

Evaluación de Tecnologías Sanitarias



TERAPIAS DE ALTO COSTO EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Guía de Práctica Clínica

Octubre | 2016

 **INC** | Instituto
Nacional del Cáncer



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

La presente guía:

Representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

Fecha última revisión del documento: Agosto 2016

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Respecto del revisor externo, - por su tiempo y dedicación para evaluar el presente documento.

Se agradece al soporte documental de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina y al panel de expertos por su participación durante el proceso de acuerdo

ÍNDICE

Resumen de Recomendaciones	4
Bevacizumab (BV) en primera línea:	4
Bevacizumab en recaída platino sensible:	4
Bevacizumab en recaída platino resistente:	4
Trabectidina en recaída parcialmente sensible:	4
Introducción	5
Definición del Problema.....	8
Metodología	9
Bevacizumab	12
1era línea	12
Bevacizumab en enfermedad platino sensible.....	35
Bevacizumab en enfermedad platino resistente.....	46
Trabectidina.....	54
Olaparib	66
Reunión de consenso cáncer de ovario 2016.....	84
Algoritmo Propuesto	91
GLOSARIO.....	92
ANEXOS.....	94
Búsqueda Bibliográfica	94
Declaración de conflictos de interés de participantes.....	97
Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad	98
Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:.....	101
BIBLIOGRAFÍA	103

Resumen de Recomendaciones

Bevacizumab (BV) en primera línea:

No se sugiere el uso de BV asociado a carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio FIGO IV o luego de una citorreducción subóptima.

Recomendación: condicional.

Calidad de la evidencia: moderada

Bevacizumab en recaída platino sensible:

Se sugiere el uso de BV asociado a carboplatino y gemcitabina en pacientes con cáncer epitelial de ovario recaído luego de 6 meses de quimioterapia basada en platino y que no hayan recibido antiangiogénicos ni presenten contraindicaciones para el uso de los mismos.

Recomendación: condicional.

Calidad de la evidencia: alta

Bevacizumab en recaída platino resistente:

Se sugiere el uso de BV asociado a DLP, topotecan, o paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia dentro de los 6 meses de finalizar una primera línea de quimioterapia con doblete de platino.

Recomendación: condicional.

Calidad de la evidencia: moderada

Trabectedina en recaída parcialmente sensible:

No se sugiere el uso de Trabectedina asociado a DL en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia entre los 6-12 meses luego de una primera línea basada en platino.

Recomendación: condicional.

Calidad de evidencia: moderada

Olaparib:

Se sugiere el tratamiento con olaparib en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 como mantenimiento en recaída platino sensible.

Recomendación: condicional.

Calidad de la evidencia: alta

Introducción

El carcinoma epitelial de ovario es una de las malignidades ginecológicas más comunes, siendo la 5ta causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres. El 50% de los casos ocurre en mujeres mayores de 65 años.

El factor de riesgo más importante es la historia de cáncer de ovario en familiar de primer grado (madre, hija o hermana). Aproximadamente un 20% son familiares, muchos de ellos asociado a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, aunque también están implicados otros genes.

Los síntomas de presentación, como dolor abdominal o pelviano, distensión u otros síntomas gastrointestinales, frecuentemente no son reconocidos, llevando a retrasos en el diagnóstico. Los procedimientos de tamizaje como examen ginecológico, ecografía ginecológica y dosaje del marcador CA-125 tienen un bajo valor predictivo para detectar el cáncer de ovario en mujeres sin factores de riesgo. Dada esta situación, sólo se diagnostica en un estadio inicial un 25% de los casos teniendo la chance de tratamiento curativo quirúrgico cercana al 90%. Por tal motivo, se debe realizar particular énfasis y concientización del médico y paciente sobre los síntomas de esta enfermedad.

El cáncer de ovario usualmente se disemina localmente dentro de la cavidad peritoneal seguido de invasión local de intestino y vejiga. La mayoría de las pacientes tienen enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. El estándar de tratamiento para los estadios III y IV consiste en cirugía de citorreducción máxima (histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, linfadenectomía pelviana y paraaórtica y omentectomía), seguido de quimioterapia sistémica basada en platino con una expectativa de sobrevida a 5 años de 10-30%.

Alcance y Objetivos

En la Argentina no existía al momento una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En el caso del Instituto Nacional del Cáncer, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional,

basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas.

El propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático de análisis de los resultados. El procedimiento de cómo se arriba a las conclusiones es claro para los usuarios. Esta guía es material de consulta, no impone obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, en consonancia con las actuales recomendaciones de las sociedades médicas.

Público destinatario

Médicos oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, clínicos y farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

TABLA 1. Indicaciones aprobadas por ANMAT

	Disposición ¹	DOSIS ²	INDICACION ³
<i>BEVACIZUMAB</i> (<i>Avastin</i>)	1893/12 8071/14	15 mg/kg IV cada 21 días	<p>Bevacizumab está indicado en combinación con Carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de cáncer avanzado (FIGO IIIb, IIIc, IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.</p> <p>Bevacizumab está indicado en combinación con Carboplatino y Gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de Trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino luego de la primera recaída, que no hayan recibido tratamiento previo con Bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente al receptor VEGF.</p> <p>Bevacizumab está indicado en combinación con Paclitaxel, Topotecan, Doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento de pacientes adultas</p>

Cáncer de Ovario

			con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de Trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento previo con Bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente al receptor VEGF.
<i>TRABECTIDINA</i> (<i>Yondelis</i>)	4248/10	1.1 mg/m ² IV cada 21 días	Trabectidina en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada está indicada en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.
<i>OLAPARIB</i> (<i>Lynparza</i>)	8918/16	400 mg dos veces al día	Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y BRCA 1 o 2 mutado que estén respondiendo (respuesta completa o parcial) a terapia basada en platino.

¹ Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

² Dosis recomendada para la indicación aprobada.

³ Indicación aprobada en prospecto vigente

Incidencia

Según datos publicados del National Cancer Institute (NCI)¹ de los Estados Unidos, y su programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) el cáncer de ovario constituye el 3% aproximadamente de todos los cánceres en mujeres y es la quinta causa de muerte relacionada al cáncer. La incidencia del cáncer de ovario decayó cerca de 1% anualmente en el periodo 1987 a 2011 y las tasas de mortalidad disminuyeron un promedio del 1,6 por ciento cada año desde 2001 hasta 2010. Las estadísticas para el año 2015 fueron 21.290 casos nuevos estimados, con 14.180 muertes.

Los datos para Argentina provenientes de IARC (International Agency for Research in Cancer)/Globocan² arrojó para el año 2012 un número estimado de nuevos casos de 2.274 (en <65 años 1397 y en >65 años 877) y para el año 2015, 2.376 casos (en <65 años 1442 y en >65 años 934). Se generó un cambio demográfico de 102 nuevos casos. Con respecto al número estimado de muertes por cáncer de ovario, fue de 1332 casos en 2012 y 1401 en el año 2015, con un cambio demográfico de 69 muertes por cáncer de ovario.

En la Argentina, el cáncer de ovario constituye la 6ta causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con una tasa bruta de mortalidad cercana a 5 por cada 100000 habitantes (Fuente: SIVER / INC en base a datos de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2016)³.

Definición del Problema

A pesar del tratamiento sistémico inicial para la enfermedad avanzada (el cual alcanza tasas de respuesta cercanas al 80% en primera línea), una gran proporción de las pacientes mueren a causa de la recurrencia de su enfermedad. La posibilidad de recaída luego del tratamiento inicial para todos los estadios ronda el 62%, siendo mayor (80-85%) para los estadios III y IV. La mayoría de las pacientes serán candidatas a recibir tratamiento sistémico de 2da línea.

El manejo de la recaída de la enfermedad está estratificado en base al tiempo transcurrido entre la finalización de la terapia basada en platino y la detección de la recurrencia, este término es conocido como intervalo libre de platino (ILP).

- Pacientes con ILP mayor de 6 meses: la enfermedad es considerada platino sensible. Es conocido que a mayor ILP, mayor es el beneficio que experimentan con dicho tratamiento (reportado especialmente para intervalos mayores a 12 meses). Las pacientes que recaen entre los 6 y 12 meses se beneficiarán menos con esta terapia por lo cual se considera esta población “parcialmente sensible”.

¹ <http://www.cancer.gov/types/ovarian>

² http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

³ <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000749cnt-63-situacion-del-canver-en-argentina-2016.pdf>

- Pacientes con ILP menor de 6 meses: la enfermedad es considerada platino resistente. Aquellas que progresan durante la primera línea de tratamiento presentan enfermedad “platino refractaria”.

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos en la población platino sensible, mientras que en referencia a la enfermedad parcialmente sensible, el tratamiento óptimo aún no se encuentra definido. En el caso de la enfermedad refractaria y resistente, el estándar de tratamiento al momento es la monoterapia siendo las pacientes buenas candidatas para el ingreso a ensayos clínicos de nuevos agentes así como estudios de resistencia farmacológica.

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre 12/ 2010 hasta 04/2016 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2010-2016;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión (cáncer de ovario metastásico, bevacizumab, trabectedina, olaparib)

- otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: cáncer de ovario metastásico)
- otra patología (diferente a cáncer de ovario)

Puntos finales: SVG, SLP; seguridad.

Luego de finalizar este proceso, se convocó al panel de expertos provenientes de diversas especialidades afines a esta patología, del ámbito público y privado, así como autoridades del Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT y Banco de Drogas Nacional) y representantes provenientes de diferentes puntos del territorio nacional.

Se convocó a representantes de pacientes oncológicos para participar en la reunión de consenso del panel experto.

De acuerdo al método Delphi, se realizaron dos rondas de preguntas a distancia (ver apartado Reunión de consenso, pág. 84).

Un revisor externo se encargó de la valoración de la guía, según el sistema AGREE.

Términos MESH

Bevacizumab: ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields])

Trabectedina:(("trabectedin"[Supplementary Concept] OR "trabectedin"[All Fields]) AND ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]))

Olaparib: ("olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]) AND ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms]OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields])

Los resultados de la búsqueda se resumen en la página 94

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración individual de revisiones sistemáticas, metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas.

Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿En pacientes con cáncer de ovario EIIIc-IV QT+Bevacizumab comparado con QT es efectivo (SVG) y seguro?
2. ¿En pacientes con cáncer de ovario EIIIc-IV recaído con enfermedad platino sensible QT+Bevacizumab comparado con QT es efectivo (SVG) y seguro?
3. ¿En pacientes con cáncer de ovario EIIIc-IV recaído con enfermedad platino resistente QT+Bevacizumab comparado con QT es efectivo (SVG) y seguro?
4. ¿En pacientes con cáncer de ovario EIIIc-IV recaído QT+Trabectedina comparado con QT es efectivo (SVG) y seguro?
5. ¿En pacientes con cáncer de ovario EIIIc-IV recaído Olaparib comparado con placebo/QT es efectivo (SVG) y seguro?

Bevacizumab

La tecnología:

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una glicoproteína producida por células normales y tumorales. Es un elemento clave para la estimulación de la angiogénesis y por lo tanto tiene un rol en el crecimiento, invasión y metástasis tumoral.

Bevacizumab (BV) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF-A evitando la unión a sus receptores (VEGFR-1 y 2) y por lo tanto bloqueando su actividad. Se administra de manera endovenosa cada 21 días.

Esta aprobado por ANMAT para el uso de cáncer de ovario en primera línea, recurrencia platino sensible o resistente.

1era línea

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Burger R. y col ⁴ Incorporation of BV in the Primary Treatment of Ovarian Cancer GOG 0218 N Engl J Med 2011; 365:2473-83.	N:1873 Diseño : Fase 3 Randomizado 1:1:1 Multicéntrico (U.S.A, Corea del sur, Japón, Canadá) Doble ciego controlado con placebo Inclusión: Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario	Primario: SLP (Incluye progresión por CA-125) Secundario : SVG	Reclutamiento: Octubre 2005 hasta Junio 2009 1299 fueron enroladas hasta octubre de 2008 cuando se modificó el punto final primario.	Control: N: 625 (621 para análisis) carboplatino + paclitaxel 175mg/m ² c /21 días + placebo desde ciclo 2 hasta ciclo 22	Mediana SLP: Control 10,3 m Experimental A 11,2m Experimental B 14,1 m HR 0,908 (IC95% 0,795- 1,040; p= 0,16) con experimental A HR 0,717 (IC95% 0,625- 0,824; p<0,001) con experimental B Al momento del análisis 76,3% de pacientes (ptes) estaban vivos sin diferencias en SVG Separación máxima de las curvas de SLP entre control y B a los 15 meses con convergencia a los 24 meses. Mediana de SLP con censura de pacientes con aumento de CA-

⁴ Robert A. Burger, M.D., Mark F. Brady, Ph.D., Michael A. Bookman, M.D., Gini F. Fleming, M.D., Bradley J. Monk, M.D., Helen Huang, M.S., Robert S. Mannel, M.D., Howard D. Homesley, M.D., Jeffrey Fowler, M.D., Benjamin E. Greer, M.D., Matthew Boente, M.D., Michael J. Birrer, M.D., Ph.D., and Sharon X. Liang, M.D., for the Gynecologic Oncology Group. Incorporation of BV in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011;365:2473-83. PMID:22204724

	<p>peritoneal Estadio FIGO III resecados incompletamente o IV (El estadio III sin lesiones residuales > a 1 cm fueron excluidos, luego se modificó y se permitió el ingreso) Histológicamente confirmado por comité de GOG posterior a cirugía abdominal con citorreducción máxima 12 semanas previas al ingreso PS (GOG) hasta 2 Sin antecedentes de eventos vasculares u obstrucción intestinal</p> <p>Estratificación PS GOG Estadio Tipo de citorreducción</p> <p>80% adenocarcinoma seroso La mayoría fueron tumores grado 3 40% estadio III con lesión residual máxima</p>		<p>Primer fecha de análisis para análisis: Febrero 2010</p> <p>Mediana de seguimiento: 17,4 meses</p> <p>Segunda fecha de análisis: 26 de agosto de 2011</p>	<p>Experimental A: N: 625 (624 para análisis) carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m² c/ 21 días + BV 15 mg/kg desde ciclo 2 hasta ciclo 6 + placebo desde ciclo 7 hasta ciclo 22 Experimental B : N: 623 (618 para análisis) carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m² c/ 21 días + BV 15 mg/kg desde ciclo 2 hasta ciclo 22 Disconti</p>	<p>125 requerido por agencia regulatoria: Control 12 m Experimental B 18 m HR : 0,645 (IC95% 0,551 – 0,756; p<0,001)</p> <p>Mediana SVG: Control 39,3 m Experimental A 38,7 m Experimental B 39,7 m HR : 1,036 (IC95% 0,827 - 1,297; p = 0,76) experimental A vs control HR : 0,915 (IC95% 0,727 - 1,152; p = 0,45) experimental B vs control</p> <p>Segunda fecha de análisis: Mediana SVG Control 43,8 m Experimental A 38,8 m Experimental B 40,6 m</p> <p>26/08/ 2011 luego de 47% de muertes, resultados consistentes con datos anteriores</p> <p>HR de progresión: 0,770 (IC95% 0,681- 0,870) experimental B vs control HR para muerte: 1,078 (IC95% 0,919 - 1,270) experimental A HR para muerte: 0,885 (IC95% 0,750 - 1,040) experimental B</p> <p>Seguridad: 19% de ptes (16%, 17%, Y 24% en grupo control, experimental A y experimental B respectivamente) completaron el tratamiento (tto) . 66% de los ptes discontinuaron el tto, la causa más frecuente fue progresión.</p>
--	---	--	--	--	---

	> a 1 cm 26% estadio IV			<p>nuación del tratamiento: enfermedad progresiva, toxicidad inaceptable realización de 22 ciclos.</p> <p>El tto fue discontinuado por EA con mayor frecuencia en experimental A (15%) y experimental B (17%) que grupo control (12%). 76% de los EA que requirieron discontinuación fueron en la fase de quimioterapia.</p> <p>EA fatales: 6 de 601 ptes (1,0%) en control 10 de 607 ptes (1,6%) en experimental A 14 de 608 ptes (2,3%) experimental B</p> <p>Hipertensión $G > 2$ ($p < 0,001$) más frecuente con BV que placebo, pero llevó a la discontinuación de BV solo en 5 de 606 ptes (2,4%) en experimental B</p> <p>No hubo diferencias significativas en otros EA entre los 3 grupos incluyendo perforación GI, fistula GI, proteinuria $G > 3$, neutropenia $G > 4$, neutropenia febril, trombosis venosa, arterial o problemas de cicatrización.</p> <p>La mayoría de los EA fueron reportados durante la fase de quimioterapia.</p> <p>Hipertensión, proteinuria y dolor fueron reportados más frecuentemente durante la fase extendida en los ptes de rama experimental B</p>
Monk B. y col ⁵	Diseño descripto (Burger R. y col)		Experimental A y experimental B	

⁵ Bradley J. Monk, Helen Q. Huangb, Robert A. Burgerc, Robert S. Manneld, Howard D. Homesleye, Jeffrey Fowlerf, Benjamin E. Greerg, Matthew Boenteh, Sharon X. Liangi, andLari Wenzelj. Patient Reported Outcomes of a Randomized, Placebo-Controlled Trial of BV in the Front-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study *Gynecol Oncol.* 2013 March ; 128(3): 573–578. PMID:23219660

<p>Patient Reported Outcomes of a Randomized, Placebo-Controlled Trial of BV in the Front-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study <i>Gynecol Oncol.</i> 2013 March ; 128(3): 573–578.</p>	<p>Reporte de calidad de vida Calidad de vida fue medida usando FACT-O TOI antes de ciclo 1, 4, 7, 13, y 21; y a los 6 meses de finalizado el tto. Cuestionarios completados por los ptes independientemente de progresión de enfermedad o si la terapia fue suspendida secundario a toxicidad.</p> <p>Objetivo primario: determinar si el agregado de BV reduce los síntomas asociados a la enfermedad más rápido y por más tiempo que quimioterapia más placebo. Objetivo secundario: BV altera la calidad de vida Antes del tratamiento 1747 Ptes (93,3%) registraron cuestionario y 86,8%, 83,2%, 76,1%, 66,4%, y 59,31% completaron los cuestionarios de seguimiento previo a ciclo 4, 7, 13, 21 y 6 meses de seguimiento No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de formularios completos</p> <p>5% de los ptes no completaron el formulario basal y estos ptes no fueron incluidos. 1693 ptes (566 de control , 554 experimental A y 573 experimental B)</p>	<p>Reportaron FACT-O TOI scores significativamente menores que control durante la fase de quimioterapia. Las diferencias en CV fueron observadas mayormente en el ciclo 4 cuando los ptes de rama A y B reportaron 2,72 puntos ($p < 0,001$) y 2,96 puntos ($p < 0,001$) menos con respecto a control para FACT-O TOI score , manteniéndose esa diferencia ES entre rama B y control al ciclo 7. No hubo diferencias ES entre grupo control y experimental B durante la fase de mantenimiento.</p> <p>Los scores no tuvieron diferencia ES en ningún punto del tiempo entre brazo B y A La diferencia en la medición de calidad de vida que se observó en fase de QT no se observó durante mantenimiento.</p>
<p>Burger R. y col⁶ Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of BV in First-Line</p>	<p>Diseño descripto(Burger R. y col) Evaluación de los ptes con historia o desarrollo durante el estudio de factores de riesgo para EA GI definidos como Perforación, fístula, necrosis, o hemorragia igual o > a G2. 1.759 (94%) fueron evaluables , y 2,8% presentaron EA GI: 10 de 587 (1,7%,) control</p>	<p>Análisis univariado indica que el tto previo de enfermedad inflamatoria intestinal y resección de intestino en cirugía primaria fueron asociados con significancia estadística a EA GI Análisis multivariado : El odds relativo para EA GI fue 13,4 (IC95% 3,44 -52,3; $p = 0,001$) para EII ; 2,05 (IC95% 1,09 -3,88; $p = 0,026$) para</p>

