bevacizumab en combinación con quimioterapia
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de cuello uterino, también llamado cáncer cervical o cáncer de cérvix se origina en las células que recubren al cuello uterino, la parte más baja del útero. El cuello uterino presenta dos tipos de células epiteliales, las células escamosas en la parte externa (i.e., exocérvix) y las células glandulares dentro del canal interno, la parte más cercana al cuerpo del útero (i.e., endocérvix). Así, existen principalmente dos tipos de neoplasias malignas del cuello uterino, el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas (American Cancer Society 2018). Siendo este último el tipo de cáncer de cuello uterino más frecuente, representando aproximadamente el 80 – 90 % de todos los casos de cáncer de cérvix (American Sexual Health Association (ASHA) 2018).

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres. Así, GLOBOCAN en el 2012 estimó un aproximado de 528,000 nuevos casos a nivel mundial, dentro de los cuales 445,000 se encontraban en las regiones menos desarrolladas. Además, se estimó que para ese mismo año 266,000 muertes se dieron por causa del cáncer de cuello uterino, lo cual representaría el 7.5 % del total de las muertes femeninas. Asimismo, el 87 % del total de las muertes por cáncer de cuello uterino se dieron en países menos desarrollados. En Sudamérica se observó una tasa de incidencia estandarizada por edad, cercana a 20 casos cada 100,000 habitantes. Perú, se encontró dentro de los países con mayor incidencia (más de 30.2 casos cada 100,000 habitantes, tasa estandarizada por edad)(Ferlay J 2013). Por último, para Perú, en el 2012, se estimó que aproximadamente al año se diagnosticaban 4,636 nuevos casos de cáncer cervical, posicionándolo como la primer causa de cáncer en mujeres peruanas (Bruni L 2017).

Casi en su totalidad, los casos de cáncer de cuello uterino son causados por el Virus de Papiloma Humano (VPH), siendo los subtipos 16 y 18 los responsables de aproximadamente el 70 % de dichos casos. En un metaanálisis de Sanjosé S et al., 2007 (de Sanjosé et al. 2007) dentro de un total de 157,879 mujeres con citología cervical

normal se observó una prevalencia de VPH de 10.4 % (IC95 % 10.2 - 10.7). En base a estos estimados, se estima que alrededor de 291 millones de mujeres a nivel mundial serían portadoras de DNA de VPH, de las cuales el 32 % presentaría el subtipo 16, 18, o ambos.

Usualmente este tipo de cáncer se detecta en estadios tempranos, sin embargo, existe un porcentaje de los pacientes que debuta o progresa a enfermedad metastásica. El tratamiento para dichos pacientes es quimioterapia a base de platino o topotecán más paclitaxel. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioterapia a base de platino y paclitaxel. Sin embargo, existen pacientes con enfermedad metastásica cuya enfermedad progresa a pesar de haber recibido quimioterapia de primera línea estándar por lo que surge la necesidad de evaluar alternativas que podrían ser de beneficio para el paciente.

Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB

Tal como se menciona en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria en relación al uso de bevacizumab: N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 (Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2017), N° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2016a), N° 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2016c) y N° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2016b). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular (VEGF), al ligarse a este, específicamente a VEGF-A previene su interacción con los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, con lo cual se inhibe la angiogénesis reduciendo así la vascularización y el crecimiento de las células tumorales.

Este fármaco tiene aprobación para su comercialización por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), dentro de los usos aprobados para la comercialización en ambas agencias se encuentra su uso en el tratamiento de cáncer cervical en combinación con paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecán, para pacientes con enfermedad persistente, recurrente, o metastásica. En el Perú, este fármaco también está registrado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Avastin 100 mg/4mL en solución inyectable con número de registro BE00472 y Avastin 400 mg/16mL en solución



inyectable con número de registro BE00458. Ambas presentaciones comercializadas por ROCHE FARMA (PERU) S.A.

Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, en la adquisición más reciente hecha por la Institución, bevacizumab de 100 mg (25 mg/4mL) tuvo un precio unitario por vial de S/ 1,419.92 y el bevacizumab de 400 mg (25 mg/16mL) un precio unitario por vial de S/ 5,087.4. La dosis para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente, o persistente es de 15 mg/kg cada tres semanas en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. Si tomamos en cuenta un peso referencial promedio de 60 kg, entonces se requeriría de 900 mg de bevacizumab cada tres semanas, tomando en cuenta que el año tiene 52 semanas, sería una dosis de 900 mg por 17 semanas en un año. Por lo tanto, el costo de uso de bevacizumab (sin contar el costo de quimioterapia que sería parte del tratamiento) sería aproximadamente de S/ 197,1100.24¹ anuales por paciente.