⁶ Robert A. Burger, Mark F. Brady, Michael A. Bookman, Bradley J. Monk, Joan L. Walker, Howard D. Homesley, Jeffrey Fowler, Benjamin E. Greer, Matthew Boente, Gini F. Fleming, Peter C. Lim, Stephen C. Rubin, Noriyuki Katsumata, and Sharon X. Liang. Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of BV in First-Line Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 32:1210-1217. © 2014. PMID:24637999

<p>Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study <i>J Clin Oncol</i> 32:1210-1217. © 2014</p>	<p>20 de 587 (3,4%) experimental A 20 de 585 (3,4%) experimental B</p>	<p>resección grande de intestino en cirugía primaria; 1.95(IC95% 0,894 -4,25; p=0,093) para resección pequeña de intestino y 2.15 para la exposición a BV (IC95% 1,05 -4,40; p=0,036). 57 ptes (3,2%) presentaron EA GI En 50 ptes (2,8%) el evento ocurrió durante o luego del ciclo 2 El tipo más común de EA GI fue perforación reportado en 20 ptes (40%) seguido de hemorragia en 14 (28%) y fístula en 12 (24%). No se registraron eventos G 4 o 5 en el grupo control. Los eventos G 4 o 5 ocurrieron 6 (1%) en experimental A y 4 (0,7%) en experimental B 46 (92%) ocurrieron durante la fase de QT</p> <p>Modelo logístico multivariable con estimación de odds para EA GI asociado a BV ajustado por factores de riesgo para GI EA: Experimental A vs Control : 2,15 (IC95% 0,981 – 4,71) Experimental B vs control : 2,15 (IC95% 0,981 -4,70)</p> <p>Análisis multivariable : BV aumenta de manera independiente la incidencia de EA GI : 2,15 (IC95% 1,049 -4,40; p=0,032), similar a la estimación univariada (2,19)</p> <p>Excepto por la exposición a BV todos los factores de riesgo examinados fueron similarmente distribuidos en los grupos de estudio.</p>
--	--	--

RANDOMIZADOS FASE II- III		
<p>Burger R. y col⁷ Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of BV in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer</p> <p>Gynecol Oncol.2013 October ; 131(1): 21–26</p>	<p>Diseño descripto (Burger R. y col) Revisores ciegos al protocolo evaluaron según RECIST 1 SLP utilizando ITT El comité revisor independiente (CRI) fue implementado a dos años del reclutamiento de ptes. La recolección de imágenes fue retro y prospectiva La progresión bioquímica por CA-125 no fue considerada para el análisis a diferencia del análisis de SLP en la publicación original</p>	<p>HR para progresión: 0,623 (IC 95% 0,503–0,772; p<0,0001) vs. 0,624 (IC95% 0,520–0,749; p<0,0001) para investigador</p> <p>Mediana de SLP para CRI 19,1 y 13,1 vs. 18,2 y 12 m para investigador con experimental B vs control</p> <p>Hubo concordancia de 77% para PE y 73% para SLP entre investigadores y comité. La concordancia fue balanceada entre las 3 cohortes (73,9% control, 78,8% experimental A y 77,9% experimental B) La diferencia máxima para PE entre casos no concordantes fue de 12 semanas.</p>

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
<p>Perren T. y col⁸ A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer</p> <p>N engl j med 365;26 nejm.org december 29, 2011</p>	<p>N: 1528 Diseño: Abierto Fase 3 Randomización 1:1 Multicéntrico (Reino Unido, Alemania,Francia,Canada,Australia,Nueva Zelanda, Dinamarca,Finla</p>	<p>Primario: SLP (no incluye elevación CA-125 aislada) Secundario : SVG Seguridad Calidad de vida</p>	<p>Reclutamiento: Diciembre 2006 hasta Febrero 2009 Primer análisis:</p>	<p>Control : n:764 (696 , 753 para seguridad) carboplatino AUC 5 o 6 + paclitaxel 175 mg /m2 c/3 semanas</p>	<p>Sobre población con intención de tto Mediana SLP (1ª fecha): Control 17,3 m Experimental 19 m HR 0,81 (IC 95% 0,70 – 0,94; p = 0,004) Hazard no proporcionales Debido a esto realizan medición de SLP con valores de medias restringidas a los 36 m de randomización: Control 20,3 m</p>

⁷ R. A. Burger, Mark F. Brady, Joon Rhee, Mika A. Sovak, George Kong, Hoa P. Nguyen, Michael A. Bookman. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of BV in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol. 2013 October ; 131(1): 21–26 Robert .PMID:23906656

⁸ Timothy J. Perren, M.D., Ann Marie Swart, M.D., Jacobus Pfisterer, M.D., Jonathan A. Ledermann, M.D., Eric Pujade-Lauraine, M.D., Gunnar Kristensen, M.D., Mark S. Carey, M.D., Philip Beale, M.D., Andrés Cervantes, M.D., Christian Kurzeder, M.D., Andreas du Bois, M.D., Jalid Sehoul, M.D., Rainer Kimmig, M.D., Anne Stähle, M.D., Fiona Collinson, M.D., Sharadah Essapen, M.D., Charlie Gourley, M.D., Alain Lortholary, M.D., Frédéric Selle, M.D., Mansoor R. Mirza, M.D., Arto Leminien, M.D., Marie Plante, M.D., Dan Stark, M.D., Wendi Qian, Ph.D., Mahesh K.B. Parmar, Ph.D., and Amit M. Oza, M.D., for the ICON7 Investigators*. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. n engl j med 365;26 nejm.org december 29, 2011.PMID:22204725

Cáncer de Ovario

	<p>ndia, Noruega, Suecia y España)</p> <p>Inclusión: Carcinoma epitelial de ovario , trompa de Falopio o primario peritoneal estadio FIGO I a II A de alto riesgo(histología de células claras o grado 3), estadio FIGO IIB a IV ECOG 0 a 2 Enfermedad temprana de alto riesgo fue restringida al 10% de población de estudio</p> <p>Estratificación: Grupo GCIG Estadio FIGO Enfermedad residual (estadio I a III ≤ 1 cm o >1 cm y estadio III inoperable o IV) Cirugía del intervalo planeada Inicio de QT (≤ 4 semanas o >4 semanas)</p> <p>Edad media: 57 años. 94% ECOG 0 90% carcinoma de ovario epitelial</p>		<p>28 de Febrero de 2010</p> <p>Mediana de seguimiento: 19,4 m</p> <p>Segundo análisis de SLP y SVG : 30 de Noviembre 2010</p> <p>Mediana de seguimiento : 28 m</p>	<p>por 6 ciclos</p> <p>Experimental: n:764 (719,745 para seguridad)</p> <p>carboplatino AUC 5 o 6 + paclitaxel 175 mg /m² c/3 semanas por 6 ciclos +bv 7.5 mg /kg (iniciado ciclo 2 si cirugía primaria previa a 4 semanas de inicio QT)</p> <p>concurrente y continuo por 12 Ciclos adicionales o progresión de enfermedad</p>	<p>Experimental 21,8 m Diferencia de 1,5 m (IC 95% 0,1 - 2,9) El efecto de BV cambia en el tiempo siendo máximo a los 12 meses con una mejoría en ese tiempo de 15,1% (IC95% 10,7 - 19,5) SLP subgrupo de pacientes de alto riesgo de progresión: Control 10,5 m Experimental 15.9 m HR 0,68 (IC 95% 0,55 - 0,85; p<0,001) valores de medias restringidas a 36 meses de randomización : Control 13,1 m Experimental 16,5 m Tendencia de mayor beneficio de BV en ptes con peor ECOG (p= 0,02 para interacción) Seguridad: 5 muertes relacionadas al tto y/o enfermedad 1 en grupo control: isquemia en SNC 4 en grupo experimental : 1 perforación gastrointestinal 1 hemorragia intracerebral 1 perforación intestinal recurrente 1 sepsis + neutropenia</p> <p>EA > G₃ 56% grupo control 66% grupo experimental BV impresiona estar asociado a aumento de sangrado mucocutáneo G₁, hipertensión mayor o igual G₂ (18% vs. 2% grupo control), eventos tromboembólicos mayor o igual a G₃ (7% vs. 3% grupo control)</p> <p>Mediana SLP (2° fecha) : Control 17,4 m</p>
--	--	--	---	---	---

	<p>9% enfermedad temprana de alto riesgo 30% alto riesgo de progresión definida como: Estadio IV quirúrgicos Estadio III no resecables Estadios III con citoreduccion > a 1 cm</p> <p>21% Estadio FIGO III A o B, 70% Estadio FIGO IIIC o IV 69% Subtipo seroso 26% con > 1 cm de enfermedad residual</p>			<p>Experimental 19,8 m HR: 0,87 (IC95% 0,77 – 0,99; p = 0,04) Valores de medias restringidas a 42 m de la randomización : Grupo control 22,4 m Grupo experimental 24,1 m Subgrupo de alto riesgo de progresión: Control 10,5 m Experimental 16,0 m HR: 0,73 (IC95% 0,60 – 0,93; p= 0,002). Valores de medias restringidas a los 42 m de randomización : Control 14,5 m Experimental 18,1 m</p> <p>En la segunda fecha de análisis también hay evidencia de hazards no proporcionales (p = 0,001) para SLP</p> <p>El test de interacción sugiere que el tamaño del efecto difiere para la población de alto riesgo con respecto a la población global (p = 0,06) Pacientes de alto riesgo de progresión: N: 465 N control: 234 N experimental : 231</p> <p>SVG actualización No hay evidencia de hazards no proporcional HR para muerte: 0,85 (IC95% 0,69 -1,04; p= 0,11).</p> <p>Subgrupo de alto riesgo de progresión: Mediana de SVG: Control 28,8 m Experimental 36,6 m HR: 0,64 (IC95% 0,48-0,85; p =</p>
--	---	--	--	---

				0,002)	El test de interacción sugiere que el tamaño del efecto difiere para la población de alto riesgo con respecto a la población global (p=0,011)
Stark D. y col ⁹ 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 Lancet Oncol2013; 14: 236–43	Diseño descripto (Perren T y col) Punto final: Análisis de calidad de vida (CV) global según cuestionario EORTC QLQ–OV28 (módulo ovario) y EORTC QLQ–C30 en la semana 54 analizado por ANOVA ajustado por score basal sobre población con intención de tratar. A la semana 54: 66% grupo experimental y 51% grupo control realizaron cuestionarios Realizan análisis de sensibilidad para valorar efecto de datos perdidos Registro por parte del investigador de motivo de dato perdido Datos recolectados por paciente antes de administración de tto o consulta médica No se recolectaron datos luego de la progresión de enfermedad 90% de ambos grupos aportaron datos en la recolección basal. En la semana 54 ,51% de grupo control Y 66% de grupo experimental registraron datos con un disbalance entre los 2 grupos: 33% de grupo control y 19% de grupo			Resultado: El promedio global de score de CV a la semana 54 fue mayor en grupo control que en grupo experimental 76,1 % vs 69,7 % con una Diferencia de 6,4 puntos (IC95% 3,7–9,0; p<0,0001) clínicamente pequeña pero ES por ANOVA. En la fase de mantenimiento con BV no notaron diferencias entre grupos con respecto a fatiga o funcionamiento social. BV fue asociado a un detrimento de rol, preocupaciones financieras, actitudes sobre tto o enfermedad, síntomas hormonales y “rash” con diferencia clínicamente pequeña pero ES (p<0,01)	

⁹ Dan Stark, Matthew Nankivell, Eric Pujade-Lauraine, Gunnar Kristensen, Lorraine Elit, Martin Stockler, Felix Hilpert, Andrés Cervantes, Julia Brown, Anne Lanceley, Galina Velikova, Eduardo Sabate, Jacobus Pfi sterer, Mark S Carey, Philip Beale, Wendi Qian, Ann Marie Swart, Amit Oza, Tim Perren. 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. Lancet Oncol2013; 14: 236–43 Published OnlineJanuary 18, 2014.PMID:23333117

	<p>experimental habían progresado por lo que no hay registro de datos</p> <p>Datos perdidos: 16% grupo control 15% grupo experimental</p>	
<p>Oza A. M. y col ¹⁰ Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial Lancet Oncol 2015; 16: 928–36</p>	<p>Diseño descrito (Perren T y col) Reporte final de SVG El grupo de alto riesgo de progresión fue definido en el análisis anterior para permitir una comparación con la población del estudio GOG 0218 pero modificado para esta publicación y definido prospectivamente para el análisis estadístico reportado en este artículo :</p> <p>Todos los estadios IV Estadios III no quirúrgicos Estadios III con citoreduccion > a 1 cm</p> <p>Mediana de seguimiento :48,9 m (IQR 26,6–56,2) Fecha de finalización de seguimiento : 31 de marzo 2013 Mediana de seguimiento control :48,6 m (IQR 24,3–56,0) Mediana de seguimiento experimental : 48,8 m (IQR 28,2–56,4) Menor duración de seguimiento para pacientes de alto riesgo: Control :29,0 m (14,1–50,7) Experimental : 38,9 m (21,1–52,5)</p>	<p>No se demostró diferencia ES para SVG (log-rank test p=0,85) Mediana SVG: Control 58,6 m Experimental : 58 m El Hazard no fue proporcional para esta medición valores de medias restringidas: Control 44,6 m (IC95% 43,2–45,9) Experimental 45,5 m (IC95% 44,2–46,7)</p> <p>No se demostró diferencia ES para SLP (p=0,25) Mediana de SLP: Control : 17,5 m Experimental : 19,9 m El Hazard no fue proporcional para esta medición Valores de medias restringidas: Control:27,7 (IC95% 26,1-29,2) Experimental:29,2 (IC95% 27,7-30,7)</p> <p>Análisis exploratorio de SVG en ptes de alto riesgo (n= 502) La evidencia sugiere mayor SVG en los que recibieron BV (p=0,03) El Hazard no fue proporcional para esta medición Mediana de SVG: Control 30,2 m</p>

¹⁰ Amit M Oza, Adrian D Cook, Jacobus Pfi sterer, Andrew Embleton, Jonathan A Ledermann, Eric Pujade-Lauraine, Gunnar Kristensen, Mark S Carey, Philip Beale, Andrés Cervantes, Tjoung-Won Park-Simon, Gordon Rustin, Florence Joly, Mansoor R Mirza, Marie Plante, Michael Quinn, Andrés Poveda, Gordon C Jayson, Dan Stark, Ann Marie Swart, Laura Farrelly, Richard Kaplan, Mahesh K B Parmar, Timothy J Perren, for the ICON7 trial investigators*Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015; 16: 928–36. PMID:26115797

		<p>Experimental 39,7 m Valores de medias restringidas: Control (n=254) 34,5 m (IC95% 32,0–37,0) Experimental (n=248) 39,3 m (IC95% 37,0–41,7) Análisis exploratorio de SLP en ptes de alto riesgo : Persiste un beneficio ES (p=0,001) El Hazard no fue proporcional para esta medición Valores de medias restringidas : Control 15,9 m (IC95% 14,1 –17,7) Experimental 20 m (IC95% 18,1 –21,8)</p> <p>Análisis exploratorio de SVG en ptes de no alto riesgo: valores de medias restringidas No hubo beneficio ES (p=0,20) Control 49,7 m (IC95% 48,3–51,1) Experimental 48,4 m (IC95% 47,0–49,9)</p> <p>Reporte de CV a las 76 semanas: LA CV global no fue diferente entre grupos de tto (p=0,43)</p> <p>Seguridad: Con respecto a la publicación previa 1 evento grado 3 (fístula gastrointestinal) ,3 eventos grado 2 relacionados al tto en grupo experimental (falla cardíaca, sarcoidosis y fractura de pie) 1 evento grado 1 relacionado al tto en el grupo control.</p>
--	--	--

REVISIONES METANALISIS REVISIONES METANALISIS

Referencia	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
------------	---	--------	------------	------

<p>Ye Q. y col¹¹ Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials Arch Gynecol Obstet (2013) 288:655–666</p>	<p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen claramente como limitaron su revisión por tipo de publicación. Se listan los estudios incluidos Se proporcionan las características de los estudios incluidos La calidad científica de los estudios incluidos está evaluada y documentada La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente Se utilizan</p>	<p>Meta análisis de datos agregados de 4 estudios fase 3 randomizados que comparan QT vs QT+BV en cáncer de ovario 4.246 pacientes para TRO y SLP 3885 pacientes para SVG (3 trabajos) La ocultación de la asignación no es clara en ninguno de los trabajos Evalúa sesgo de publicación por testeo de Egger y testeo de Begg Análisis por efecto aleatorio debido a heterogeneidad entre estudios El estudio AURELIA al momento de la publicando solo se disponía de su resumen</p>	<p>TRO: OR :2,165 (IC95 % 1,511–3,103) por efecto aleatorio Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV SLP Heterogeneidad entre estudios (I₂ =92,1 %;p=0,000) HR : 0,691 (IC95 % 0,517–0,865) por efecto aleatorio Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV Análisis realizado en subgrupo de pacientes : Terapia de primera línea: HR 0,828, (IC95 % 0,710–0,946) (i₂=71%;p=0,032) Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV Recurrencia: HR 0,482 (IC95 % 0,405–0,559) (i₂=0%;p=0,96) Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV SVG: Sin heterogeneidad significativa (I₂ =0,0 %,p=0,553) HR 0,934 (IC95 % 0,826–1,041) modelo de efecto fijo No diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV Análisis realizado en subgrupo de pacientes: No diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV</p>	<p>Alta calidad</p>
---	--	---	--	---------------------

¹¹ Qing Ye, Hong-Lin Chen. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. Arch Gynecol Obstet (2013) 288:655–666 .PMID:23543268

	<p>métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales</p> <p>Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación</p> <p>Los conflictos de intereses fueron declarados</p>		<p>en ninguno de ambos grupos</p> <p>Terapia de primera línea: HR 0,916 (IC95 % 0,799–1,033) ($I^2=0\%$; $p=0,46$)</p> <p>Recurrencia: HR 1,027 (IC95 % 0,757–1,296)</p> <p>SAE: Pacientes que recibieron BV tuvieron: 2,743 veces mayor riesgo de eventos GI grado 2 (IC95 % 1,580–4,763; $p=0,001$), 4,630 veces mayor riesgo de HTA grado 2 (IC95 % 3,737–5,737; $p=0,001$), 4,872 veces mayor riesgo de proteinuria grado 3 (IC95 % 2,617–9,069; $p=0,001$), 1.994 veces mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar (IC95 % 1,210–3,286; $p=0,007$)</p>	
<p>Zhou M y col¹²</p> <p>Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis</p> <p>Plosone</p> <p>December 2013 Volume 8 Issue 12 e81858</p>	<p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.</p> <p>Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos</p> <p>Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.</p> <p>Los autores describen claramente como limitaron su revisión por</p>	<p>Meta análisis de datos agregados de 4 estudios fase 3 randomizados que compararan QT vs QT+BV en cáncer de ovario</p> <p>3.621 pacientes</p> <p>1.808 recibieron BV +QT</p> <p>1.813 recibieron QT</p> <p>Del estudio GOG-0218 solamente tuvieron en cuenta rama BV con mantenimiento, excluyendo la que recibe placebo para reducir</p>	<p>SLP :</p> <p>Terapia de primera línea: n:2776</p> <p>Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV HR 0,82 (IC95% 0,75 -0,9; $p=0,000$) modelo de efecto fijo ($I^2=45,9\%$),)</p> <p>Recurrente: n:845 pacientes</p> <p>Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV HR: 0.48 (IC95% 0.41 – 0,57; $p=0,000$) modelo efecto fijo ($I^2=0,0\%$)</p> <p>SVG: Terapia de primera línea: n:2776 pacientes</p>	Alta calidad

¹² Mingyi Zhou Ping Yu, Xiujuan Qu Yunpeng Liu, Jingdong Zhang. Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. December 2013 | Volume 8 | Issue 12 | e81858 plosone.PMID:24324725

Cáncer de Ovario

	<p>tipo de publicación. Se listan los estudios incluidos Se proporcionan las características de los estudios incluidos La calidad científica de los estudios incluidos está evaluada y documentada La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales No Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación debido al número de trabajos seleccionados Los conflictos de intereses fueron declarados</p>	<p>heterogeneidad Limitación: Escaso número de trabajos por lo que no se puede aplicar Begg's y Egger's tests para valorar sesgo de publicación y tampoco análisis de sensibilidad</p>	<p>Diferencia ES en la comparación de QT vs QT+BV HR: 0.87 (IC95% 0,77-0,99; p = 0,026) modelo efecto fijo (I² = 0.0%, P = 0,731)</p> <p>Recurrente: No realizan HR Ausencia de datos de SVG del estudio AURELIA</p> <p>Seguridad: La adición de BV fue asociado a mayor riesgo de - sangrado no SNC RR 3,63 (IC95% 1,81 – 7,29; p = 0,000) - HTA grado ≥ 2 RR 4,90 (IC95% 3,83 – 6,25; p = 0,000), - Tromboembolismo arterial RR 2,29; (IC95% 1,33 -3,94; p = 0,003) - Perforación GI RR 2,90 (IC95% 1,44 – 5,82; p = 0,003) - Proteinuria grado ≥3 RR 6,63 (IC95% 3,17 – 13,88; p = 0,000)</p>	
--	---	--	--	--

<p>Li J. y col¹³ Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Clin Transl Oncol (2015) 17:673–683</p>	<p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen claramente como limitaron su revisión por tipo de publicación. Se listan los estudios incluidos. Se proporcionan las características de los estudios incluidos La calidad científica de los estudios incluidos está evaluada y documentada La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente</p>	<p>Meta análisis de datos agregados de 4 trabajos fase 3 randomizados que comparan QT vs QT+BV en cáncer de ovario 4246 pacientes, enrolan 3621 Del estudio GOG-0218 solamente tuvieron en cuenta rama BV con mantenimiento, excluyendo la que recibe placebo. La ocultación de la asignación no es clara en ninguno de los trabajos</p>	<p>SLP Terapia de primera línea: HR 0,82 (IC95 % 0,75–0,89;p<0,000) (i2=47%) modelo de efecto fijo Pacientes con alto riesgo de progresión (Estadio FIGO III con enfermedad residual de > a 1 cm o estadio IV) mostraron mayor tamaño del efecto (HR 0,68; IC95 % 0,55–0,84;p<0,0000) (i2=31%); en primera línea Segunda línea: HR 0,48 (IC95% 0,41–0,57; p<0,000) (i2=0%) modelo de efecto fijo SVG: Terapia primera línea: HR 0,86;(IC95 % 0,75–0,99;p=0,03)(i=0%); modelo fijo Pacientes con alto riesgo de progresión (Estadio FIGO III con enfermedad residual de > a 1 cm o estadio IV) primera línea : HR 0,82 (IC95% 0,71-0,94; p=0,006)(i2=73%;Modelo fijo) Recurrente: HR 0,93 (IC95% 0,78–1,12;p=0,45) (i=4%) modelo fijo Seguridad: El EA más frecuente asociado a BV fueron HTA y proteinuria - HTA grado 3 19,3 % (OR 16,1 ; IC95 %9,88–26,25) -Proteinuria grado 3 2,19 % (OR 5,14; IC95 % 2,34–11,27) -Perforation GI grado 2 1,83% (OR2,94; IC95 % 1,45–5,95)</p>	<p>Alta calidad</p>
---	---	--	---	---------------------

¹³ J. Li, L. Zhou, X. Chen, Y. Ba. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J. Li, L. Zhou, X. Chen, Y. Ba. Clin Transl Oncol (2015) 17:673–683. PMID:25990506

Cáncer de Ovario

	Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales Los conflictos de intereses fueron declarados		Trombembolismo arterial, alteración de la cicatrización y sangrado fueron más frecuentes en pacientes que recibieron BV	
Li X. y col ¹⁴ Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials Curr Med Res Opin. 2016 Mar;32(3):555-62	El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen claramente como limitaron su revisión por tipo de publicación. Se listan los estudios incluidos. Se proporcionan las características de los estudios incluidos La calidad científica de los	Metanálisis de datos agregados de 12 estudios que contienen como comparador a QT antiangiogénicos en cáncer de ovario 4 trabajos fase 3 randomizados que incluyen BV vs QT+BV en cáncer de ovario	SLP: HR 0,61 (IC95% 0,48- 0,79; p<0,001) (i2=87,6%;p=0,000) para QT+ BV sobre QT Modelo efecto aleatorio SVG: HR 0,90 (IC95% 0,80 – 1,01;p=0,079) (i2=0%;p=0,666) para QT+ BV sobre QT Modelo efecto aleatorio	Alta calidad

¹⁴ Xuyuan Li, Sujuan Zhu, Chaoqun Hong & Haoquan Cai . Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin_ 2016 Mar;32(3):555-62. PMID:26652645

Cáncer de Ovario

	<p>estudios incluidos está evaluada y documentada La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. Los conflictos de intereses fueron declarados.</p>			
--	--	--	--	--

Cáncer de Ovario

EVALUACION DE TECNOLOGIAS / GPC/ Estudios de costo efectividad	
Referencia	Conclusión
<p>Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer NICE Technology appraisal guidance 284 Published: 22 May 2013¹⁵</p>	<p>Evalúa el agregado de BV 15 mg/kg en terapia de primera línea para cáncer de ovario metastásico por ser la dosis aprobada por la agencia regulatoria No recomienda BV en combinación con carboplatino +paclitaxel en pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario , trompa de Falopio o primario peritoneal FIGO IIIB, IIIC y IV Evalúa el estudio GOGO218</p> <p>El fabricante no considera el metaanálisis del ICON 7 y GOG 0218 apropiado por usar diferentes dosis y duración de BV en poblaciones distintas</p> <p>El fabricante realiza análisis CE del agregado de BV en este grupo de pacientes A través de modelo de Markov con horizonte de tiempo de 3 años ,con datos del estudio GOG-0218 calculan (ICER) de £144,066 per QALY El agregado de BV no resulta CE</p> <p>El fabricante refiere que una actualización de datos censurados para CA-125 no está disponible La dirección de la evidencia es consistente ,el tamaño del efecto varia con los diferentes análisis en el tiempo</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁶ 07 September 2012</p>	<p>Evalúan BV + carboplatino + paclitaxel como 1° línea para tratamiento de cáncer de ovario [FIGO] IIIB, IIIC y IV BV en combinación con carboplatino+ paclitaxel aumenta la SLP en pacientes con cáncer de ovario avanzado El análisis económico aportado por la compañía fue realizado sobre una dosis no aprobada por la agencia regulatoria La justificación del costo en relación al beneficio por parte del fabricante no fue suficiente para ganar aceptación de SMC</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁷ 05 December 2014</p>	<p>Nueva valoración como terapia de fin de vida/droga huérfana Evalúan BV + carboplatino y paclitaxel como 1° línea para tratamiento de cáncer de ovario [FIGO] IIIB, IIIC y IV Conclusión : La adición de BV a QT prolonga la SLP La adición de BV a QT prolonga SVG en estadio III y enfermedad residual luego de citoreducción o IV (análisis de subgrupo) La justificación del fabricante sobre el costo del tratamiento en relación al beneficio no fue suficiente para ganar aceptación de SMC Esta evaluación toma en cuenta el compromiso de paciente y medico (PACE)</p>
<p>Pan Canadian oncology drug review final recommendation¹⁸ 4 de junio 2015</p>	<p>Valoración solicitada por el fabricante para autorizar financiación: BV en combinación con carboplatino - paclitaxel en primera línea de tratamiento para cáncer de ovario estadio IV, estadio III no resecable, estadio III con cirugía subóptima (>1 cm). Realiza recomendación condicional a CE de nivel aceptable a dosis de BV 7,5 mg/kg cada 21 días desde 2° ciclo de QT hasta 12° ciclo de mantenimiento No recomienda el uso de BV en neoadyuvancia Independientemente de la limitación del análisis de subgrupo del ICON 7 al comité le parece clínicamente relevante.</p>
<p>CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO - ESTADIOS AVANZADOS – Y TUMORES NO EPITELIALES DE OVARIO¹⁹ Junio de 2014</p>	<p>Primera línea En Argentina ANMAT para la 1ra línea autoriza el empleo de BV en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento seguido de uso constante de BV en monoterapia hasta la progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses. La dosis recomendable es 15 mg/Kg de peso corporal una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.</p>

¹⁵ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>

¹⁶ Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf

¹⁷ Disponible en:

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1063_15_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin

¹⁸ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bevacizumab_avastin_oc-fn_rec.pdf

¹⁹ Disponible en : <http://www.sar.org.ar/web/docs/publica/ovario.pdf>

Cáncer de Ovario

<p>Guía SIGN 2013: Management of epithelial ovarian cancer A national clinical guideline²⁰</p>	<p>BV a la dosis aprobada por la agencia regulatoria de 15mg/kg asociada a carboplatino +paclitaxel no es aceptada para el uso en SMC. La dosis de 7,5 mg/kg no está autorizada. No se ha demostrado CE de la asociación de BV con carboplatino + paclitaxel Califica a los trabajos (GOG0218/ICON7) : 1 ++(meta-análisis de alta calidad , revisiones sistemáticas de ECA o ECAS de bajo riesgo de sesgo).No realiza recomendación. No realiza recomendaciones sobre recurrencia y antiangiogénicos</p>
<p>First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer²¹ June 2014 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DEVELOPED BY CANCER AUSTRALIA</p>	<p>Basado en los datos de ICON 7 , BV puede ser considerado para el tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de ovario estadio IV o estadio III con enfermedad residual > a 1 cm Nivel de evidencia II (el diseño más apropiado para responder cada tipo de pregunta de clínica) para el estudio GOG 0218 y ICON 7 El nivel de evidencia está asignado sobre NHMRC</p>
<p>Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013²²</p>	<p>Primera línea: La adición de BV está recomendada para pacientes con cáncer de ovario avanzado y características de mal pronóstico (estadio IV o citoreducción subóptima definido como el estudio ICON 7 (I,B) con una duración de tratamiento de un año I: evidencia de al menos un ECA de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta-análisis de ECA sin heterogeneidad A: Evidencia fuerte de eficacia con beneficio clínico sustancial. Recomendación fuerte B: evidencia fuerte o moderado para eficacia pero beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.</p>
<p>Barnett J.C. y col²³ Cost Effectiveness of Alternative Strategies for Incorporating Bevacizumab Into the Primary Treatment of Ovarian Cancer Cancer October 15, 2013</p>	<p>Modela sobre datos de ICON7 Los datos no fueron coleccionados prospectivamente Objetivo: La costo efectividad (CE) de BV en la terapia de primera línea de carcinoma ovario con doblete de platino +BV continuado con BV mantenimiento comparado con quimioterapia para pacientes con estadios FIGO temprano de alto riesgo , estadio 3 con citoreducción subóptima y IV Método: Modelo de Markov tiempo horizonte 3 años asociado a test de Montecarlo Resultado: BV no es CE para el grupo de pacientes estudiado para el ICER calculado en esa región. En el subgrupo de alto riesgo de progresión el uso de BV registró un ICER de \$168,000 per (QALY) comparado con QT</p>
<p>Poonawalla I. B. y col²⁴ Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review</p>	<p>Revisión sistemática de evaluaciones económicas de aceptable calidad por SIGN Realizan búsqueda desde 1996 hasta 2014 Los estudios hallados toman la valoración desde varias perspectivas en diferentes países y diferentes pagadores, por lo que no realizan comparaciones directas 28 estudios fueron incluidos Encuentran variaciones en el tipo de costos, la fuente de costos para estimar los resultados Resultado: La administración de cisplatino +paclitaxel fue la alternativa más CE(ICER*US\$17,000–US\$27,000 por año de vida Ganado).El agregado de BV no fue CE con un ICER >US\$200,000 por QALY</p>

²⁰ Disponible en :<http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/135/index.html>

²¹ Disponible en: https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/first-line_chemotherapy_for_the_treatment_of_women_with_epithelial_ovarian_cancer.pdf

²² Disponible en : http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi24.full.pdf

²³ Jason C. Barnett ,Angeles Alvarez Secord, David E. Cohn, Charles A. Leath III, Evan R. Myers, Laura J. Havrilesky, Cost Effectiveness of Alternative Strategies for Incorporating Bevacizumab Into the Primary Treatment of Ovarian Cancer. Cancer October 15, 2013. PMID:23921967

²⁴ Poonawalla IB, Parikh RC, Du XL, VonVille HM, Lairson DR. Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2015 Nov;33(11):1155-85. doi: 10.1007/s40273-015-0304-9. PMID: 26072142

Pharmaco Economics (2015)	
Cohn D.E. y col ²⁵ At What Cost Does a Potential Survival Advantage of Bevacizumab Make Sense for the Primary J Clin Oncol. 2011	Análisis de CE de los 3 brazos de GOG 0218 Perspectiva: pagador Utilizan Medicare para evaluar costos No tiene en cuenta costos indirectos El modelo evalúa 600 pacientes en cada estrategia Modelo de simulación simplificado Resultado: La adición de BV a QT en primera línea no es CE Limitación: Los datos de GOG0218 estaban disponibles a modo de resumen al tiempo de la publicación. ICER \$479,712 por PF-LYS para carboplatino+paclitaxel+BV seguido de placebo como mantenimiento. ICER de \$401,088 por PF-LYS para carboplatino+paclitaxel+BV seguido de BV como mantenimiento.
Chan J.K. y col ²⁶ Bevacizumab in Treatment of High-Risk Ovarian Cancer A Cost-Effectiveness Analysis The Oncologist 2014	Análisis de CE de pacientes de alto riesgo de progresión a través de un modelo de Markov sobre ICON 7 Perspectiva: sistema de salud No incluye costos indirectos Con un límite de 200.000 para CE y un resultado para este grupo de ICER de BV \$167,771 per LYS el agregado de BV no resulta CE

CONCLUSIONES:

El estudio multicéntrico fase 3, doble ciego controlado por placebo (GOG 0218), randomizó 1873 pacientes en relación 1:1:1 con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal estadio FIGO III con citoreducción subóptima y estadio IV a recibir : carboplatino AUC por 6 asociado a paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos con placebo desde el ciclo 2 hasta el ciclo número 22 o el mismo régimen de quimioterapia asociado a BV 15 mg/kg desde ciclo 2 hasta 6 y luego placebo hasta el ciclo 22 o el mismo doblete de platino asociado a BV 15 mg/kg desde el segundo ciclo hasta el ciclo 22.

Si bien inicialmente se presentó la SVG como punto final primario luego fue modificado a SLP. Para determinar la progresión fue tenido en cuenta también la elevación del CA-125. La progresión de enfermedad fue determinada sólo de manera retrospectiva por un comité revisor independiente. Si bien el análisis coincide sobre la población tratada, la publicación no es taxativa en este punto. Al momento de la progresión se pierde el ciego del estudio.

Este ECA fue positivo con significancia estadística para SLP para la comparación entre el grupo que recibió placebo desde el ciclo 2 al 22 con respecto al grupo que recibió BV en esos ciclos, sin impacto en la SVG. Las curvas de SLP pierden su distancia alrededor de los 24 meses.

²⁵ Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM Jr. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1247-51. doi: 10.1200/JCO.2010.32.1075. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383297

²⁶ Chan JK, Herzog TJ, Hu L, Monk BJ, Kiet T, Blansit K, Kapp DS, Yu X. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer--a cost-effectiveness analysis. Oncologist. 2014 May;19(5):523-7. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0322. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24721817

En cuanto a la seguridad, el tratamiento fue discontinuado por efectos adversos (EA) con mayor frecuencia en el grupo que recibió BV desde el ciclo 2 al 22 (17%). El 76% de los EA que requirieron discontinuación fueron en la fase de quimioterapia. Se registraron EA fatales en 2,3% del brazo que recibió BV desde ciclo 2 a 22 vs 1 % en la rama control. Hipertensión, proteinuria y dolor fueron reportados con más frecuencia durante la fase extendida en los pacientes de rama experimental que recibieron BV hasta ciclo 22.

Dentro de las publicaciones derivadas de este trabajo hay una valoración retrospectiva del comité revisor independiente con alta concordancia entre estos y los resultados determinados por el grupo de investigadores de la publicación original, también el estudio de factores pronósticos de potenciales complicaciones tóxicas. Ambos reportes son sólo descriptivos.

El estudio abierto, fase 3, multicéntrico, ICON 7 reclutó 1528 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, trompas de Falopio o primario peritoneal estadio FIGO I y II con alto riesgo o estadio FIGO III y IV a recibir, con una randomización 1 a 1 carboplatino AUC 5 ó 6 asociado a paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos o el mismo esquema asociado a BV 7,5 mg/kg desde el ciclo 2 hasta el 12.

La publicación original define un subgrupo, no estratificado, de pacientes con alto riesgo de progresión definido como: estadio IV, estadio III irresecables o con citoreducción subóptima.