¹ Se tomó en cuenta el costo de dos viales de 400 mg y de un vial de 100 mg para llegar a los 900 mg indicados para una paciente de 60 kg.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE) y *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Scottish Medicines Consortium* (SMC), y *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y hematológica dentro de América y Europa, como *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *The European Society of Medical Oncology* (ESMO), y *The American Society of Hematology* (ASH). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés. La intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Población según pregunta PICO:**
 - Cáncer de cuello uterino:
 - "Uterine Cervical Neoplasms"[Majr³]
 - "uterine cervical cancer"

² Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

³ Hace más específica la búsqueda, incluyendo referencias donde el término Mesh sea el enfoque principal.

- "cervical cancer"
- "uterine cancer"
- "cervix cancer"
- (cervix OR uterine OR cervical) AND (cancer OR neoplasm)

- **Intervención:**

- Bevacizumab más quimioterapia
 - bevacizumab
 - avastin
 - mvasi

- **Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):**

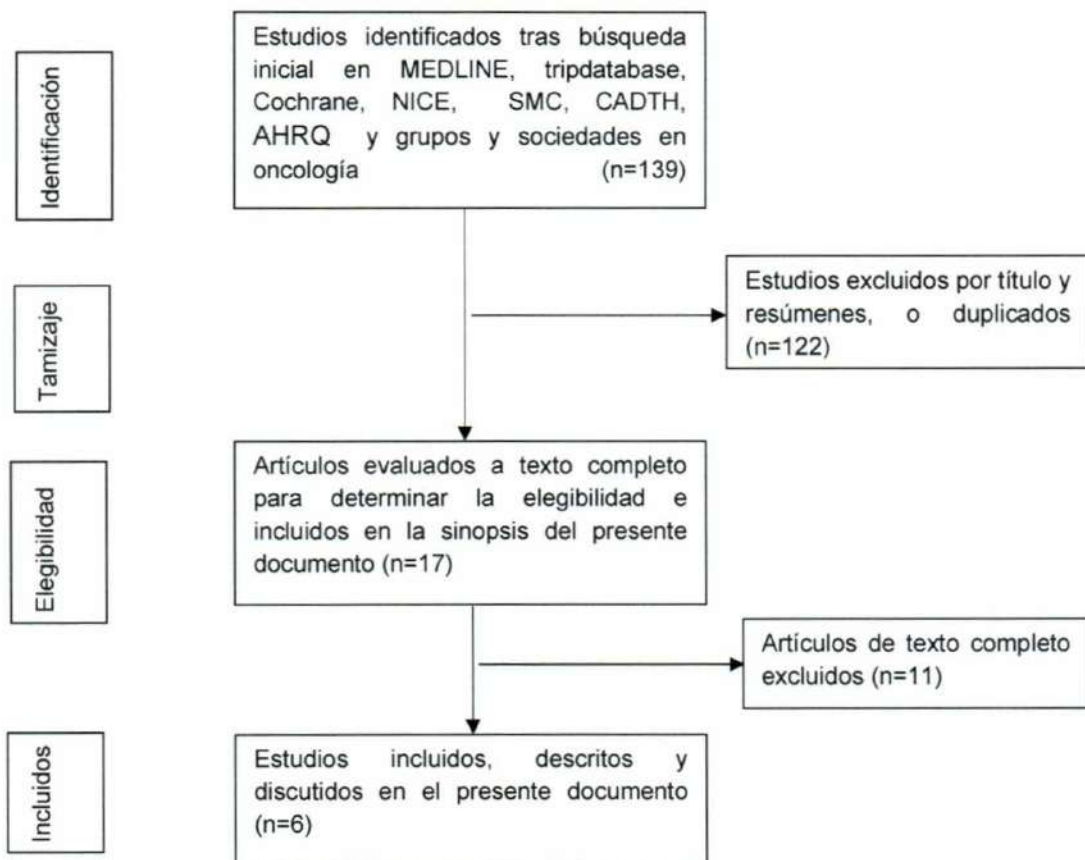
- guidelines
- clinical trial
- systematic review
- meta-analysis

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GPC, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Version 1. 2008 - Cervical Cancer (National Comprehensive Cancer Network 2018).
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017 (European Society for Medical Oncology 2017).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- CADTH pCODR expert review committee (pERC) - bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix, 2014 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in health 2015).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) advice, 2016- Bevacizumab in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix (Scottish Medicine Consortium 2016).

Ensayos Clínicos (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Tewari et al., 2014- Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer (Tewari et al. 2014).
- Tewari et al., 2017-Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)(Tewari et al. 2017).



Estudios sugeridos por médicos especialistas:

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Monk et al., 2009 Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study (Monk BJ et al. 2009).