Los hazard ratio no son proporcionales en el tiempo por lo que de manera complementaria informan los resultados como valores de medias de restricción.

El objetivo final fue SLP, con una mediana de seguimiento de 18 meses para la primera fecha de análisis, con diferencia ES para el agregado de BV a la primera línea de quimioterapia. Las curvas para este punto final se unen luego de 24 meses.

La SVG en la población global del estudio no fue diferente entre ambos grupos, sin embargo realizan una valoración exploratoria en el subgrupo de alto riesgo de progresión pre planificado pero no estratificado a la randomización, donde el punto final secundario fue positivo para la rama que recibió BV.

En cuanto a la seguridad se registró una muerte en grupo control y 4 muertes en el experimental. Los EA mayores a grado 3 tuvieron una frecuencia de 56% en el grupo control y de 66% en grupo experimental. Hubo mayor frecuencia de hipertensión mayor o igual a grado 2 y eventos tromboembólicos grado mayor o igual grado 3 en el grupo experimental.

Un artículo que evalúa la calidad de vida (CV) de los pacientes de este estudio fue publicado en 2013. El promedio global de score de CV en la semana 54 fue mayor en el grupo control que en el grupo experimental (76,1 % vs 69,7 %) con una diferencia de 6,4 puntos (IC95% 3,7–9,0; p<0,0001) clínicamente pequeña pero ES por ANOVA. BV fue asociado a un detrimento de rol, preocupaciones financieras, actitudes sobre tratamiento o enfermedad, síntomas hormonales y "rash" con diferencia clínicamente pequeña pero ES (p<0,01).

En el año 2015 se publicaron los datos de SVG final del ICON 7 sin presentar diferencias para este objetivo entre ambas ramas. Con respecto a la SLP con mayor seguimiento (mediana de seguimiento: 48,9 m; IQR 26,6–56,2) ya no se reporta beneficio del agregado de BV a quimioterapia.

Con respecto al subgrupo de alto riesgo de progresión en la publicación del año 2015 modifican la definición, agregando 37 pacientes más que en el reporte anterior. Existe una menor duración de seguimiento para pacientes de este subgrupo y es menor en los que no recibieron BV. En el análisis exploratorio la SVG fue positiva con un valor de p igual a 0,03. Si bien la diferencia entre medianas fue de 9 meses, el hazard ratio no fue proporcional. Al realizar los valores medios de restricción la diferencia entre ambas intervenciones fue de casi 5 meses. Para la SLP persiste un beneficio con el agregado de BV de 4 meses aproximadamente.

Se hallaron en la revisión metanálisis (MA) de adecuada calidad. Todos ellos son de datos agregados y anteriores a la publicación final del ICON 7. Hay que tener en cuenta como limitación que el hazard ratio en el estudio ICON 7 no fue proporcional para los puntos finales.

Ye Q. y colaboradores incluyen 4 estudios. Realizan el MA del estudio ICON 7 y GOG 0218, sin excluir ninguna de sus ramas, con heterogeneidad estadísticamente significativa. A través de modelo de efecto aleatorio arrojan un resultado positivo para la intervención de BV en SLP y sin diferencia ES en SVG.

Zhou M y colaboradores en 2013 realizan un MA que incluye 4 estudios con BV en cáncer de ovario. Del estudio GOG 0218 excluyen la rama que utiliza BV del ciclo 2 a 6 solamente. Tiene un resultado ES para SLP y SVG con homogeneidad estadística. El hazard para SVG tiene un límite superior del intervalo de confianza de 0,99 con un valor de p igual a 0,026. Con respecto a la seguridad no se hallaron diferencias con otras publicaciones de eventos nuevos asociados a BV.

Li J. y colaboradores en 2015 publican un ma de ICON 7 y GOG 0218, excluyendo la rama de este último que realiza BV solamente asociado a QT del ciclo 2 a 6. Obtiene resultado ES para SLP y SVG con homogeneidad estadística. El HR para SVG fue de 0,86 (IC95 % 0,75–0,99; $p=0,03$) con un límite superior del intervalo de confianza cercano al uno. Realizan el análisis de SVG entre los pacientes definidos como alto riesgo de progresión del ICON 7, si bien fue positivo estadísticamente, fue determinado por un modelo no apropiado (efecto fijo) para datos con heterogeneidad estadística significativa entre estudios. Con respecto a la seguridad los EA asociados a BV ya conocidos fueron más frecuentes en el grupo que recibió la droga que en QT sola.

Otro MA fue el publicado por Li X. y colaboradores en 2016. De los 12 trabajos seleccionados se incluyen 4 con BV y 2 de estos en primera línea de tratamiento sin embargo los analiza en conjunto con los trabajos que utilizan esta droga en cáncer de ovario recaído.

Se hallaron 4 estudios de costo efectividad hechos desde distintas perspectivas así como modelos y pertenecientes a diferentes sistemas de salud. Ninguno encontró costo efectividad en el agregado de BV en la primera línea de tratamiento.

El instituto nacional de la excelencia del cuidado (NICE) publica en el año 2013 un análisis de evidencia basada en el estudio GOG 0218 por utilizar éste ECA la dosis aprobada en Inglaterra de BV. Concluyendo no realizar la recomendación del uso de BV asociado a carboplatino, paclitaxel en la primera línea de tratamiento de cáncer de ovario.

El consorcio de medicina escocesa (SMC) concluye que la justificación del fabricante sobre el costo del tratamiento en relación al beneficio no fue suficiente para ganar su aceptación. Esta evaluación toma en cuenta el compromiso de paciente y medico (PACE).

El grupo canadiense de revisiones de drogas oncológicas en junio del 2015 realizan una recomendación condicional de BV siempre basado en el acuerdo confidencial del costo entre el fabricante y el distrito.

Con respecto a guías internacionales de práctica clínica, la guía SIGN del año 2013 refiere que esta combinación no es aceptada por SMC y que no se ha demostrado la relación de costo efectividad de esta asociación. La guía NCCN no realiza recomendación debido a no estar aprobado el BV en una primera línea de tratamiento para el cáncer de ovario. ESMO en su publicación del año 2013 recomienda el uso con una valoración 1B. Se halló también una guía desarrollada en Australia y publicada en el año 2014, que basándose en el ICON 7, sostiene que puede ser considerado el tratamiento con BV al momento de la primera línea.

RECOMENDACIÓN:

No se sugiere el uso de BV asociado a carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio FIGO IV o luego de una citoreducción subóptima.

Recomendación: condicional. (Ver Tabla 1. Implicancias)

Calidad de la evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio

Dos estudios fase III randomizados con algunas limitaciones. El estudio GOG-0218 no aclara tasa de pérdida de seguimiento, si el análisis es sobre la población a tratar, el método de randomización ni la ocultación de la asignación. Tampoco fue evaluado por comité revisor independiente prospectivamente.

Este estudio modifica su punto final primario durante el trabajo (inicialmente SVG, luego SLP por dificultad de mantener el ciego ante la PE y afectar la calidad de datos). El estudio ICON 7 es abierto, no utiliza comité revisor externo, no aclara tasa de pérdida de seguimiento y tampoco explica el método de ocultación de la asignación. Ambos estudios presentan beneficio en SLP que se pierde luego de 24 meses.

Dos metaanálisis de aceptable calidad de estos ensayos, que excluyen una rama del estudio GOG 0218 que recibió BV hasta ciclo 6, con beneficio en SVG. Un metaanálisis sin exclusión de este brazo presenta heterogeneidad secundaria a tipo de intervención.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Bevacizumab en enfermedad platino sensible

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Aghajanian C. y col ²⁷ 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 J Clin Oncol 30:2039-2045. ©2012	N: 484 Diseño : Fase 3 Randomizado 1:1 Multicéntrico Doble ciego controlado con placebo Inclusión: Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal histológicament e confirmado y enfermedad progresiva luego de 6 meses de completar 1º línea de QT basada en platino sin antiangiogénicos	Primario: SLP Determina da por investigado res con análisis de comité revisor independie nte. No incluye progresión bioquímica aislada Secundario : TRO SVG	Reclutam iento: Abril 2007 hasta Enero 2010 Fecha para análisis: 17 de septiemb re 2010 (141 eventos para SVG) 29 de agosto de 2011 para SVG (235 eventos)	Control: N: 242(238,23 3 para seguridad) gemcitabin a 1.000 mg/m2 d1 y 8 + carboplatin o AUC 4 d1 por 6 a 10 ciclos + placebo d1 cada 21 días Experiment al: N: 242(241, 247 para seguridad) gemcitabin a 1.000 mg/m2 d1	Mediana SLP: Control:8,4 m Experimental: 12,4 m HR 0,484 (IC95% 0,388 - 0,605; log-rank; p=0,0001) Mediana SLP comité revisor: Control: 8,6 m Experimental: 12,3 m HR 0,451 (IC95% 0,351- 0,580; p=0,0001) TRO: Hubo diferencia ES para grupo experimental Mediana SVG (primer fecha): Control:29,9 m Experimental:35,5 m HR 0,751(IC95%0,537- 1,052) Mediana SVG: (segunda

²⁷ Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff, Patricia L. Judson, Michael G. Teneriello, Amreen Husain, Mika A. Sovak, Jing Yi, and Lawrence R. Nycum 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. J Clin Oncol 30:2039-2045. PMID: 22529265

	<p>Sin tto previo a la recaída ECOG hasta 1 Expectativa de vida >12 semanas Enfermedad medible por RECIST</p> <p>Exclusión: Tto previo con BV o algún antiangiogénico Historia de fístula, perforación o absceso abdominal Signos o síntomas de oclusión abdominal o requerimiento de hidratación o nutrición parenteral. Heridas sin cicatrización, ulcera, fractura ósea, sangrado o coagulopatía significativa Enfermedad metastásica en SNC no tratada conocida Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa Procedimiento quirúrgico mayor entre los 28 días desde enrolamiento.,</p>		<p>Mediana de seguimiento: 24 meses. (338 eventos para SLP)</p>	<p>y 8 + carboplatino o AUC 4 d1 cada 21 días por 6 a 10 ciclos + BV 15 mg/kg d1 cada 21 días</p> <p>BV o placebo fue administrado luego de finalización de CG hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable</p> <p>La mediana de ciclos de CG en ambos brazos fue 6</p> <p>La mediana de ciclos de placebo fue 10</p> <p>La mediana de ciclos de BV fue 12</p>	<p>fecha) Control : 35,2 m Experimental: 33,3 m HR 1,027(IC95% 0,792-1,331) Dato inmaduro con alta tasa de datos censurados a los 18 meses y mayor SVG que la esperada en los cálculos en ambos brazos Al momento de cierre 88% de brazo control y 84% de brazo experimental habían recibido otra línea terapéutica incluyendo BV en el 31, 5% de rama placebo y 15 % BV en rama BV</p> <p>Seguridad : Efectos adversos serios se reportaron 24,9% y 34,8% en placebo y BV respectivamente</p> <p>Toxicidad grado 3 a 5 : 82.4% rama placebo 89.5% rama BV</p> <p>Una muerte asociada a evento adverso en cada grupo 1 infarto agudo de miocardio en rama control 1 hemorragia intracraneal con diagnóstico sincrónico de metástasis en SNC en brazo BV</p> <p>HTA grado > 3 Control 0,4% BV 17,4%</p>
--	---	--	---	--	---

	<p>Estratificación ILP: 6 a 12 m vs > 12 m Cirugía citoreductiva a la recaída</p> <p>La mayor frecuencia fue de histología serosa y no pasible de citoreducción. ILP > a 12 en 57,9 % de grupo control y 58,7% de grupo experimental</p>				<p>Proteinuria grado >3 Control 0,9% BV 8,5% 3 casos (1,2%) de síndrome de leucoencefalopatía posterior fueron registrados en brazo experimental (2 confirmados por RMN)</p>
<p>Aghajanian C. y col²⁸ Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum- sensitive recurrent ovarian cancer Gynecologic Oncology 139 (2015) 10–16</p>	<p>Diseño descrito (Aghajanian C. y col) Reporte de SVG final , planificada a 353 eventos El estudio no fue diseñado con poder suficiente para detectar diferencias en SVG Fecha de análisis: 19 de Julio de 2013 Mediana de intensidad de dosis : 92,3% Mediana de seguimiento: BV: 58,2 m Placebo: 56,4 m 88,8% de rama placebo 91,3% de rama BV recibió otra línea de tto. No se registraron toxicidades adicionales en este periodo de seguimiento Permite perdida de ciego ante PE</p>	<p>Mediana SVG: Control: 32,9 m Experimental: 33,6 m HR (estratificado): 0,95 (IC95% 0,77- 1,18; log-rank p= 0,65) En todos los subgrupos evaluados no se observaron diferencias ES para SVG</p> <p>88,2% recibieron tto sistémico subsiguiente, a predominio de doxorubicina liposomal En ambos brazos recibieron como terapia subsiguiente agentes biológicos y/o pequeñas moléculas pero esto fue mayor en el grupo control (38 % vs 23,1%)</p> <p>Seguridad: análisis con fecha de anterior publicación Los eventos adversos con mayor diferencia de frecuencia entre grupo</p>			

²⁸ Carol Aghajanian, Barbara Goff, Lawrence R. Nycum, Yan V. Wang, Amreen Husain, Stephanie V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer Blank Gynecologic Oncology 139 (2015) 10–16. PMID: 26271155

		<p>experimental y grupo control fueron: Hipertensión 42,1% vs. 8,6% Epistaxis 54,7% vs. 14,2% Cefalea 48,6% vs. 30,0%, Proteinuria 19,8% vs. 3,4%</p> <p>Eventos adversos grado 4 fueron más frecuentes en brazo BV(47,8%) comparado con placebo (40,3%) la mayor diferencia fue para trombocitopenia y proteinuria</p>		
REVISIONES METANALISIS				
Referencia	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
Ye Q. y col Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials Arch Gynecol Obstet (2013) 288:655–666	Ya descripto	Ya descripto	Ya descripto	Alta calidad
Zhou M. y col Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis Plosone December 2013 Volume 8 Issue 12 e81858	Ya descripto	Ya descripto	Ya descripto	Alta calidad
Li J. y col Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with	Ya descripto	Ya descripto	Ya descripto	Alta calidad

ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Clin Transl Oncol (2015) 17:673–683				
Li X. y col Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials Curr Med Res Opin. 2016	Ya descripto	Ya descripto	Ya descripto	Alta calid ad
Ding S.S. y col ²⁹ Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cáncer treatment JBUON 2014	El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen claramente como limitaron su revisión por tipo de publicación. Se listan los estudios	Meta análisis de datos agregados de 2 estudios fase 3 randomizados que comparan QT vs BV+QT en cáncer de ovario recurrente n:845	SLP: HR 0,48 (IC95%0,41– 0,56;p<0,00001) (I2=0%;p=0,95) Modelo aleatorio SVG: Debido a datos publicados inmaduros no realizan análisis Seguridad: Eventos adversos grado 3 asociados a BV: HTA RR: 2,30; (IC95% 1,39– 3,83) Sangrado RR :4,76 (IC95% 1,38– 16,37)	Alta calid ad

²⁹ Shan-Shan Ding, Li Li, Chun-Xia Yu. Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. JBUON 2014; 19(4): 965-972.PMID:25536603

	<p>incluidos. Se proporcionan las características de los estudios incluidos La calidad científica de los estudios incluidos está evaluada y documentada La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales</p>			
<p>Marchetti C. y col³⁰ Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: an update meta-analysis on phase III trials 08/12/2015 oncotarget</p>	<p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen</p>	<p>Meta análisis de datos agregados de 3 estudios fase 3 randomizados que comparan QT vs QT+BV en cáncer de ovario recurrente n: 1502 Incluye el estudio GOG 0213 publicado a modo de resumen en 2015 que incluye pacientes con cáncer de ovario ,trompa de Falopio o primario peritoneal</p>	<p>SVG: HR 0,87 (IC95% 0,77 -0,99; p = 0,03) (I2=0%,p=0,61) Modelo efecto fijo</p> <p>SLP HR 0,53 (IC95% 0,44 - 0,63; p< 0.00001) (I2= 55%,p=0,11) Modelo efecto aleatorio</p> <p>Seguridad: Sólo HTA grado 3/4 (RR 1,01;IC95% 7,77- 46,55; p< 0.00001), proteinuria (RR 17,31;IC 95% 5,42 - 55,25; p<</p>	<p>Aceptable calidad</p>

³⁰ Claudia Marchetti, Francesca De Felice, Innocenza Palaia, Angela Musella, Violante Di Donato, Maria Luisa Gasparri, Daniela Musio, Ludovico Muzii, Vincenzo Tombolini, Pierluigi Benedetti Panici. Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: an update meta-analysis on phase III trials. *Oncotarget*. 2015 Dec 8. doi: 10.18632/oncotarget.6507. [Epub ahead of print]. PMID:26657509

Cáncer de Ovario

	<p>claramente como limitaron su revisión por tipo de publicación. Se listan los estudios incluidos Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación Los conflictos de intereses fueron declarados.</p>	<p>recurrente platino sensible pasible de cito reducción luego de QT con carboplatino+paclitaxel+gemcitabine vs carboplatino+paclitaxel+gemcitabine +BV sin diferencia ES para SVG (BV 42,2 m vs – control 37,3m; HR, 0.827; 95% CI, 0.683 - 1.005; $P = .056$)</p>	<p>0.00001), evento tromboembólico (RR 4,99; IC95% 1,29 – 19,27; $p= 0,02$) y sangrado (RR 3,14; IC95% 1,35 – 7,32; $p= 0,008$) fueron diferentes con significancia estadística entre ambos grupos con heterogeneidad entre trabajos No hay datos de eventos tromboembólicos del estudio OCEANS</p>	
--	--	--	---	--

EVALUACION DE TECNOLOGIAS / GPC	
Referencia	Conclusión
<p>Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer NICE Technology appraisal guidance 285³¹ Published: 22 May 2013</p>	<p>BV en combinación con carboplatino +gemcitabine no está recomendado dentro de su autorización : primera recurrencia de cáncer de ovario platino sensible que no hayan recibido previamente BV u otro antiangiogénico</p> <p>Evalúa evidencia del estudio OCEANS</p> <p>Agregan una actualización más que la publicación, realizada el 30 de marzo del año 2012 ,solicitada por EMA</p> <p>El fabricante presentó una evaluación económica basada en modelo de Markov con un resultado de (ICER) de £149,050 per QALY</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)³²</p> <p>08 August 2013</p>	<p>Nueva valoración como terapia de fin de vida /droga huérfana</p> <p>Evalúan BV + carboplatino y gemcitabina en el tratamiento de la primera recurrencia de cáncer de ovario platino sensible que no hayan recibido BV u otros antiangiogénicos,</p> <p>La justificación del costo sobre beneficio por parte de la compañía no fue suficiente para ganar aceptación de SMC</p>
<p>CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO - ESTADIOS AVANZADOS – Y TUMORES NO EPITELIALES DE OVARIO</p>	<p>Recurrencia platino sensible:</p> <p>En Argentina ANMAT autoriza el empleo de BV en enfermedad recurrente con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguido de mantenimiento con BV en monoterapia hasta la progresión de enfermedad, a una dosis recomendada de 15 mg/Kg una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.</p>

³¹ Disponible en :<https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>

³² Disponible en:

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin_FINAL_FEBRUARY_2013_for_website.pdf

Junio de 2014	
Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>Recurrencia platino sensible: BV en combinación con carboplatino y gemcitabine está recomendado en pacientes que no hayan recibido BV (I,A)</p> <p>I: evidencia de al menos un ECA de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta-análisis de ECA sin heterogeneidad A: Evidencia fuerte de eficacia con beneficio clínico sustancial. Recomendación fuerte B: evidencia fuerte o moderado para eficacia pero beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.</p>

CONCLUSIONES:

El estudio multicéntrico, fase III, doble ciego controlado por placebo OCEANS randomizó 484 pacientes 1 a 1 con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal histológicamente confirmado y enfermedad progresiva luego de 6 meses de completar una primera línea de QT basada en platino sin el agregado de antiangiogénicos a recibir carboplatino asociado a gemcitabina de 6 a 10 ciclos más placebo o BV 15 mg/kg cada 21 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad.