Esta publicación fue sugerida por el médico tratante, en el expediente de solicitud de uso de bevacizumab como monoterapia. Sin embargo, no es incluida dentro de la sección de descripción y evaluación del presente dictamen por tratarse de un ensayo de fase II sin brazo comparador. Asimismo, tampoco se incluye este artículo porque evalúa bevacizumab en monoterapia y, como se mencionó en la sección de antecedentes del presente documento, su uso en monoterapia se encuentra fuera de lo considerado dentro de la etiqueta de uso aprobada por las agencias reguladoras (incluyendo DIGEMID) para el tratamiento del cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente, o persistente.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): – Cervical cancer”, versión 1. 2018

Dentro de los regímenes de terapia sistémica recomendados para enfermedad metastásica o recurrente, las opciones de primera línea de tratamiento incluyen cisplatino/paclitaxel/bevacizumab (categoría 1), cisplatino/paclitaxel (categoría 1), topotecán/paclitaxel/bevacizumab (categoría 1), carboplatino/paclitaxel (categoría 1 en pacientes que han recibido terapia previa con cisplatino), carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (categoría 2A), cisplatino/topotecán (categoría 2A), topotecán/cisplatino (categoría 2A), y cisplatino/gemcitabina (categoría 3). Como segunda línea de tratamiento se menciona el uso de bevacizumab en monoterapia, docetaxel, gemcitabina, fluorouracilo entre otros agentes citotóxicos, todos con nivel de evidencia categoría 2B.

La categoría 1 se basa en evidencia de alto nivel y además existe un conceso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada, la categoría 2A se basa en bajo nivel de evidencia, pero con conceso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada, la categoría 2B se basa en evidencia de bajo nivel, pero con consenso por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada. Por último, la categoría 3 se basa en evidencia de cualquier nivel, pero donde

existe un desacuerdo importante entre los miembros del panel de que la intervención sea apropiada.

Con respecto al rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el del dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, y tal como se describe en otros documentos y dictámenes preliminares "se observa que esta GPC describe de manera general que realizó una búsqueda de la evidencia utilizando el motor de búsqueda PubMed, en la cual se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de validación. Asimismo, menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN y en las versiones actualizadas de la guía se incluyen artículos adicionales de ser considerados apropiados, así como la discusión correspondiente del panel".



European Society for Medical Oncology (ESMO) – Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2017

Se recomienda como tratamiento de elección de primera línea en enfermedad recurrente o metastásica basándose en el balance de eficacia y toxicidad y en los resultados del ensayo GOG-240 el uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino (I, A). Adicionalmente, como agentes de segunda línea se recomienda el uso de otros agentes citostáticos, dentro de los cuales se incluye, gemcitabina o nab-paclitaxel. La gradación I, A quiere decir que la evidencia viene de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado grande de buena calidad metodológica o de un metaanálisis bien hecho y basado en ensayos clínicos aleatorizados sin heterogeneidad, con fuerte evidencia de eficacia y un beneficio clínico substancial por lo tanto es fuertemente recomendada. (V, A). Se basa en estudios sin grupo control, reporte de casos u opinión de expertos, con fuerte evidencia de eficacia y un beneficio clínico substancial, por lo tanto, es fuertemente recomendada.



En la relación al rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREEII del dominio de rigor metodológico, y tal como se describe en otros documentos y dictámenes preliminares "se observa que la selección de estudios y recomendaciones incluidas está en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), donde la literatura incluida es seleccionada por expertos. Además, los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América. A pesar de que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada. Asimismo, tampoco se describe



los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia, la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos”.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Es de notar que las poblaciones de interés de ambas ETS descritas a continuación difieren de la población de interés del presente dictamen, ya que, en esta última, las personas han recibido una primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica a base de quimioterapia, mientras que las poblaciones de ambas evaluaciones estarían más enfocadas a pacientes en quienes se plantea una primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica.



CADTH pCODR expert review committee (pERC) - bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix, 2015

Tal como se menciona en la recomendación final realizada por pERC, luego de evaluarse el uso de bevacizumab se decide recomendar el financiamiento de bevacizumab para pacientes con carcinoma de cérvix. Sin embargo, esta recomendación es condicional a la mejora del costo del medicamento hasta que esta se considere aceptable. El tratamiento debe darse en combinación con quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica (IV B), persistente, o en pacientes con carcinoma del cérvix recurrente de todos los subtipos histológicos (excepto células pequeñas) que tengan un buen estado de funcionalidad. Se menciona que esta recomendación realizada por el pERC se dio luego de observar que, comparado con la terapia actualmente utilizada, había un beneficio clínico neto basado en una mejora clínicamente significativa de la sobrevida global por parte de bevacizumab. Así, como una medida de calidad de vida estable, además observa que todo lo mencionado va parcialmente aliando con los valores de los pacientes. No obstante, el comité notó que bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con quimioterapia sola, en la población de interés evaluada, no puede considerarse costo-efectiva al precio ofertado basándose en el rango de las razones incrementales de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) estimados.



Scottish Medicines Consortium (SMC) advice, 2016- Bevacizumab in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix

La evidencia presentada proviene de los resultados del ensayo GOG 240 el cual se detalla en más adelante en la sección de ensayos clínicos. Así, el comité de SMC considera que si bien existió una diferencia en la sobrevida global (SG) de 3.9 meses,

beneficiando a los grupos que contenían bevacizumab, en la comparación de los grupos de quimioterapia de interés la diferencia de 3.2 no fue estadísticamente significativa. Asimismo, también hace notar que el estudio no tenía el poder suficiente para este análisis de subgrupo. Además, hacen mención con relación a que no se presentó una diferencia en la calidad de vida y que los desenlaces secundarios como la respuesta objetiva o la SG podrían haber estado sesgados debido al ser un ensayo clínico abierto. En relación a la seguridad se observó que bevacizumab estuvo asociado a una mayor incidencia de hipertensión, eventos trombóticos serios y fistula gastrointestinal, que lo observado en otros ensayos previos al GOG 240. Asimismo, se incluyó dentro de la evidencia un metaanálisis en red con la finalidad de comparar cisplatino y paclitaxel con carboplatino y paclitaxel, ya que esta última combinación es el estándar de tratamiento en Escocia. Así, se observó que no había diferencias entre cisplatino y paclitaxel con carboplatino y paclitaxel. Sin embargo, se restringe que el uso de bevacizumab sea en combinación con cisplatino más paclitaxel. Por último, en esta evaluación además de la evidencia científica también se consideró la opinión de pacientes y clínicos expertos, conocido como PACE, el cual es incluido en evaluaciones bajo la modalidad de tratamiento para el final de la vida y medicinas huérfanas. Así, se le da un mayor peso a la opinión de paciente y clínicos a la toma de decisión de la aprobación de financiamiento del nuevo medicamento. También se consideró el esquema de acceso al paciente, en el cual se establece una reducción del costo del medicamento para con la finalidad de que se mejore la costo-efectividad.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

A la fecha no se ha identificado ensayos que evalúen el uso de bevacizumab más quimioterapia como una alternativa de tratamiento de segunda línea. Así, que se incluye la mejor evidencia disponible la cual tuvo como objetivo evaluar el uso de bevacizumab más quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer cervical metastásico, persistente, o recurrente. Por lo tanto, la siguiente evidencia presentada se considera indirecta.

Tewari et al., 2014- Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer

Tewari et al., 2017-Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)

Ensayo clínico de fase III, cuyo objetivo fue evaluar el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con carcinoma cervical metastásico, persistente, o recurrente. Se utilizó un diseño factorial de 2x2 y se asignó a 452 pacientes a quimioterapia con o sin bevacizumab. Los regímenes de quimioterapia

consistían en cisplatino 50 mg/m²SC más paclitaxel a una dosis de 135 o 175 mg/m²SC, o topotecán a una dosis de 0.75 mg/m²SC en los días 1 a 3 y paclitaxel a una dosis de 175 mg/m²SC en los días uno.

Se incluyeron a pacientes con carcinoma cervical metastásico, persistente, o recurrente, cuya enfermedad fuera medible. Se excluyeron pacientes con enfermedad recurrente si es que estos fueron candidatos para terapia curativa a través de exenteración pélvica. Se incluyeron pacientes con un EGOG de 0 o 1. Adicionalmente, los pacientes tenían que presentar una adecuada función renal, hepática y parámetros hematológicos adecuados. Por último, se excluyeron a pacientes previamente tratados con quimioterapia por enfermedad recurrente, pacientes con heridas no curadas, condiciones de sangrado activo, o tromboembolismo inadecuadamente anticoagulado. Del total de los pacientes incluidos se observa que alrededor de 75 % había recibido tratamiento previo a base de platino. El desenlace primario fue la sobrevida global (SG), se calculó una reducción del 30 % en la razón de riesgos instantáneos como clínicamente importante. La enfermedad se evaluó con un examen físico, radiografía y resonancia magnética. Utilizando RECIST versión 1, luego de que el tratamiento se discontinuara se evaluó al paciente cada tres meses por los siguientes dos años. Luego cada seis meses por tres años hasta que progrese. Se evaluó la calidad de vida utilizando tres instrumentos validados el FACT, FACT-Cx-TOI para evaluar la mejoría física y funcional en una escala del 0 al 4, además se usó el BPI para medir dolor en una escala del 0 al 10. Por último, se midió la neurotoxicidad usando la subescala de neurotoxicidad del FACT/GOG-NTX. LA seguridad de evaluó usando el CTCAE.

Los análisis se hicieron en la población por intención a tratar, se estratificó a los participantes por estado de EGOG, uso previo de platino radio sensible, y estado de la enfermedad. La SG y la severidad de eventos fueron los dos desenlaces principales, y la sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta fueron los desenlaces secundarios. Se evaluó la SG y SLP utilizando log-rank test estratificado por marcadores de pronóstico clínico y el nivel de la otra intervención. Adicionalmente se estimó el hazard ratio (HR) utilizando el modelo de Cox de Hazard proporcionales. Así, se calculó un promedio de 450 pacientes y 346 eventos de muertes para tener un poder de 90 % y detectar por lo menos una reducción en el riesgo instantáneo de muerte de 30 % en cualquiera de los brazos experimentales. Se menciona que se consideró un alfa de significancia de una cola de 2.5 para cada régimen, con una proporción de error experiment-wise, no mayor de 5 % (la probabilidad de que uno o más test de significancia estadística caigan en error tipo I). Se planeó un análisis interino luego de que fallecieran 173 pacientes, este análisis interino tuvo como objetivo la terminación temprana por futilidad, la eliminación del régimen experimental que no mejorara la sobrevida, o de encontrar una mejora dramática en la sobrevida.