Con una mediana de seguimiento de 24 meses el objetivo primario de SLP fue positivo para BV sobre placebo. Reportaron un hazard ratio para progresión de 0,484 (IC95% 0,388 - 0,605; log-rank; p=0,0001) con una diferencia de mediana de 4 meses. En esta publicación los datos de SVG no presentan significancia estadística sin embargo son inmaduros.

En el año 2015 se publican los datos de SVG final con un número de 353 eventos y mediana de seguimiento de 58,2 meses para la rama BV y 56,4 meses para placebo. Un 88,8% de las pacientes pertenecientes a la rama placebo y un 91,3% de las pertenecientes a la rama BV recibió una línea terapéutica subsiguiente incluyendo agentes biológicos y/o pequeñas moléculas, con mayor frecuencia en grupo control (38 % vs 23,1%). La diferencia de medianas para SVG entre los dos grupos fue de 0,7 meses sin diferencia ES.

Con respecto a los MA encontrados, Ye Q. y col asocia el OCEANS con los ECA GOG 0218, ICON 7 y AURELIA. La SLP teniendo en cuenta la población total de estos 4 estudios es ES beneficiosa para el agregado de BV con heterogeneidad estadística entre los mismos (HR: 0,691; IC95 % 0,517–0,865). Luego agrupa el estudio OCEANS y AURELIA que evalúan la enfermedad al tiempo de la recurrencia con persistencia en el beneficio para la SLP pero en este caso con homogeneidad estadística (HR 0,482; IC95 % 0,405–0,559). No hubo diferencias ES para SVG cuando se agrupan estos 2 estudios así como tampoco en el análisis tomando en cuenta los 4.

Otro MA ya comentado de Zhou M y colaboradores asocia el estudio OCEANS y AURELIA, con un total de 845 pacientes. La SLP es beneficiosa para el agregado de BV ES (HR: 0,48; IC95% 0,41 – 0,57; $p = 0,000$) y homogeneidad estadística entre estudios. No realiza MA de SVG en el agrupamiento de estos 2 estudios.

Li J. y colaboradores publican también un MA de estos dos trabajos presentando homogeneidad estadística y un beneficio para la SLP al momento de la recaída (HR 0,48; IC95% 0,41–0,57) sin beneficio para SVG (HR 0,93; IC95% 0,78–1,12).

Li X. y colaboradores realizan un MA de datos agregados del estudio GOG0218, ICON 7, OCEANS y AURELIA con diferencias ES en SLP y no en SVG para el uso de BV asociado a quimioterapia en cáncer de ovario.

Ding S.S. y colaboradores publicaron en el año 2014 un MA de datos agregados del estudio OCEANS y AURELIA. En total analizan 845 pacientes con homogeneidad estadística entre estudios. Concluyendo que existe un beneficio para la SLP en la combinación de BV con quimioterapia ES (HR 0,48; IC95% 0,41–0,56).

En el año 2015 se publicó un MA de datos agregados italiano (Marchetti C. y col). Éste utiliza los datos del OCEANS y AURELIA pero también agrega los resultados, publicados a modo de resumen, del estudio GOG0213. Éste último testea el agregado de BV asociado a un régimen de quimioterapia (carboplatino asociado a paclitaxel y gemcitabina) en pacientes con cáncer de ovario recaído platino sensible previo a una citorreducción. Sus resultados fueron negativos para SVG. Entre estos 3 estudios se obtienen datos de 1502 pacientes teniendo como resultado un beneficio ES para SLP (HR 0,53; IC95% 0,44 – 0,63) y SVG (HR 0,87; IC95% 0,77 – 0,99; $p = 0,03$) con un límite superior del intervalo de confianza cercano a 1 para este parámetro y un valor de p igual a 0,03.

Los MA hallados fueron realizados y publicados previo a la publicación final del estudio OCEANS.

NICE publica una evaluación de tecnología sanitaria de este trabajo en el año 2013, previo a la publicación de SVG final, concluyendo que el agregado de BV en este grupo de pacientes no está recomendado. SMC en el año 2013 realiza una valoración del esquema de éste ECA en el grupo de pacientes descrito, como terapia de fin de vida /droga huérfana, determinando que la justificación del costo sobre el beneficio por parte de la compañía no fue suficiente para ganar aceptación de SMC. La guía de práctica clínica de la sociedad europea de oncología médica (ESMO) sugiere este esquema con una valoración 1 A previo también a la publicación final del estudio OCEANS.

RECOMENDACIÓN:

Se sugiere el uso de BV asociado a carboplatino y gemcitabina en pacientes con cáncer epitelial de ovario recaído luego de 6 meses de quimioterapia basada en platino y que no hayan recibido antiangiogénicos ni presenten contraindicaciones para el uso de los mismos.

Recomendación: condicional. (Ver Tabla 1. Implicancias)

Calidad de la evidencia: alta

Riesgo de sesgo: no serio

Un trabajo fase III randomizado sin limitaciones importantes (planificado como fase II luego de análisis interino de seguridad , se continua como fase 3, el número de datos censurados no es claro, la tasa de pérdida de seguimiento es desconocido, no hacen referencia a el método de ocultación de la asignación).

Cinco metaanálisis, de calidad aceptable, que incluyen a este trabajo en el marco de enfermedad recurrente con homogeneidad estadística presentan beneficio en SLP. Uno solo de los metaanálisis encuentra beneficio en SVG con homogeneidad estadística.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Bevacizumab en enfermedad platino resistente

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Pujade-Lauraine E. y col ³³ Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial J Clin Oncol 2014	N: 361 Diseño : Fase 3 Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Inclusión: Carcinoma epitelial de ovario , trompa de Falopio o primario peritoneal histológicamente confirmado Enfermedad medible por RECIST 1.0 o criterio GICG de CA-125 Progresión dentro de los 6 meses de completar 4 ciclos de QT basada en platino ECOG hasta 2 Exclusión: Haber recibido más de dos terapias oncológicas Enfermedad	Primario: SLP determinado por investigador Secundario : -TRO por RECIST 1.0 -TRO por criterio GICG CA-125 -TRO por RECIST 1.0 y GICG CA-125 -SVG -Seguridad -Calidad de vida (CV)	Reclutamiento: Octubre 2009 - Abril 2011 Fecha para análisis: 14 de Noviembre de 2011 para SLP 25 de enero 2013 para SVG Mediana de seguimiento: Grupo de QT : 13,9 m Grupo experimental :13,0 m	Esquema de QT seleccionado por el investigador: -Paclitaxel , (n:115) 80 mg/m2 EV D1, 8,15 y 22 cada 4 semanas -DLP (n:126) 40 mg/m2 EV D1 cada 4 semanas o -Topotecan (n:120) 4 mg/m2 EV D1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1,25 mg/m2 D1 a 5 cada 3 semanas. Luego fueron randomizados a recibir BV 10 mg/kg cada	Mediana SLP: Control :3,4 m (IC95% 2,2 – 3,7) Experimental: 6,7 m (IC95% 5,7- 7,9) HR 0,48 (IC95% 0,38-0,60; p=0,001) No estratificado HR 0,42 (IC 95%0,32 0,53; p=0,001) Estratificado El beneficio en SLP fue ES para todos los subgrupos evaluados Mediana SVG: Control:13,3 m (IC95% 11,9 –16,4) Experimental:16,6 m (IC95%13,7 -19,0) HR 0,85 (IC95% 0,66 -1,08;p=0,174) No estratificado Tasa de Rta objetiva: Rama experimental 27,3% Rama control 11,8% P=0,001

³³ Eric Pujade-Lauraine, Felix Hilpert, Be'atrice Weber, Alexander Reuss, Andres Poveda, Gunnar Kristensen, Roberto Sorio, Ignace Vergote, Petronella Witteveen, Aristotelis Bamias, Deolinda Pereira, Pauline Wimberger, Ana Oaknin, Mansoor Raza Mirza, Philippe Follana, David Bollag, and Isabelle Ray-Coquard. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 32:1302-1308. © 2014. . PMID:24637997

Cáncer de Ovario

	<p>refractaria (progresión durante la terapia con platino)</p> <p>Historia de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Obstrucción intestinal -Fistula -Perforación GI -Absceso intrabdominal -Compromiso recto sigma en examen físico -Radioterapia pelviana -Cirugía abdominal dentro de las 4 semanas -Cirugía menor dentro de las 24 hs -Enfermedad metastásica en SNC no tratada o sintomática -Historia de desorden tromboembólico o hemorrágico dentro de los 6 meses - HTA no controlada - Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa -Herida no cicatrizada, ulcera o fractura ósea <p>Estratificación Esquema de QT</p>		<p>2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas si realizaban topotecan cada 3 semanas (n:179) vs control (n:182)</p> <p>QT y BV continuado s hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable (podían discontinuar uno de los agentes) o retiro del CI</p> <p>No se permitió reducción de dosis de Bv</p> <p>Mediana de duración del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> -3 ciclos (rango 1-17) en brazo QT - 6 ciclos (rango 1-24) en grupo QT- 	<p>Seguridad: (n:360)</p> <p>Mayor frecuencia de HTA y proteinuria grado 2 en grupo BV</p> <p>Perforación GI grado 3 observada en 4 pacientes rama BV (no observada en QT)</p> <p>Muertes en grupo BV un evento de cada causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Infección asociada a neutropenia 1 Hemorragia GI 1 Perforación GI 1 Paro cardiaco 1 Shock <p>Muertes grupo QT un evento de cada causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Infeccion con neutropenia 1 Falla cardiaca 1 Shock septico 1 Pertitonitis 1 Hemorragia GI <p>4,0% de grupo control recibió BV a la progresión</p> <p>No pueden realizar conclusiones acerca de la eficacia en pacientes pretratados con BV</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> No reporta como randomiza No reporta tasa de pérdida de seguimiento Fue iniciado como fase 2
--	--	--	---	---

	<p>seleccionado (doxorubicina liposomal (DLP), paclitaxel, topotecan) -terapia angiogénica previa -ILP (3 vs 6 meses)</p> <p>Un 8% del grupo control y un 7% del grupo experimental recibió tratamiento antiangiogénico previo Un 25 % del grupo control y un 28% del grupo experimental tuvo un ILP < a 3 meses</p>			BV	<p>El esquema de QT fue elegido por investigador SLP determinada por investigador, no por comité revisor independiente Permite entrecruzamiento de brazo control a uso de BV monodroga</p>
<p>Stockler M. R. y col³⁴ Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer J Clin Oncol 32:1 ©</p>	<p>Diseño descrito (Pujade-Lauraine E. y col) Resultado reportado por pacientes (RRP) acerca de CV determinada por cuestionarios EORTC calidad de vida y módulo de cáncer de ovario 28 (EORTC QLQ-OV28) y FACT-cáncer de ovario índice de síntomas (FOSI) basal y cada 2 o 3 ciclos hasta progresión de enfermedad</p> <p>Se analizaron usando análisis de modelo mixto de medidas repetitivas (MMMR) Hipótesis primaria : mayor número de pacientes en grupo BV lograrían por lo menos un 15% (15-puntos) de mejora</p>				<p>Cuestionarios basales disponibles en 89% de 361 pacientes asignados Mayor número de pacientes del grupo experimental presentaron mejoría de un 15% en síntomas abdominales en semana 8/9 (21,9% vs 9,3%; IC95% 4,4- 20,9; p=0,002). Análisis de MMMR cubriendo todos los puntos de tiempo también favoreció al grupo BV (diferencia 6,4 puntos; IC95% 1,3 - 11,6;p=0,015) Mayor número de pacientes en grupo</p>

³⁴ Martin R. Stockler, Felix Hilpert, Michael Friedlander, Madeleine T. King, Lari Wenzel, Chee Khoon Lee, Florence Joly, Nikolaus de Gregorio, Jose' Angel Arranz, Mansoor Raza Mirza, Roberto Sorio, Ulrich Freudensprung, Vesna Sneller, Gill Hales, and Eric Pujade-Lauraine Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol 32:1309-1316. PMID:24687829

<p>2014</p>	<p>absoluta en QLQ-OV28 abdominal/GI síntomas (subescala, ítems 31-36) en la semana 8/9 Hipótesis secundaria : proporción similar de mujeres en ambos grupos experimentaran un 15% de mejoría en FOSI y QLQ-C30</p>	<p>BV lograron mejoría de 15% en FOSI en la semana 8/9 (12, 2% vs 3, 1%; IC95% 2, 9% - 15, 2%; p=0,003).</p>
<p>Poveda A. M. y col³⁵ 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 J Clin Oncol 2015</p>	<p>Diseño descripto (Pujade-Lauraine E. y col) Reporte de cohortes de QT del estudio Limitación: Cohortes de QT no randomizadas Resultados descriptivos sin confrontación estadística</p>	<p>Mediana SLP: Paclitaxel: Control 3,9 m BV 10,4 m HR 0,46 (IC95% 0,30 - 0,71) DLP Control: 3,5 m BV:5,4 m HR 0,57 (IC95% 0,39 - 0,83) Topotecan Control:5,8 m BV:2,1 m HR 0,32 (IC95% 0,21-0,49) En cada cohorte las pacientes que recibieron BV lograron un 15% de mejoría en síntomas GI Mediana SVG: Paclitaxel : Control 13,2 m BV 22,4 m HR (No ajustado) 0,65 (IC 95% 0,42 - 1,02) DLP Control :14,1 m BV : 13,7 m HR (No ajustado) : 0,91 (IC95% 0,62 - 1,36) Topotecan Control :13,3 m</p>

³⁵ Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Scotto N, Mitchell L Pujade-Lauraine E. 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. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3836-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1408. Epub 2015 Aug 17. PMID:26282651

		<p>BV : 13,8 HR (no ajustado) : 1,09 (IC95% 0,72 - 1,67)</p> <p>El entrecruzamiento a BV fue similar en las 3 cohortes (Paclitaxel 38%, DLP 39% y topotecan 41%)</p>
--	--	--

EVALUACION DE TECNOLOGIAS / GPC

Referencia	Conclusión
<p>Bevacizumab for treating relapsed, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (terminated appraisal) NICE technology appraisal guidance 353³⁶ Published: 8- 2015</p>	<p>No realizan recomendación debido a que el fabricante no realizó aporte de evidencia</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)³⁷ 07 august 2015</p>	<p>Valoración como droga huérfana: BV + paclitaxel, topotecan o DLP para el tratamiento de cáncer de ovario recurrente platino resistente que no hayan recibido más de 2 terapias previas. Esta evaluación tiene en cuenta el esquema de acceso al paciente (PAS) y el compromiso de paciente y medico (PACE) que mejora la costo efectividad de BV bajo un descuento confidencial. SMC realiza restricción de utilizarlo en combinación con paclitaxel</p>
<p>CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO - ESTADIOS AVANZADOS – Y TUMORES NO EPITELIALES DE</p>	<p>Recurrencia platino refractaria: Sugiere monoterapia con agente único sin platino</p>

³⁶ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta353>

³⁷ Disponible en:

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin_FINAL_August_2015_for_website.pdf

<p>OVARIO Junio de 2014</p>	
<p>Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013</p>	<p>Platino resistente: Describe el estudio AURELIA pero aguarda la publicación de SVG</p>
<p>NCCN guidelines³⁸ V2.2015.</p>	<p>Recomienda (2A) BV en cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal en recurrencia platino resistente asociado a paclitaxel , topotecan o DLP</p>

Conclusiones:

El trabajo AURELIA publicado en 2014 abierto, fase III, multicéntrico, reclutó 361 pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal histológicamente confirmado con enfermedad medible por RECIST 1.0 o criterio GCIG de CA-125 con progresión dentro de los 6 meses de completar 4 ciclos de quimioterapia basada en platino y que no hayan recibido más de dos esquemas terapéuticos. Éste ECA excluye los pacientes platino refractario pero no a aquellos que hayan recibido antiangiogénicos.

Las pacientes reclutadas recibían un esquema de mono quimioterapia a elección del investigador (DLP 40 mg/m² cada 4 semanas, paclitaxel 80 mg/m² 1,8,15,22 cada 4 semanas, topotecan 4mg/m² 1,8,15 cada 4 semanas o topotecan 1,25 mg/m² 1 a 5 cada 3 semanas) y luego eran randomizadas a el agregado o no de BV 10 mg/kg cada 1 4días, excepto por aquellas que recibían topotecan día 1 a 5 que recibían BV 15 mg/kg cada 21 días.

En total 179 pacientes fueron asignados a la rama control y 182 a la rama BV. Se permitió el entrecruzamiento al momento de la progresión de enfermedad a recibir BV monodroga a las participantes del grupo control.

³⁸ Disponible en : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

La mediana de seguimiento fue de 13,9 m en el grupo control y de 13,0 m en el experimental. Este estudio fue iniciado como fase II y el comité revisor independiente intervino solamente en el análisis de seguridad y no en los puntos de eficacia.

El punto final primario fue la SLP. La diferencia entre brazos para este objetivo fue ES con una diferencia de medianas de 3,3 meses para BV. Reportaron un hazard ratio no estratificado de 0,48 (IC95% 0,38-0,60; p=0,001) y un hazard ratio estratificado de 0,42 (IC 95% 0,32-0,53; p=0,001). No hubo diferencia ES en SVG entre las intervenciones comparadas.

Stockler M. R y colaboradores publican ese mismo año los resultados del análisis de calidad de vida reportado por pacientes donde un mayor número de participantes del grupo experimental presentó mejoría de un 15% en síntomas abdominales en la semana 8 ó 9 (21,9% vs 9,3%; IC95% 4,4- 20,9; p=0,002). El análisis de modelo mixto de medidas repetitivas cubriendo todos los puntos de tiempo también favoreció al grupo BV (diferencia 6,4 puntos; IC95% 1,3 -11,6; p=0,015). Un mayor número de pacientes en el grupo BV logró mejoría de 15% en el score FOSI en la semana 8 ó 9 (12, 2% vs 3, 1%; IC95% 2, 9% - 15, 2%; p=0,003).

Los MA que involucran este estudio ya fueron descriptos en otro apartado de este documento.

En el año 2015 se publicó un reporte descriptivo de las cohortes de quimioterapia sin confrontación estadística. Se observó una mayor mediana de SLP para el uso de DLP o paclitaxel en asociación con BV comparado con el uso de estos fármacos solos. Sin embargo no fue así para el agregado de BV a topotecan comparado con topotecan. Con respecto a la SVG, el uso de paclitaxel y BV se asoció a un beneficio en comparación con paclitaxel solamente. Este parámetro no fue diferente en las otras 2 cohortes de quimioterapia (DLP y topotecan). El entrecruzamiento a BV monodroga en el momento de la progresión fue similar en las 3 cohortes (paclitaxel 38%, DLP 39% y topotecan 41%).

NICE publica en agosto del año 2015 que no realiza recomendación alguna debido a que el fabricante no realiza aporte de evidencia. SMC, en la misma fecha, realiza la valoración como droga huérfana de BV en combinación con paclitaxel, topotecan o DLP para el tratamiento de cáncer de ovario recurrente platino resistente que no hayan recibido más de 2 terapias previas. Ésta evaluación tiene en cuenta el esquema de acceso al paciente (PAS) y el compromiso de paciente y medico (PACE) que mejora la costo efectividad de BV bajo un descuento confidencial. SMC realiza restricción de utilizarlo en combinación con paclitaxel. La guía de NCCN versión 2.2015 recomienda (2A) BV en cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal en recurrencia platino resistente BV asociado a paclitaxel, topotecan o DLP.

RECOMENDACIÓN:

Se sugiere el uso de BV asociado a DLP, topotecan, o paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia dentro de los 6 meses de finalizar una primera línea de quimioterapia con doblete de platino.

Recomendación: condicional. Ver Tabla 1 (Implicancias)

Calidad de la evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio.

Un trabajo fase III randomizado con limitaciones: abierto, no reporta método de randomización, la tasa de pérdida de seguimiento, fue iniciado como fase II, el esquema de mono quimioterapia asociado no fue randomizado, la SLP fue determinada solamente por investigador, no tiene evaluación por comité revisor independiente, permitió entrecruzamiento de brazo control a uso de BV monodroga; con beneficio en SLP.

Cinco metaanálisis, de calidad aceptable, que incluyen a este trabajo en el marco de enfermedad recurrente con homogeneidad estadística presentan beneficio en SLP. Uno solo de los metanálisis encuentra beneficio en SVG con homogeneidad estadística.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Trabectedina

La tecnología: La trabectedina es un agente alquilante que se une a los residuos de guanina en la curvatura menor del ADN formando aductos. Esto resulta en una flexión de la hélice de ADN hacia el surco mayor. La formación de aductos gatilla una cascada de eventos que puede afectar la actividad subsecuente del ADN en la unión a proteínas, incluyendo factores de transcripción, y vías de reparación del ADN, resultando en una perturbación del ciclo celular y la muerte celular.

La dosis recomendada en combinación con doxorubicina liposomal es 1,1 mg /m², por vía endovenosa cada 3 semanas. La infusión endovenosa es de 3 hs, preferentemente por un acceso central, inmediatamente después de la administración de 30 mg/m² de doxorubicina liposomal. Todos los pacientes deben ser premedicados con dexametasona 20 mg, no solo como antiemético sino como hepatoprotector.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Monk y col ³⁹ Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010	N: 672 Población: pacientes pretratadas con hasta 1 tratamiento previo. Platino sensibles (ILP>6 meses) o resistentes (ILP<6 meses). PS <2. Enfermedad medible por RECIST. El evento de progresión fue estrictamente definido radiológicamente, independientemente del valor del CA125. Función hematológica, hepática y cardiaca adecuada. Exclusión:	Primario: SLP Secundarios: SVG, TRO, seguridad Terciario: Calidad de vida Análisis interino mayo/2008 (con menos eventos del planead	Abri l 200 5- May o 200 7	Experimental: (N:337) Doxorrubicina liposomal (DL) 30 mg/m ² + Trabectedina 1,1 mg/m ² (en infusión IV 3 hs por catéter venoso central) Pre medicación: dexametasona 20 mg IV c/21 días Control: (N:335) Doxorrubicin	SLP: a favor de rama experimental mediana 7,3 vs 5,8 m (HR 0.79; 95% IC, 0.65 a 0.96; P=0.0190) Platino sensible: mediana 9,2 vs 7,5 m (HR 0.73; 95% IC, 0.56 a 0.95; P=0.0170) por revisión radiológica independiente. SVG: HR = 0.85; P = 0.1506 TRO: a favor de rama experimental 27.6% vs 18.8% (P=0.0080); para platino sensibles 35.3% vs 22.6% (P=0.0042). No hubo diferencias ES en la población resistente. Toxicidad: Neutropenia fue más

³⁹ Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Lisyanskaya AS, Makhson AN, Rolski J, Gorbounova VA, Ghatage P, Bidzinski M, Shen K, Ngan HY, Vergote IB, Nam JH, Park YC, Lebedinsky CA, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3107-14. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4037. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516432

	<p>enfermedad platino refractaria.</p> <p>Ensayo Fase III randomizado abierto. Randomización estratificada por PS (0-1 vs 2) y sensibilidad al platino (sensible vs resistente). Evaluación radiológica independiente. Ramas balanceadas, salvo ILP>12 meses 37% rama control vs 29% rama experimental. ILP 6-12 m 37% rama exp vs 28% rama control. Mediana ILP fue 13,3 meses en rama control vs 10,6 meses en rama experimental (P=0,009)</p>	<p>o, poder estadístico 88%).</p> <p>Análisis final SVG se planifica con 520 eventos .</p>		<p>a liposomal 50 mg/m² IV c/28 días. Se permitió uso de GCSF</p> <p>común en la rama combinada. G3y4 63% vs 22%. La tasa de neutropenia febril fue <10%. El uso de GCSF fue 42% vs 17% en rama control. La elevación de transaminasas G3-4 fue más frecuente en la combinación, pero transitoria y no acumulativa. Hiperbilirrubinemia mayor en rama combinada (15 vs 5%). En la rama control fue más frecuente mucositis y sme mano pie.</p>
<p>Monk BJ, y col ⁴⁰</p> <p>Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis.</p> <p>Eur J Cancer. 2012 Oct</p>	<p>Descrito en Monk y col 2010. Análisis final de SVG con un poder estadístico para detectar 33% incremento en SVG luego de 520 eventos. Con una mediana de seguimiento de 47,4 meses hubo 522 eventos en 672 pacientes.</p>	<p>La SVG para la rama combinada fue 22,2 m vs 18,9 m (HR = 0.86; 95% IC 0.72–1.02; p = 0.0835). No estadísticamente significativo</p> <p>Análisis exploratorios:</p> <p>Dado el desbalance significativo en el ILP que favorece la rama control, se realizó un análisis generador de hipótesis ajustando este factor.</p> <p>Se sugiere que los pacientes con mayor ILP tienen mejor SVG: ILP <6 m fue 13.6 meses, ILP 6-12 m fue 20.3 meses y con ILP >12 m fue de 32,5 meses.</p> <p>Otro análisis exploratorio con modelo de regresión de Cox usando ILP como una covariable continua (y no dicotómica dado el desbalance entre ramas) encontró un beneficio en SVG con HR 0.77 (95% IC:</p>		

⁴⁰ Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Park YC, Parekh TV, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. Eur J Cancer. 2012 Oct 4;8(15):2361-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.001. Epub 2012 Apr 26 PMID:22541893

		0.65–0.91; $p = 0.0029$). Se encontró que el subset de pacientes con enfermedad sensible con ILP entre 6-12 meses tuvo la mayor diferencia en SVG HR = 0.64 (95% IC 0.47–0.86; $p = 0.0027$).
Poveda A, y col ⁴¹ Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Ann Oncol. 2011	Descrito en Monk y col, 2010 Análisis de subgrupo exploratorio post hoc en pacientes con enfermedad parcialmente sensible (ILP 6-12 m) N: 214 (32%). Análisis de datos con corte en Mayo de 2009 (eventos 419, 81% de los requeridos para el análisis de sobrevida)	SLP: mediana 7.4 m vs 5.5 m a favor de la combinación (HR = 0.65, 95% IC 0.45–0.92; $P = 0.0152$). SVG: mediana 22.4 m vs 19.5 m (HR = 0.85, 95% CI, 0.70–1.03; $P = 0.092$). En la población parcialmente sensible se observó un HR = 0.59 (95% IC, 0.43–0.82; $P = 0.0015$) con una mediana de 23 vs 17.1 meses a favor de la rama combinada. Una proporción similar de pacientes recibió terapias ulteriores en cada rama (76% versus 77%). Los pacientes en la rama DL+Trabectedina en menor porcentaje recibieron platino (49% versus 55%). En el subgrupo parcialmente sensible, el tiempo desde la randomización hasta recibir terapia con platino fue más prolongado (HR = 0.64; $P = 0.0167$; mediana 9.8 versus 7.9 meses). Los pacientes que recibieron platino tuvieron SVG más prolongada (HR = 0.63; $P = 0.0357$; mediana 13.3 versus 9.8 meses). La toxicidad fue consistente con el reporte original.
Kaye SB, y col ⁴² Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian	Descrito en Monk y col, 2010 Evalúa las terapias subsecuentes luego de discontinuación del tratamiento por protocolo y sus efectos potenciales en la SVG. Además, si el beneficio en SVG con Trabectedina+DL vs DL puede deberse a	Al momento del análisis de datos 71% de los pacientes recibieron terapia subsecuente, de los cuales 52% fue basada en platino. Los tratamientos basados en platino fueron menos indicados en la rama experimental (49% vs 55%). La terapia con platino fue de primera

⁴¹ Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, Filipczyk-Cisarz E, Hagberg H, Kaye SB, Colombo N, Lebedinsky C, Parekh T, Gálvez J, Park YC, Alfaro V, Monk BJ. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial.

Ann Oncol. 2011 Jan 22(1):39-48. doi: 10.1093/annonc/mdq352. Epub 2010 Jul 19 PMID:20643862

⁴² Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, Filipczyk-Cisarz E, Hagberg H, Vergote I, Lebedinsky C, Parekh T, Santabarbara P, Park YC, Nieto A, Poveda A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. Ann Oncol. 2011 Jan 22(1):49-58. doi: 10.1093/annonc/mdq353 PMID:20643863

<p>cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. Ann Oncol. 2011</p>	<p>la extensión del intervalo libre de platino, prolongando la SVG con las terapias subsecuentes basadas en platino. Corte de datos mayo/2009 Informa solo las terapias subsecuentes ya que no se obtiene información de datos de respuesta o fecha de progresión. Análisis exploratorio de sobrevida desde el inicio de la terapia subsecuente.</p>	<p>elección en 33% de los pacientes (el 81% como combinación), seguido de un agente único no platino (23%). La cirugía de citorreducción se efectuó en 4% y 6% (mayor en rama experimental, no ES). Recibieron platino: 36% ptes con enfermedad platino resistente, 57% parcialmente sensible y 64% en platino sensible. En la población global, el tiempo al inicio de otra terapia fue prolongado en 2.5 meses a favor de la combinación, la mediana de inicio de otra terapia basada en platino fue de 6 meses. Analizando solo los pacientes que recibieron platino, se demostró una diferencia mediana de 2.7 meses en el tiempo al inicio de la terapia subsecuente (10.3 meses rama combinada vs 7.6 meses en rama control HR = 0.80 95% IC 0.64–0.99 P = 0.0361). La SVG fue igual en ambas ramas 14.9 meses. En el subset de pacientes con enfermedad parcialmente sensible (ILP 6-12 meses): diferencia de mediana de 1.9 meses al inicio del tto subsecuente (HR = 0.64; P = 0.0167) a favor de la rama combinada. La sobrevida desde el tto con platino fue 13.3 vs 9.8 meses, con una diferencia de 3.5 meses, HR = 0.63; P = 0.0357. El beneficio en sobrevida fue extendido en 8 meses analizado exclusivamente en la proporción de estos pacientes que recibieron platino como 2da línea, retrasado en una mediana de 4 meses (HR = 0.61; P = 0.0203). Sobrevida rama combinada 18.6 meses vs 9.9 meses en rama control (HR= 0.54 ICo.32-0.90). No hubo diferencias ES en la población resistente y sensible (ILP>12 meses).</p>
---	--	--

<p>Krasner CN y col⁴³</p> <p>Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone.</p> <p>Gynecol Oncol. 2012 Oct</p>	<p>Descrito en Monk y col, 2010</p> <p>Reporte de resultados de pacientes utilizando cuestionarios:</p> <p>EORTC-QLQ c30: incluye 5 escalas funcionales (física, rol, emocional, cognitiva y social), una escala global de estado de salud y QoL, 3 escalas de síntomas (fatiga, náusea y vómito, y dolor), 6 ítems (disnea, insomnio, pérdida de apetito, constipación, diarrea y dificultades financieras).</p> <p>QLQ OV28: 28 ítems evaluando síntomas abdominales/ gastrointestinales, neuropatía periférica, otros efectos adversos por QT, síntomas hormonales, imagen corporal, actitud hacia la enfermedad y tratamiento, sexualidad.</p> <p>En conjunto estas dos escalas fueron puntuadas de 1-4</p> <p>EQ-5D: 5 dimensiones (movilidad, auto cuidado, actividades usuales, dolor/discomfort, ansiedad/ depresión).</p> <p>Escala visual evalúa el estado general de salud.</p>	<p>Al inicio se completó el cuestionario en el 95% de la población, cayendo posteriormente, especialmente a partir del ciclo 21.</p> <p>La pérdida global de cuestionarios fue comparable entre ambas ramas (cerca al 15%), en todos los puntos de tiempo medidos fue de un 10% excepto al final del tratamiento (34%).</p> <p>La pérdida de cuestionarios puede limitar este análisis.</p> <p>Dentro de todas las escalas de síntomas, solo se observa una peoría en el síntoma fatiga en los primeros ciclos del tratamiento (3-9) para la rama Trabectedina+DL.</p> <p>El agregado de Trabectedina a DL no produjo un empeoramiento en el reporte de pacientes sobre su estado funcional y síntomas.</p>
--	--	---

EVALUACION DE TECNOLOGIAS / GPC

Referencia	Conclusión
<p>Poonawalla IB, y col⁴⁴</p> <p>Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review</p>	<p>Análisis de Costo efectividad basado en una revisión sistemática de alta calidad.</p> <p>Las pacientes que experimentan toxicidades severas con la terapia basada en platino o aquellas consideradas parcialmente sensible (ILP 6-12 meses) podrían no beneficiarse con una segunda línea utilizando platino.</p> <p>Esta revisión toma como datos de referencia en eficacia del ensayo OVA-301 y dos estudios de costo efectividad (uno desde la perspectiva de UK National Health Service/Personal Social Services y otro desde el Servicio de Salud Nacional español)</p> <p>El costo incremental para la combinación PL+trabectedina fue £18,476 y €22,501 respectivamente, con un total de ganancia de QALY de 0.49 en ambos estudios. Los ICER fueron estimados en £38,026 por QALY y €45,592 por QALY.</p> <p>Fueron considerados altos y dependientes de la voluntad de pago por parte de los</p>

⁴³ Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, Nieto A, Claret PL, Park YC, Parekh T, Monk BJ. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol.* 2012 Oct 127(1):161-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.034 PMID:22765965

⁴⁴ Poonawalla IB, Parikh RC, Du XL, VonVille HM, Lairson DR. Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review *Pharmacoeconomics.* 2015 Nov 33(11):1155-85. doi: 10.1007/s40273-015-0304-9

<p>Pharmacoeconomics. 2015 Nov</p>	<p>financiadores en salud.</p>
<p>Fisher M, y col⁴⁵</p> <p>Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial.</p> <p>Value Health. 2013</p>	<p>El modelo compara Trabectedina + DL vs DL basado en los datos del ensayo OVA-301. Aunque los regímenes basados en platino están recomendados como la primera elección en el tratamiento de 2da línea en pacientes con enfermedad platino sensible en Reino Unido, DL está recomendada en dos subgrupos importantes: pacientes con enfermedad parcialmente sensible y en pacientes con enfermedad platino sensible alérgicas a los compuestos de platino.</p> <p>No fue posible efectuar una comparación indirecta con quimioterapia basada en platino, pero se identifican potencialmente comparaciones indirectas entre Trabectedina + DL y Topotecan o Paclitaxel monoterapia.</p> <p>Se utilizaron tres estados: enfermedad estable, progresión y muerte. El análisis estadístico se basa en los resultados de sobrevida (522 muertes), dado el desbalance en el ILP se analizó como una covariable continua. Se excluyeron datos de pacientes con enfermedad resistente.</p> <p>En la consideración de costos directos, se incluyó costo de la droga, costos de administración, de manejo médico y del tratamiento de EA (grado 3-4, o los de incidencia >10% en cada rama o los que implican un costo significativo), así como también el costo del acceso venoso central. Se asumió también una sola visita mensual del paciente y una tomografía de valoración cada 2 meses, los pacientes además recibieron cuidados paliativos.</p> <p>El modelo estimó un incremento en SLP estimado para la combinación en 3 meses y en SVG 9,7 meses comparado con DL en pacientes con enfermedad platino sensible. El costo adicional y QALY para la combinación fue £18,476 y 0.49, respectivamente, resultando en un ICER de £38,026 por QALY. El ICER aumenta significativamente a £107,621 cuando el ILP fue considerado como una covariable categórica (platino sensible vs platino resistente) y no ajustado dentro de las distribuciones de sobrevida.</p>
<p>Edwards SJ, y col⁴⁶</p> <p>Topotecan pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride paclitaxel</p>	<p>Análisis de costo efectividad desde la perspectiva del NHS.</p> <p>Se efectuó una revisión sistemática de alta calidad. Para el subgrupo específico de enfermedad platino sensible, se construyeron dos redes: una con régimen basado en platino y la segunda con regímenes no basados en platino.</p> <p>Para el punto final SVG, la combinación basada en platino comparado con platino monoterapia tuvo un beneficio significativo, observado para la combinación DL+platino y Paclitaxel+platino, pero no para Gemcitabina+carboplatino. Para las terapias no basadas en platino, DL monoterapia y la combinación DL+Trabectedina</p>

⁴⁵ Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. Value Health. 2013 Jun 16(4):507-16. doi: 10.1016/j.jval.2013.01.011 PMID:23796284

⁴⁶ Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride paclitaxel trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015 Jan 19(7):1-480. doi: 10.3310/hta19070. Review