Es de notar que la población objetivo de este ensayo son los pacientes con enfermedad metastásica en primera línea de tratamiento, a diferencia de la población objetivo del



presente dictamen en quienes ya han recibido una primera línea de quimioterapia para enfermedad metastásica, lo cual hace que la evidencia proveniente de este ensayo sea indirecta para nuestra población de interés y su extrapolación debe realizarse con cautela, ya que lo que se observa en pacientes tratados por primera vez no sería esperable para pacientes cuya enfermedad ya ha progresado a una primera línea de tratamiento.

Sobrevida global

Se realizó dos análisis interinos a pesar de que solo estuvo planeado un análisis interino. A continuación, se presenta los resultados del análisis final luego de dos análisis interinos publicados por Tewari et al., 2017. Entre el segundo análisis interino y el análisis final el 9 % de los pacientes habían cruzado al recibir bevacizumab.

En el análisis final se observó que bevacizumab más quimioterapia tuvo una mediana de 16.8 meses en comparación a 13.3 meses en el grupo de quimioterapia sola (HR 0.77, IC95 % 0.62 - 0.95, $p=0.007$) no se observó diferencias entre los grupos del régimen de quimioterapia a base de topotecán y paclitaxel, y entre topotecán y paclitaxel más bevacizumab. Es de notar que la diferencia entre la presencia o ausencia de bevacizumab para ambos regímenes de quimioterapia es bastante marginal con un intervalo de confianza bordeando el valor nulo de significancia (valor 1.00), además al momento de analizar por regímenes de quimioterapia no se observó diferencia en adicionar bevacizumab al grupo de topotecán más paclitaxel. Adicionalmente, no se detalla la función de desgaste del alfa para controlar el error de tipo 1 al haberse realizado dos análisis interinos y uno final, con lo cual no se sabe el punto de corte de significancia para establecer si el valor p presentado es estadísticamente significativo.

Sobrevida libre de progresión

Al momento del primer análisis interino, la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5.9 meses para el grupo de quimioterapia sola y de 8.2 meses para el grupo de bevacizumab más quimioterapia (HR: 0.67; IC95 %: 0.52-0.84, $p=0.002$). Asimismo, se menciona que el análisis de interacción no fue estadísticamente significativo, lo cual sugeriría que no hubo interacción entre ambos regímenes quimioterapéuticos.

Calidad de vida

Se evaluó utilizando un modelo mixto para el análisis de medidas repetidas. El porcentaje de cumplimiento de los cuestionarios de calidad de vida para los ciclos 1, 2, y 5; y para los 6 y 9 meses de seguimiento fueron 96 %, 84 %, 78 %, 67 %, y 63 %; respectivamente. En el cuestionario de FACT-Cx-TOI, se observó que, si bien todos los puntajes excedían los 70 puntos, los grupos con bevacizumab fueron en promedio 1.2 puntos menores (IC99 % 4.1 a 1.7, valor $p=0.30$). Adicionalmente tampoco se observó una diferencia estadísticamente relativa en relación con la presencia de menos síntomas



neurotóxicos en relación a los pacientes que usaron bevacizumab (OR: 0.58, IC99 % 0.29 -1.17, valor $p=0.05$), de igual modo, tampoco se observó diferencias en la severidad de los síntomas neurotóxicos.

Eventos adversos

Se observó de manera general una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de quimioterapia más bevacizumab en comparación al grupo de quimioterapia solo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para hipertensión de grado de severidad 2 o más, siendo más frecuente en los grupos con bevacizumab que en los grupos con quimioterapia solo (25 % versus 2 %, valor $p<0.001$). De igual manera para los eventos de fistulas gastrointestinales o genitourinarias de grado de severidad 3 o más (6 % versus 0 %, valor $p= 0.002$), y eventos trombolíticos de grado 3 o más (8 % versus 1 %, valor $p= 0.001$). Por último, se reportaron 8 pacientes que presentaron eventos adversos fatales, 4 del grupo de quimioterapia solo y 4 del grupo de bevacizumab con quimioterapia.



V. DISCUSIÓN

Se realizó una búsqueda sistemática con relación a la evidencia disponible con respecto al uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia. Así, se identificaron dos GPC, dos ETS, y un ensayo clínico de fase III, el ensayo GOG-240, cuyos resultados han sido publicados por Tewari et al., 2014, y Tewari et al., 2017. Este ensayo ha sido identificado como la evidencia central del presente documento, así como la evidencia utilizada en las guías de práctica clínica y en las ETS identificadas. Sin embargo, la población de este ensayo no se considera evidencia directa para la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que el objetivo de dicho ensayo fue evaluar el uso de bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica, recurrente, o persistente. Con esto, también hay que tener presente que las evaluaciones de las ETS incluidas en el presente documento también tienen una población objetivo que difiere de la población de interés del presente dictamen y que las recomendaciones de las GPC están dirigidas a la primera línea de tratamiento ya que no existe un esquema de preferencia para líneas posteriores.

Así, con relación a las GPC, ambas guías recomiendan el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia, con el mayor nivel de evidencia y recomendación, como parte de la primera línea de tratamiento estándar para pacientes con cáncer de cérvix recurrente o metastásico. Estas recomendaciones se basan en los resultados del ensayo GOG-240, el cual se discutirá más adelante. Es de notar que también se menciona que dentro de la segunda línea de tratamiento para dichos pacientes no existe una indicación estándar o un esquema de preferencia; y, por lo tanto, mencionan diferentes agentes en monoterapia como posibles alternativas de tratamiento, dentro de los cuales se incluyen gemcitabina, entre otros. Adicionalmente, la guía de NCCN también menciona el uso de bevacizumab en monoterapia como una alternativa más de segunda línea de tratamiento, a pesar de que como se menciona al inicio del dictamen, esta no está aprobada, dentro de la etiqueta de uso, como monoterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente, o persistente. Todos estos tratamientos de segunda línea listados en ambas guías tienen un nivel de evidencia y recomendación bajo.

Por otro lado, las ETS identificadas también basan sus recomendaciones en el ensayo GOG-240, y ambas agencias CADTH y SMC, basándose en los resultados de eficacia y seguridad de este, deciden aprobar el financiamiento de bevacizumab en combinación con quimioterapia para pacientes con cáncer de cérvix metastásico o recurrente, como primera línea de tratamiento. Es de notar, que no solo la población objetivo de ambas ETS difiere de la población de interés del presente dictamen, sino que además en ambos casos esta aprobación se da luego de llegar a un acuerdo con el fabricante sobre un descuento sobre el precio del medicamento. Adicionalmente, en el caso de SMC este



es evaluado bajo la modalidad de tratamiento de final de la vida o medicina huérfana. Con ello, en dicha evaluación no solo se negocia un descuento en el precio del medicamento, sino que además la evidencia científica no es la principal fuente de toma de decisión, otorgándole un gran peso la opinión de pacientes y clínicos expertos.

El ensayo GOG-240 fue de fase III, etiqueta abierta, y con un diseño factorial de 2x2. Cuyo objetivo fue evaluar el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia más quimioterapia sola como tratamientos de primera línea para pacientes con cáncer de cuello uterino, metastásico, recurrente, o persistente. Adicionalmente, también se evaluó los diferentes regímenes de quimioterapia con y sin platino. Es decir, existieron cuatro grupos de tratamiento, bevacizumab más quimioterapia a base de platino (bevacizumab más cisplatino más paclitaxel), quimioterapia sola a base de platino (cisplatino más paclitaxel), bevacizumab más quimioterapia sin platino (bevacizumab más topotecán más paclitaxel), y quimioterapia sola sin platino (topotecán más paclitaxel). Es de notar que, dentro de los criterios de exclusión se menciona que se excluyeron a todas las pacientes que hubiesen usado previamente quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica, lo cual hace que la evidencia proveniente de este ensayo sea indirecta para nuestra población de interés y su extrapolación deba realizarse con cautela, ya que lo que se observa en pacientes tratados por primera vez podría no observarse en pacientes cuya enfermedad ya ha progresado a una primera línea de tratamiento. Adicionalmente, también es de notar que este ensayo tiene como comparador quimioterapia sola y no mejor terapia de soporte o placebo tal como se plantea en la pregunta PICO de interés validada.

Los resultados de este ensayo se han presentado en diferentes artículos, en el presente documento se describe los resultados del primer artículo publicado Tewari et al., 2014 y del artículo que presenta los resultados finales Tewari et al., 2017. Así, el desenlace principal del ensayo fue la SG y la seguridad, para ello se calculó un total de 450 pacientes y 346 eventos de muertes. Adicional a ello, se pre-especificó un análisis interino al alcanzar los 173 eventos, por futilidad, por evidencia de una gran mejora con el régimen experimental, o para poder excluir uno de los dos regímenes de quimioterapia. Sin embargo, el comité de monitoreo de información y seguridad (DSMB, por sus siglas en inglés) solicitó hacer un segundo análisis interino, el cual no estuvo considerado dentro del cálculo inicial de muestra, ni dentro del ajuste del nivel de significancia. Adicional a estos dos análisis interinos se hace un análisis final, el cual es publicado por Tewari et al., 2017 y se menciona que desde el momento del segundo análisis interino hasta el análisis final el 9 % del total de paciente había cruzado a alguno de los grupos de bevacizumab. Debido a los dos análisis interinos previos y a la falta de ajuste por inflación del alfa, no se puede saber si los resultados finales obtenidos con relación a bevacizumab más quimioterapia en comparación a quimioterapia sola son estadísticamente significativos, más aún cuando el límite superior del intervalo de confianza estimado es bastante cercano al valor nulo de significancia (1.00) (HR 0.77, IC95 % 0.62-0.95, p=0.007). Adicional a ello, si bien se menciona que no se obtuvo el



poder necesario para evaluar los grupos de manera separada, no se encontró diferencias entre el grupo de bevacizumab más topotecán y paclitaxel, y topotecán y paclitaxel. Tanto en el análisis de SG como en la SLP final, se observa una diferencia de medianas bastante modesto 3.5 y 1.3, respectivamente, lo cual cobra especial relevancia para la SLP por ser de etiqueta abierta y estar sujeto a un mayor riesgo de sesgo.