<p>trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation.</p> <p>Health Technol Assess. 2015</p>	<p>prolonga significativamente la SVG pero no la SLP comparado con Topotecan monoterapia. No hubo diferencias significativas entre Topotecan y Paclitaxel monoterapia.</p> <p>Los datos de efectividad provienen del ensayo de Monk y col, OVA-301. Considerando la población de interés como la parcialmente sensible al platino, el ICER para la combinación tiene un rango entre £46,503 y £54,607. Para la comparación de DL+trabectidina vs Paclitaxel el costo por QALY fue £54,893 y el ICER asociado con trabectidina comparado con DL es £81,353, siendo el de DL comparado con Paclitaxel de £25,931.</p>
<p>Trabectedin (Yondelis) - for the treatment of patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer⁴⁷</p> <p>Scottish Medicines Consortium 01 September 2010</p>	<p>Revisión por parte del NHS del uso de Trabectidina+ doxorubicina liposomal (DL) en pacientes con enfermedad parcialmente sensible (ILP entre 6-12 m) como alternativa a DL monoterapia.</p> <p>Resumen de eficacia clínica: Basado en el estudio OVA301. En la población global se demostró un beneficio significativo en SLP de 1,5 meses a favor de la combinación, con una diferencia de 1,9 meses en el subgrupo de pacientes con enfermedad parcialmente sensible al platino. Los datos inmaduros de SVG indican que la supervivida fue más prolongada en este último subgrupo de pacientes. No hubo diferencias en la calidad de vida entre los dos grupos.</p> <p>Este ensayo pivotal incluyó pacientes con enfermedad resistente y sensible, apoyándose la indicación en un análisis de subgrupo sin el poder estadístico suficiente. Otras limitaciones incluyen: sesgo de evaluación por lo cual la SLP es más corta en el grupo control como artefacto, porque los pacientes están más inclinados al reporte de síntomas y el seguimiento más temprano por parte de los médicos. El uso de la SLP como subrogante de SVG en cáncer de ovario recurrente también fue cuestionado. Antes de asumir que la SLP se traduce en beneficios en SVG se aconseja el uso de datos maduros (análisis final en el 2011). La única comparación directa es contra DL monodroga, habiendo otras opciones de tratamiento disponible para estas pacientes (platino+paclitaxel, paclitaxel semanal, topotecan) de la cual no se tiene información comparativa.</p> <p>Se recomienda fuertemente que la trabectidina sea administrada por catéter venoso central, y esto quizás no sea la práctica usual en pacientes con cáncer de ovario recurrente. Además, debe monitorizarse la función hepática y hematológica antes de la administración de trabectidina y previo al re tratamiento.</p> <p>En el ensayo pivotal se permitía el uso de GCSF, siendo recibidos en el 42% de la rama combinada. Se desconoce la proporción de pacientes que requerirán el uso de esta medicación.</p> <p>Resumen de análisis económico: El fabricante proporciono un análisis de costo utilidad en la subpoblacion platino parcialmente sensible para la combinación trabectidina+DL, tomando como referencia el ensayo OVA301 (datos clínicos, dosificación y utilidades). Los valores de utilidad fueron estimados usando el EQ-5D en el ensayo pivotal, y este indico que la</p>

⁴⁷ Disponible en

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trabectedin%20\(Yondelis\)%20FINAL%20August%202010.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trabectedin%20(Yondelis)%20FINAL%20August%202010.doc%20for%20website.pdf)
f ultimo acceso 03/04/16

	<p>combinación tiene un puntaje de utilidad mayor para enfermedad estable y ante la progresión, con respecto a la rama control.</p> <p>Se estimó el costo por paciente en £16,325 y la ganancia en QALY 0,37 dando un costo adicional por QALY ganado de £44,237 basado en la evaluación independiente del radiólogo en cuanto a la progresión.</p> <p>Este análisis económico cuenta con muchos inconvenientes, con respecto a la forma utilizada, la transparencia de los datos.</p> <p>No puede explicarse por qué la calidad de vida es mejor en pacientes con enfermedad estable en la rama combinada vs monodroga, a pesar de tener mayor incidencia de efectos adversos.</p> <p>La dosis de DL monoterapia usada como comparador es mayor a la utilizada en la práctica habitual, con un impacto en el costo incierto.</p> <p>Por las razones expuestas, no se considera un análisis económico robusto para ganar la aceptación por parte del NHS.</p>
<p>Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer⁴⁸ NICE Technology appraisal guidance 27 April 2011</p>	<p>Recomendación: Trabectedina en combinación con DL no está recomendado para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensible.</p> <p>La quimioterapia basada en platino es el tratamiento estándar las pacientes con enfermedad platino sensible. En aquellas que no pueden recibir platino, usualmente reciben paclitaxel semanal. La DL está recomendada como opción en pacientes con enfermedad parcialmente sensible y en aquellas con alergia a los compuestos de platino. Representantes de pacientes declararon que es importante contar con alternativas en las pacientes con resistencia o alergia a estos compuestos.</p> <p>Efectos adversos: la combinación de trabectedina+DL tiene menor incidencia de alopecia comparada con carboplatino+paclitaxel. La neutropenia febril, anemia y trombocitopenia ocurren con mayor frecuencia en la combinación de trabectedina+DL comparado con DL, quizás con mayor requerimiento de hospitalización. La incidencia de sme. mano pie fue mayor en la rama DL monodroga.</p> <p>Eficacia clínica: se considero como evidencia al ensayo OVA301, basado en análisis de subgrupo el cual no fue considerado robusto. También se considero evidencia indirecta con otros comparadores DL, topotecan y paclitaxel.</p> <p>Se encontraron áreas de incertidumbre en la evidencia presentada, derivada del análisis post-hoc de subgrupo de acuerdo al ILP. Los test estadísticos no fueron efectuados para demostrar eficacia entre ambos subgrupos. Los datos utilizados además son datos inmaduros.</p> <p>Análisis de costo efectividad: fue considerado no robusto. El comité considero la totalidad de la población platino sensible con un ICER de £94,800 por QALY ganado (de acuerdo a la evaluación radiológica independiente). Teniendo en cuenta la ausencia de un comparador apropiado, incertidumbre en el modelo usado especialmente para el análisis de subgrupo, el ICER podría ser mayor a £95,000 por QALY ganado. Tomando en cuenta el esquema de acceso para pacientes, el ICER para la población parcialmente sensible es igual o mayor a £68,000 por QALY ganado.</p>
<p>NCCN 2015</p>	<p>No menciona recomendación para esta combinación, ya que no cuenta con</p>

⁴⁸ Disponible en <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA222> ultimo acceso 03/04/2016

	aprobación de FDA	
ESMO 2013	Refiere que en el grupo de pacientes con enfermedad parcialmente sensible al platino, se ha observado un beneficio en sobrevida que surge del análisis de subgrupo del ensayo OVA301. Recomendación Ib (Evidencia proveniente de un ensayo clínico randomizado de buena calidad metodológica, evidencia fuerte o moderada en eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado) Se genero la hipótesis de que este beneficio se debe a la restauración de la sensibilidad al platino prolongando el ILP. Menciona que se encuentran dos ensayos prospectivos randomizados en curso.	
CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO - ESTADIOS AVANZADOS – Y TUMORES NO EPITELIALES DE OVARIO Junio de 2014	Tratamiento de pacientes Parcialmente-Sensible: Se mantienen las opciones de quimioterapia utilizadas en Platino sensible, aunque se ha visto beneficio con el esquema Trabectedina + Doxorubicina Liposomal Pegilada (estudio OVA 301).	

CONCLUSIONES Trabectedina:

En el ensayo randomizado, abierto, fase III de Monk y col, 2010 se reclutó 672 pacientes con cáncer de ovario recaído con enfermedad platino resistente y platino sensible (excluyendo pacientes platino refractarios). Se comparó el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal (DL) + Trabectedina vs Doxorubicina liposomal.

Una de las principales críticas a este trabajo es haber incluido pacientes con enfermedad platino resistente, por lo cual la elección de la rama control fue Doxorubicina liposomal y no un compuesto de platino, el cual hubiese sido un tratamiento más apropiado para la población platino sensible del ensayo.

La randomización de los pacientes fue estratificada por PS (0-1 vs 2) y por ILP (recaída <6 meses vs > 6 meses). Se observó un desbalance entre las ramas: el porcentaje de pacientes con ILP > 12 meses fue mayor en la rama control que en la rama experimental (37% vs 29%), mientras que hubo un mayor porcentaje de pacientes con ILP 6-12 m en la rama experimental (37% vs 28%). Mediana ILP fue 13,3 meses en rama control vs 10,6 meses en rama experimental (P=0,009), estadísticamente significativo.

El reporte original, tuvo un análisis interino de datos en mayo de 2008 con menos eventos de los planificados brindando un menor poder estadístico tanto para el objetivo primario del estudio (SLP) como el secundario (SVG).

Hubo un beneficio en SLP a favor de rama experimental con una mediana 7,3 vs 5,8 m (HR 0,79; 95% IC, 0,65 a 0,96; P=0,0190), mostrando una diferencia absoluta de 1,5 meses. La población con mayor beneficio fue la platino sensible con una mediana 9,2 vs 7,5 m (HR 0,73; 95% IC, 0,56 a 0,95; P=0,0170) y una diferencia absoluta similar, no habiendo mejoras en la población platino resistente. No se demostró beneficio en SVG estadísticamente significativo en la población global del estudio.

La toxicidad más frecuentemente reportada en la rama combinada fue la neutropenia G3/4 63% vs 22%, llevando a un mayor uso de GCSF (42% vs 17% en rama control). La tasa de neutropenia febril fue <10%. La elevación de transaminasas G3-4 fue más frecuente en la combinación, pero transitoria y no acumulativa. El aumento de bilirrubina fue mayor en rama combinada (15 vs 5%). En la rama control fue más frecuente mucositis y sme mano pie (G3 18,5% en la rama DL agente único y 3,9% en la rama combinada, debido probablemente al uso de una dosis mayor de DL en la rama control). El porcentaje de alopecia fue similar en ambas ramas.

Los resultados reportados por pacientes en la publicación de Krasner y col mediante cuestionarios de calidad de vida sugieren que el tratamiento combinado no provocó una mejora en estos parámetros. Solo se observó dentro de todas las escalas de síntomas, una peoría en el síntoma fatiga en los primeros ciclos del tratamiento (3-9) para la rama Trabectedina+DL. Es importante remarcar una pérdida significativa de cuestionarios lo cual puede limitar el análisis. También, desde la perspectiva del paciente, al tratarse de un ensayo abierto no controlado con placebo, aquellos randomizados a la rama control podrían experimentar mayores preocupaciones relativas a sentir que están recibiendo una terapia inferior, lo cual puede alentar el reporte de síntomas a su médico tratante como fuente de sesgo potencial.

El reporte de los datos maduros de SVG (Monk y col, 2012), con una mediana de seguimiento de 47,4 meses no demostró beneficio estadísticamente significativo para ese punto final. Como análisis exploratorio, se concluyó que el ILP tiene influencia en la SVG (a mayor ILP, mayor SVG): la mediana de SVG con ILP <6m fue 13,6 meses, ILP 6-12m fue 20,3 meses y con ILP >12m fue de 32,5 meses. Teniendo en cuenta la estratificación inicial, no hubo diferencias significativas en la población sensible (ILP >6m) ni en la resistente (ILP <6m).

Dado el desbalance entre las ramas con respecto a esta variable, lo cual favorece a la rama control, se efectuó otro análisis exploratorio mediante regresión de Cox, tomando el ILP como covariable continua y no dicotómica (tal como fue estratificado inicialmente en <6 y >6 meses). El HR de este análisis fue 0,77 (95% CI: 0,65-0,91; p = 0,0029) con una reducción del riesgo de muerte del 23% favoreciendo a la rama DL + Trabectedina.

En un análisis de subgrupo, la población parcialmente sensible fue la que experimentó mayor beneficio asociado a la combinación, con una mediana de SVG 22,4 m vs 16,4 m (HR = 0,64; 95% IC:0,47-0,86; p = 0,0027).

Analizando las terapias posteriores, se observó que en los pacientes asignados a la rama combinada la mediana de tiempo desde la randomización al inicio de una terapia con platino fue más prolongada (11,8

versus 18,1 meses en la rama DL+Trabectedina). Sin embargo, la mediana de SVG desde la administración de esta terapia fue similar entre las ramas.

En forma separada, la publicación de Kaye y col analizó el impacto de las terapias subsecuentes, utilizando los datos de un segundo análisis interino con corte en mayo de 2009, el cual cuenta con menos eventos de los planificados brindando un poder estadístico menor (eventos 419, 81% de los requeridos para el análisis de sobrevida). En el subgrupo de pacientes con enfermedad parcialmente sensible (ILP 6-12 meses) la mediana fue de 1.9 meses al inicio del tto subsecuente (HR = 0.64; P = 0.0167) a favor de la rama combinada. La sobrevida desde el tratamiento con platino fue 13.3 vs 9.8 meses, con una diferencia de 3.5 meses (HR = 0.63; P = 0.0357).

El beneficio en sobrevida fue extendido en 8 meses en la proporción de estos pacientes que recibieron platino como 2da línea, y el inicio de esta terapia fue retrasado en una mediana de 4 meses (HR = 0.61; P = 0.0203). La sobrevida en la rama combinada fue 18.6 meses vs 9.9 meses en rama control (HR= 0.54 ICo.32-0.90). De este análisis surge la hipótesis de que esta terapia podría tener un beneficio en términos de impactar en la sobrevida prolongando el intervalo libre de platino, restaurando la quimio sensibilidad.

Cabe remarcar que estos resultados provienen de análisis exploratorios no planificados, post hoc y se consideran generadores de hipótesis, las cuales deben ser validadas en ensayos prospectivos.

Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento desde 2011 el ensayo fase III prospectivo INOVATYON (NCT01379989)⁴⁹, detenido por la menor disponibilidad de doxorubicina liposomal en el mundo. El objetivo primario es demostrar una ventaja en SVG con Trabectedina+DL vs Carboplatino+DL en la población parcialmente sensible. La publicación de datos está planificada para el 2019.

Distintos reportes internacionales de costo efectividad, afirman en sus conclusiones que es incierto, debido a la existencia de áreas de incertidumbre en la evidencia aportada (aun con buena calidad metodológica, pero derivada del análisis post-hoc de subgrupo de acuerdo al ILP; los test estadísticos no fueron efectuados para demostrar eficacia entre ambos subgrupos, los datos utilizados además son datos inmaduros y los comparadores no fueron considerados apropiados) y al análisis económico poco robusto.

La combinación tiene aprobación en el ámbito europeo, recomendada en la guía de ESMO (2014) con una categoría Ib dado el beneficio en sobrevida derivado del análisis de subgrupo en la población parcialmente sensible: Evidencia proveniente de un ensayo clínico randomizado de buena calidad metodológica, evidencia fuerte o moderada en eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

⁴⁹ Colombo y col. TRABECTEDIN AND PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN (PLD) VERSUS CARBOPLATIN AND PLD IN PARTIALLY PLATINUM-SENSITIVE OVARIAN CANCER PATIENTS: INOVATYON STUDY. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 4): iv325-iv326.

doi: 10.1093/annonc/mdu338.67

En el marco de la FDA, se ha requerido la presentación de estudios fase 3 adicionales al ensayo pivotal OVA-301 y el fabricante ha retirado voluntariamente la aplicación luego de esto.

RECOMENDACIÓN Trabectedina:

No se sugiere el uso de Trabectedina asociado a DL en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia entre los 6-12 meses luego de una primera línea basada en platino ^a.

^a Como comentario de expertos, podría considerarse el uso de Trabectedina en aquellas pacientes seleccionadas desde el punto de vista clínico (buen PS, sin comorbilidades severas) con antecedentes de hipersensibilidad al platino.

Recomendación: condicional. Ver Tabla 1 (Implicancias)

Calidad de evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio.

Un trabajo fase III randomizado abierto, sin limitaciones importantes en el diseño. Revisión radiológica independiente. Análisis por ITT. El ocultamiento en la asignación es incierto.

Sin embargo, se ve afectada la validez externa del ensayo por la omisión del uso de quimioterapia basada en platino como comparador, ya que incluyó población platino sensible. Datos basados en análisis de subgrupo no pre planeado, con poder estadístico insuficiente.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Olaparib

La tecnología: En las células normales las vías de reparación del ADN compensan la presencia de mutaciones adquiridas, sin embargo, en las células neoplásicas estas vías suelen estar ausentes o deficientes, por lo cual éstas son más susceptibles al daño sobre el ADN debido a las múltiples mutaciones que albergan.

PARP-1 (poli ADP-ribosa polimerasa) es una enzima de localización nuclear que une ADN con ruptura de simple y/o doble hebra facilitando su reparación a través de otras enzimas en caso de daño moderado o gatillando vías de muerte celular en casos de daño mayor.

Los genes BRCA codifican enzimas reparadoras de ADN que funcionan de una manera independiente de PARP.

Olaparib es un fármaco de administración oral a una dosis de 400 mg dos veces al día en forma continua independiente del peso o superficie corporal. Esta droga es un inhibidor de PARP evitando la reparación de ADN a través de esa vía. Las células con mutaciones en los genes BRCA son susceptibles a los inhibidores PARP (I-PARP) porque de esta forma ambas vías de reparación estarán bloqueadas y por lo tanto se disparará señal de arresto celular y apoptosis.

Definición del problema: Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer de ovario es la presencia de éste en un familiar de primer grado. Aproximadamente un 20% de los tumores malignos epiteliales de ovario son familiares, estando muchos de ellos asociados a mutaciones en los genes BRCA1 y 2.

Las proteínas BRCA 1 y 2 son necesarias para la reparación con alta fidelidad en la ruptura de la doble cadena del ADN a través de la vía de la recombinación homóloga. Los pacientes con cáncer de ovario del **subtipo seroso de alto grado** tienen mutaciones en estos genes a nivel de la línea germinal o somática. Las mutaciones en estos genes se observan con mayor frecuencia en el grupo de enfermedad platino sensible que resistente (38% vs 17%).

El 09 de agosto de 2016 ANMAT aprueba a través de la disposición 8918, olaparib como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y BRCA 1 o 2 mutado que estén respondiendo (respuesta completa o parcial) a terapia basada en platino.

En los Estados Unidos, olaparib recibió la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en diciembre de 2014 como monoterapia en pacientes con cáncer de ovario avanzado que hayan recibido 3 o más líneas de quimioterapia y con presencia de mutación a nivel germinal o sospecha de la misma en BRCA determinado por el test diagnóstico aprobado por la FDA.