Por último, en relación con la calidad de vida se observa que esta es similar para ambos grupos, existiendo una frecuencia mayor de síntomas neurotóxicos para los pacientes que usaron bevacizumab, aunque la diferencia de la frecuencia con relación a los grupos que no usaron bevacizumab no llegó a ser estadísticamente significativa, presentando un valor p marginal (0.05). Adicionalmente, con respecto a los eventos adversos se evidencia una mayor frecuencia de eventos adversos para el grupo de bevacizumab, siendo estadísticamente significativas para hipertensión de grado de severidad 2 o más, (25% versus 2%, valor $p < 0.001$), para los eventos de fistulas gastrointestinales o genitourinarias de grado de severidad 3 o más (6 % versus 0 %, valor $p = 0.002$), y para los eventos trombolíticos de grado tres o más (8 % versus 1 %, valor $p = 0.001$). Así, no queda claro la razón riesgo-beneficio con respecto a adicionar bevacizumab a algún régimen de quimioterapia, ya sea basado en platino o no.

Adicional a todo lo expuesto, tal como se menciona en las guías de práctica clínica internacionales, si bien no existe una segunda línea de tratamiento estándar para estos pacientes, se presentan varias alternativas de quimioterapia adicionales, las cuales se encuentran actualmente en la institución, como, por ejemplo: gemcitabina, fluorouracilo, y docetaxel. Por último, la pregunta validada contempló la mejor terapia de soporte como comparador, tal como indicó el medico solicitante, justificando que existiría contraindicación al uso de quimioterapia por insuficiencia renal. Sin embargo, se observó que no existe indicación de cambio de dosis para los medicamentos recomendados por las GPC internacionales, mencionados previamente, y que, por el contrario, el uso de bevacizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal, con lo cual no se tiene información de que este sea una opción eficaz o segura para dichos pacientes.

En resumen, a la fecha no existe evidencia directa para la población de interés del presente dictamen, la mejor evidencia identificada fue un ensayo de fase III (GOG-240) que tuvo como objetivo evaluar bevacizumab más quimioterapia en comparación a quimioterapia sola, como tratamiento de primera línea, en pacientes con cáncer de cuello metastásico, recurrente, o persistente. Los resultados de eficacia tanto de SG, como de supervivencia libre de progresión para bevacizumab más quimioterapia son bastante modestos en comparación a quimioterapia sola, y de hecho no se puede establecer si la diferencia del riesgo en la SG sería estadísticamente significativa, ya que no se realiza un ajuste del alfa por múltiple análisis interinos y porque el límite superior de su intervalo de confianza es bastante cercano al valor nulo de significancia



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER
DE CUELLO UTERINO METASTÁSICO, EN PACIENTES QUE HAN PROGRESADO A PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

estadística. Además, no se observan diferencias en la calidad de vida, y el perfil de eventos adversos parece ser menos favorable para los pacientes en el grupo de bevacizumab más quimioterapia que para quimioterapia sola. Adicional a ello, la población de la PICO de interés ha usado previamente quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica, a diferencia de la población del ensayo, con lo cual es posible que lo que se observa en pacientes tratados por primera vez pueda no observarse en pacientes cuya enfermedad ya ha progresado a una primera línea de tratamiento, haciendo que se tome con cautela una posible extrapolación de los resultados. Finalmente, en la actualidad existen otras alternativas de quimioterapia dentro de la institución, las cuales han sido recomendadas como posibles alternativas de segunda línea de tratamiento por GPC internacionales. Asimismo, uno de los motivos por los cuales el comparador de la pregunta PICO de interés es la mejor terapia de soporte y no otras alternativas de quimioterapia, según el médico solicitante, es el antecedente de insuficiencia renal; no obstante, se ha observado que la dosis de quimioterapia no se modifica en dicha población y que más bien bevacizumab no ha sido estudiado para aquellos pacientes.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada con respecto al uso de bevacizumab más quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia.
- A la fecha no se ha entrado evidencia directa para la PICO de interés del presente dictamen. Toda la evidencia identificada recae en los resultados del ensayo GOG-240 publicado por Tewari et al., 2014 y 2017. El cual es un ensayo fase III, de etiqueta abierta con un diseño factorial de 2x2, que excluyó a pacientes que habían recibido una primera línea de tratamiento con quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica. Asimismo, este ensayo presenta serias limitaciones, tales como la falta de corrección del nivel de significancia al hacer un segundo análisis interino no pre-especificado, y la falta de poder para evaluar los diferentes regímenes de quimioterapia con o sin la presencia de bevacizumab. Adicional a ellos, los resultados de sobrevida global, y sobrevida libre de progresión son bastante marginales, lo cual cobra mayor relevancia para la SLP al ser un ensayo de etiqueta abierta sujeto a mayor riesgo de sesgo y no haber un nivel de significancia corregido previamente especificado, que permita determinar si los resultados de la SG son estadísticamente significativos. Además, el análisis por tipo de quimioterapia no alcanza la significancia estadística.
- Adicional a ello, no se observan diferencias en la calidad de vida, presentando una frecuencia mayor de eventos neurotóxicos para los pacientes que recibieron bevacizumab así como un perfil de eventos diferenciado, donde existe una mayor frecuencia de eventos adversos para el grupo de bevacizumab, siendo estadísticamente significativas para hipertensión de grado de severidad 2 o más (25 % versus 2 %, valor $p < 0.001$), para los eventos de fistulas gastrointestinales o genitourinarias de grado de severidad tres o más (6 % versus 0 %, valor $p = 0.002$), y para los eventos trombolíticos de grado tres o más (8 % versus 1 %, valor $p = 0.001$). Así, no queda claro la razón riesgo-beneficio con respecto a adicionar bevacizumab a algún régimen de quimioterapia, ya sea o no basada en platino.
- Es necesario tener en cuenta que al ser evidencia indirecta para nuestra población de interés, su extrapolación debe realizarse con cautela, ya que, lo que se observa en pacientes tratados por primera vez podría no observarse en pacientes cuya enfermedad ya ha progresado a una primera línea de tratamiento.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER
DE CUELLO UTERINO METASTÁSICO, EN PACIENTES QUE HAN PROGRESADO A PRIMERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA

- Por último, las guías de práctica clínica internacionales mencionan que, si bien no existe una segunda línea de tratamiento bien establecida para estos pacientes, existen alternativas de quimioterapia adicionales, las cuales se encuentran actualmente en la institución, como por ejemplo gemcitabina, fluorouracilo, y docetaxel entre otras.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de bevacizumab para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia.



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes en el mercado peruano, que cuenten con adecuada evidencia científica para ser usadas en el grupo de pacientes de la pregunta PICO de interés, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

American Sexual Health Association (ASHA). 2018. "Cervical Cancer Causes, Diagnosis and Symptoms : NCCC." 2018. <http://www.nccc-online.org/hpvcervical-cancer/cervical-cancer-overview/>.

Bruni L. 2017. "Human Papillomavirus and Related Diseases Report." HPV Information centre. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/PER.pdf>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in health. 2015. "Avastin for Cervical Cancer - Details | CADTH.Ca." 2015. <https://www.cadth.ca/avastin-cervical-cancer-details>.

"Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products." 2018. 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&aplno=125085>.

Edward Chu, and Vicent T. DeVita. 2012. *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual 2012*.

"European Medicines Agency - Find Medicine - Avastin." 2018. 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

European Society for Medical Oncology. 2017. "Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO." 2017. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer>.

Ferlay J. 2013. "GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide." Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

Monk BJ et al. 2009. "Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. - PubMed - NCBI." 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139430>.

National Comprehensive Cancer Network. 2018. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Cervical Cancer Version 1. 2008."

Sanjosé, Silvia de, Mireia Diaz, Xavier Castellsagué, Gary Clifford, Laia Bruni, Nubia Muñoz, and F. Xavier Bosch. 2007. "Worldwide Prevalence and Genotype Distribution of Cervical Human Papillomavirus DNA in Women with Normal Cytology: A Meta-Analysis." *The Lancet. Infectious Diseases* 7 (7): 453–59. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5).

Scottish Medicine Consortium. 2016. "Bevacizumab (Avastin)." Scottish Medicine Consortium. 2016. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bevacizumab-avastin-fullsubmission-113516/>.

Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2016a. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 042-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016- "Eficacia y



seguridad de bevacizumab glioblastoma multiforme recurrente, irresecable y terapia previa con temozolamida".

Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2016b. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 "Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropiridinas en el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico".

Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2016c. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 "Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico".

Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2017. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia folfiri en el tratamiento de segunda línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal".

Tewari, Krishnansu S., Michael W. Sill, Harry J. Long, Richard T. Penson, Helen Huang, Lois M. Ramondetta, Lisa M. Landrum, et al. 2014. "Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer." *The New England Journal of Medicine* 370 (8): 734–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.

Tewari, Krishnansu S., Michael W. Sill, Richard T. Penson, Helen Huang, Lois M. Ramondetta, Lisa M. Landrum, Ana Oaknin, et al. 2017. "Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial (Gynecologic Oncology Group 240)." *Lancet (London, England)* 390 (10103): 1654–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0).

American Cancer Society. 2018. "What Is Cervical Cancer?" 2018. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection/what-is-cervical-cancer.html>.