En enero del 2015 la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) aprobó olaparib como monoterapia para tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario con mutación BRCA (germinal y/o somática) en recaída sensible a platino que estén en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Análisis de la evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Kaye S. B. y col ⁵⁰ Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With BRCA1 or BRCA2 Mutations and Recurrent Ovarian Cancer J Clin Oncol 2011	N: 97 Población: cáncer de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal recurrente a menos de 12 meses de QT basada en platino (platino resistente y parcialmente sensible) y BRCA 1/2 mutado en línea germinal Diseño: Abierto Randomizado 1:1:1 Multicéntrico Características: BRCA1 81,3% brazo 1 87,5 % brazo 2 81,8% brazo 3 Población platino resistente (recaída menor a 6 meses):	Primario: SLP basado en RECIST Secundario: TRO Seguridad	Fecha de corte para análisis: 15 de Septiembre de 2009 para SLP 30 de abril de 2010 para SVG	Experimental 1: (n:32) olaparib 200 mg dos veces al día Experimental 2: (n:32) olaparib 400 mg dos veces al día Control : (n:33) doxorubicina liposomal (DLP) 50 mg/m2 cada 28 días	SLP: Sin beneficio de la intervención experimental sobre grupo control. Medianas: Grupo 1 : 6,5 meses (IC95% 5,5 - 10,1) Grupo 2: 8, 8 meses (IC95% 5,4 - 9,2) DLP :7,1 meses (IC95% 3,7 10,7) HR 0,88 (IC95% 0,5 -1,56; P = 0,66) grupo 1 +2 vs grupo control HR 0,91 (IC95% 0,48-1, 74; P = 0,78) grupo 1 vs control HR 0,86 (IC95% 0,45-1,62; P = 0,63) grupo 2 vs control SVG: Sin beneficio de la intervención experimental sobre grupo control HR 0,66 (IC95% 0,27 -1,55) grupo control vs grupo 1 HR 1,01 (IC95% 0,44 - 2,27) grupo control vs grupo 2 Calidad de vida: Sin diferencia ES entre los grupos experimentales y control con respecto a FACT-O Symptom

⁵⁰ Stan B. Kaye, Jan Lubinski, Ursula Matulonis, Joo Ern Ang, Charlie Gourley, Beth Y. Karlan, Amit Amnon, Katherine M. Bell-McGuinn, Lee-May Chen, Michael Friedlander, Tamar Safra, Ignace Vergote, Mark Wickens, Elizabeth S. Lowe, James Carmichael, and Bella Kaufman. Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With BRCA1 or BRCA2 Mutations and Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;30(4):372-9. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9215. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203755

	<p>56,1% brazo 1 50% brazo 2 42,42% brazo 3</p> <p>ECOG hasta 2 Enfermedad medible</p>				<p>Index and Trial Outcome Index scores.</p> <p>Mayor tasa de mejoría para grupo 2 vs control para el total de FACT-O score (odds ratio 7,23; IC95% 1,09 -143,3; P = 0,039)</p> <p>Seguridad:</p> <p>Náusea grado 3 / 4 : 5% vs 6% grupo 1 y 2 vs control</p> <p>Fatiga grado 3/4: 6% vs 9% grupo 1 y 2 vs control</p> <p>Dolor abdominal grado 3 / 4 :: 3% vs 6% grupo 1 y 2 vs control</p> <p>Vómitos grado 3 / 4 : 2% vs 3% grupo 1 y 2 vs control</p>
<p>Ledermann J. y col⁵¹</p> <p>Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer</p> <p>N Engl J Med. 2012</p>	<p>N:265</p> <p>Población: cáncer de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal recurrente de alto grado (2 o 3) seroso o con componente seroso de alto grado sensible a platino (rta objetiva a terapia basada en platino por más de 6 meses)</p>	<p>Primario: SLP determinado por investigador en base a RECIST 1.1</p> <p>Secundario: SVG</p>	<p>Reclutamiento: 28 agosto 2008 - 9 febrero 2010</p>	<p>Experimental: (n: 136) Olaparib 400 mg dos veces al día como terapia de mantenimiento</p> <p>Control: (n:129) Placebo</p>	<p>SLP</p> <p>153 eventos</p> <p>mediana SLP 8,4 meses experimental</p> <p>mediana SLP 4,8 meses control</p> <p>HR: 0,35 (IC 95% 0,25 - 0,49; P < 0,001)</p> <p>SVG:</p> <p>101 eventos, 52 en rama experimental y 49 en placebo</p> <p>mediana SVG 29,7 meses experimental</p> <p>mediana SVG 29,9 meses placebo</p> <p>HR 0,94 (IC 95% 0,63 -1,39; P = 0,75)</p>

⁵¹ Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22452356

	<p>Las participantes debían haber recibido 2 o más terapias basadas en platino con rta objetiva definida por RECIST o CA125 en la más reciente con un nivel de CA125 normal previo a la randomización .</p> <p>Mediana de regímenes basado en platino : 2</p> <p>Diseño: Fase 2 Doble ciego controlado con placebo Randomizado 1:1 Multicéntrico</p> <p>Características: Respuesta a QT previa basada en platino 41,9% experimental 48,8% placebo</p> <p>Mutación BRCA 22,8% experimental 21,7% placebo</p> <p>El test para determinar</p>			<p>Todas las participantes iniciaron placebo u olaparib dentro de las 8 semanas luego de completar la última dosis de QT basada en platino</p>	<p>Seguridad: incidencia de EA grado 3-4 fue de 35,3% en experimental vs 20,3% en placebo</p>
--	--	--	--	--	---

	<p>status BRCA no era mandatorio</p> <p>Factores conocidos que afectan status BRCA (por ej: ancestría judía) estaban balanceados</p> <p>ECOG hasta 2 Enfermedad medible</p>				
<p>Ledermann J. y col⁵²</p> <p>Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial</p> <p>Lancet Oncol 2014</p>	<p>Diseño descrito en ledermann 2012</p> <p>Reporte de segundo análisis interino de SVG y análisis retrospectivo preplanificado según status BRCA</p> <p>Grupo experimental: N:136 BRCA conocido 96 % (n:131) BRCA positivo en línea germinal o somática 56% (n:74)</p> <p>Grupo placebo : N:129 BRCA conocido 95% (n:123) BRCA positivo en línea germinal o somática 50% (n: 62)</p>	<p>SLP: mediana de seguimiento 5,6 meses. Análisis exploratorio</p> <p>Población BRCA mutado positivo: mediana grupo olaparib 11,2 meses (IC95% 8,3–No calculable) mediana grupo placebo 4,3 meses (IC95%3-5,4) HR 0,18 (IC95% 0,10–0,31; p<0,0001)</p> <p>Población BRCA mutado negativo: mediana grupo olaparib 7,4 meses (IC95%5,5–10,3) mediana grupo placebo 5,5 meses (IC95% 3,7–5,6) HR 0,54 (IC95%0,34–0,85; p=0,0075)</p> <p>SVG: HR 0,88 (IC95% 0,64–1,21; p=0,44)</p> <p>Población BRCA mutado positivo: (datos maduros 52%) mediana olaparib:34,9 meses mediana placebo:31,9 meses HR 0,73 (IC95% 0,45–1,17; p=0,19)</p>			

⁵² Jonathan Ledermann, Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare L Scott, Werner Meier, Ronnie Shapira-Frommer, Tamar Safra, Daniela Matei, Anitra Fielding, Stuart Spencer, Brian Dougherty, Maria Orr, Darren Hodgson, J Carl Barrett, Ursula Matulonis. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Epub 2014 May 31. PMID: 24882434

Cáncer de Ovario

	<p>BRCA determinado por secuenciación en sangre periférica o tejido tumoral . Medición en mayor frecuencia retrospectiva</p> <p>18 (14%) de los 136 pacientes con mutación BRCA tenían mutación somática en el tumor (8 del grupo olaparib y 10 en el grupo control)</p> <p>Fecha de corte para análisis: 26/11/2016</p> <p>SLP: 30/06/2010 mediana de seguimiento 5,6 meses Análisis exploratorio</p> <p>SVG: 26/11/2012 Segundo análisis interino con 58% de datos maduros Mediana de seguimiento 37,3 meses</p> <p>TRO: según criterio RECIST o GCIG</p> <p>Análisis exploratorio preespecificado de puntos finales de eficacia según BRCA status</p> <p>Datos acerca de progresión no fueron obtenidos luego del primer análisis de SLP (30/06/2010) Por lo que para determinar progresión realizan análisis exploratorio retrospectivo de: tiempo a la primera terapia</p>	<p>Población BRCA mutado negativo: HR 0,99 (IC95% 0,63–1,55; p=0,96)</p> <p>La SVG final se evaluará con 226 eventos (85% madurez)</p> <p>Terapias subsiguientes a la fecha de segundo análisis interino:</p> <p>41 (55%) de los 74 con mutación BRCA en el grupo olaparib habían recibido otra terapia vs 52 (84%) de los 62 pacientes en el grupo placebo</p> <p>14 (23%) del grupo placebo con mutación BRCA recibieron inhibidor PARPP vs 0% en grupo olaparib</p> <p>TFST: Población global: mediana olaparib:13,4 m mediana placebo:6,7 m HR 0,40 (IC95% 0,30-0,52;p<0,0001)</p> <p>BRCA mutado positivo: mediana olaparib:15,6 m mediana placebo:6,2 m HR: 0,33 (IC95% 0,22-0,5;p<0,0001)</p> <p>BRCA no mutado: mediana olaparib: 12,9 m mediana placebo: 6,9 m HR 0,45 (IC95% 0,30-0,67;p<0,0001)</p> <p>TSST: Población global: mediana olaparib:19,1 mediana placebo:14,8 HR 0,53(IC95% 0,40-0,71;p<0,0001)</p> <p>BRCA mutado positivo: mediana olaparib:23,8 m mediana placebo:15,2 m HR: 0,44 (IC95% 0,29-0,67;p=0,000013)</p> <p>BRCA no mutado: mediana olaparib:17,1 m</p>
--	---	---

	<p>subsecuente o muerte (TFST)</p> <p>Para evaluar beneficio del tto más allá de la progresión acorde a EMA realizan análisis exploratorio retrospectivo de tiempo a segunda terapia subsecuente o muerte (TSST)</p>	<p>mediana placebo: 14,7 m HR: 0,64 (IC95% 0,42-0,96;p=0,033)</p> <p>Seguridad: Los EAs grado 3 más frecuentes en grupo olaparib fueron fatiga en un 7% y anemia en un 5% vs. un 3% y < a 1 % en grupo placebo SAEs fueron registrados en 18% de grupo olaparib vs 9% de grupo placebo Tolerancia similar en ptes independientemente del status BRCA</p> <p>Calidad de vida: Mejoría en TOI, FOSI y FACT-O scores no difirió según grupo de tto en la población total del estudio o basado en status BRCA Evaluación sin confrontación estadística debido a que no presentó el poder suficiente y naturaleza exploratoria</p>
<p>Ledermann y col ⁵³</p> <p>Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis.</p> <p>ASCO meeting 2016</p>	<p>Reporte de SVG luego de 77% de los eventos (muerte) esperados (30 septiembre 2015)</p> <p>El status BRCA fue conocido en 254/265 de las ptes</p> <p>La significancia estadística para SVG se determinó con un criterio de alfa a dos colas =0,95% y un valor de P<0,0095 considerada nominal</p>	<p>SVG población global: mediana olaparib : 29,8 m mediana placebo :27,8 m HR 0,73(IC95% 0,55-0,96;p nominal =0,02483)</p> <p>tasa de SVG 5 años olaparib : 29,,2% tasa de SVG 5 años placebo :20,4%</p> <p>SVG BRCA mutado positivo: 70% de datos maduros mediana olaparib : 34,9 m mediana placebo: 30,2 m HR 0,62 (IC95% 0,41-0,94;p nominal =0,02480)</p> <p>tasa de SVG 5 años olaparib : 36,9% tasa de SVG 5 años placebo:24,3%</p> <p>SVG BRCA mutado negativo: 84% de datos maduros mediana olaparib:24,5 m mediana placebo:26,6 m HR:0,83(IC95%0,55-1,24;p nominal=0,37)</p>

⁵³ Ledermann J. y col Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5501).

abstract 5501	<p>TFST BRCA mutado positivo: 82% de datos maduros mediana olaparib:15,6 m median placebo:6,2 m HR0,32(IC95% 0,22-0,48;p<0,00001)</p> <p>TFST BRCA mutado negativo: 91% de datos maduros mediana olaparib:12,9 m mediana placebo:6,9 m HR:0,45 (IC95%0,30-0,66;p=0,00006)</p> <p>TSST BRCA mutado positivo: 79% de datos maduros mediana olaparib :22 m mediana placebo : 15,3 m HR:0,41 (IC95%0,28-0,62;p=0,00001)</p> <p>TSST BRCA mutado negativo: 90% de datos maduros mediana olaparib: 17 m mediana placebo 14,7 m HR:0,63 (IC95% 0,43-0,94;p=0,02263)</p> <p>Seguridad: No se reportaron nuevos EAs 3 casos de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda desde 2012 sin nuevos casos. 2 en grupo olaparib a los 57 y 10 meses de tto y un caso en grupo placebo a los 44 meses de tto.</p>				
Oza A. M. y col ⁵⁴ Olaparib combined with chemotherapy	N:162 Población: cáncer de ovario recurrente platino sensible seroso	Primario: SLP por revisión central en base a (RECIST 1.1) y criterio	12 de febrero 2010-30 de julio 2010	Experimental: (n:81) olaparib 200 mg dos veces al día	SLP: rama experimental mostró mejoría ES mediana SLP experimental 12,2 meses (IC 95%I 9,7 - 15,0) mediana SLP control 9,6 meses (IC95% 9,1 - 9,7) HR : 0,51 (IC95% 0,34 -0,77; P =

⁵⁴ Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, Colombo N, Špaček J, Vuylsteke P, Hirte H, Mahner S, Plante M, Schmalfeldt B, Mackay H, Rowbottom J, Lowe ES, Dougherty B, Barrett JC, Friedlander M. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):87-97. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0. Epub 2014 Dec 4. PMID:25481791

Cáncer de Ovario

<p>for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial</p> <p>Lancet Oncol 2015</p>	<p>de alto grado que hayan recibido hasta 3 cursos previos de platino sin progresión en los últimos 6 meses</p> <p>Diseño: Fase 2 Abierto Randomizado 1:1 Multicéntrico Estratificación: ILP Número de regímenes basado en platino previos</p> <p>El testeo BRCA no fue mandatorio al ingreso</p> <p>Muestras tumorales archivadas fueron analizadas retrospectivamente Teniendo en cuenta BCRA en línea germinal y somática 107 (66%) fueron testeados y 41 (38%) tenían mutación positiva (20 del grupo experimental y</p>	<p>GCIg CA-125</p> <p>Secundario: SVG</p>	<p>Fecha de corte para análisis de SVG: 31 de enero 2014</p>	<p>1 a 10 cada 21 días en combinación con paclitaxel 175 mg/m² día 1 + carboplatino AUC 4 día 1 cada 21 días EV por lo menos hasta 4 ciclos continuado con olaparib (400 mg dos veces por día hasta PE</p> <p>Control: (n:81) Paclitaxel 175 mg/m² día 1 + carboplatino AUC 4 día 1 cada 21 días EV por 6 ciclos</p>	<p>0,0012)</p> <p>Subgrupo BRCA mutado positivo: se observó mejoría en SLP para el grupo olaparib. HR 0,21(IC95% 0,08–0,55; p=0,0015)</p> <p>SVG: rama experimental no mostró mejoría ES HR : 1,17 (IC95% 0,79 -1,73; P = 0,4379) mediana SVG experimental 33,8 meses mediana SVG control 37,6 meses</p> <p>Seguridad: Fase QT: Náusea grado 3-4 1,2% experimental 1,3% control Fatiga grado 3-4 7,4% experimental 4,0% control Dolor abdominal grado 3-4 0 % experimental 2,67% control Vómitos grado 3 - 4: 1,23% experimental 0% control Anemia grado 3-4 8,6% experimental 6,7% control Neutropenia grado 3-4 43,2% experimental 34,7% control</p> <p>Durante fase mantenimiento: Náusea grado 3-4: 1,2% experimental 0 % control Fatiga grado 3-4 0% ambos grupos Dolor abdominal grado 3-4: 0% en ambos grupos Vómitos grado 3-4:</p>
---	--	---	--	--	--

	21 del grupo control) ECOG hasta 2 Enfermedad medible			156 recibieron tratamiento 81 brazo experimental 75 brazo control (6 retiraron consentimiento informado) 121 iniciaron la segunda fase: Mantenimiento/experimental = 66 Observación/control n = 55	1,23% experimental 0% control Anemia grado 3-4: 7,6% experimental 1,8% control Neutropenia grado 3-4: 4,5% experimental 0% control
Kaufman B. y col ⁵⁵ Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2	N:298 Población: presencia de mutaciones BRCA 1-2 en línea germinal y cáncer recurrente Cohorte de interés:	Primario: Tasa de respuesta tumoral	reclutamiento: 21 de febrero 2010-31 de julio 2012	intervención: olaparib 400 mg dos veces por día hasta PE	Tasa de respuesta: 31.1% (n: 60/ 193; IC95% 24,6-38,1 Enfermedad estable con persistencia > a 8 semanas fue observada en el 40,4% de la cohorte (n: 78; IC 95% 33,4- 47,7) Mediana de duración de rta : 225 días

⁵⁵ Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, Mitchell G, Fried G, Stemmer SM, Hubert A, Rosengarten O, Steiner M, Loman N, Bowen K, Fielding A, Domchek SM. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):244-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728. Epub 2014 Nov 3. PMID:25366685

<p>Mutation</p> <p>J Clin Oncol 2015</p>	<p>N: 193 cáncer de ovario (n:178) , trompa de falopio (n:4) o primario peritoneal (n:11) resistente a platino (recaída dentro de los 6 meses) o no apto para platino Diseño: Fase 2 Multicéntrico Abierto No randomizado</p> <p>Características: Enfermedad medible por RECIST 1.1 ECOG hasta 2 77% BRCA1 23% BRCA2 1 pte en ambos genes Número medio de tto previos: 4,3</p>		-		<p>Mediana de SLP 7 meses Proporción de ptes libres de progresión a los 6 meses : 54,6% Mediana de SVG 16,6 meses</p> <p>Seguridad: Los EAs más frecuentes fueron fatiga , náuseas y vómitos EAs grado 3 fueron reportados en 54% de la cohorte , el más frecuente fue anemia (17%)</p> <p>120 de 298 (40,3%) experimento EA que requirió modificación de dosis</p>
<p>Domchek S.M. y col⁵⁶</p> <p>Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline</p>	<p>Diseño descrito en Kaufmann 2015</p> <p>Descripción de resultados de la cohorte con cáncer de ovario:</p>	<p>Ptes con enfermedad medible y más de 3 terapias (n:137): TRO : 34% (IC95% 26-42) Mediana de duración de la rta (DR) : 7,9 meses (IC95% 5,6 -9,6)</p> <p>platino sensible (n: 39) TRO : 46 %</p>			

⁵⁶ Susan M.Domchek, C Aghajanian, R Shapira-Frommer, R K.Schmutzler ,M . Audeh, M Friedlander , J Balmaña , G Mitchell, G Fried, S M. Stemmer, A Hubert, O Rosengarten , N Loman , J.D. Robertson, H Mann, B Kaufman
Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gynecol Oncol. 2016 Feb;140(2):199-203. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.020. Epub 2015 Dec 23. PMID:26723501

Cáncer de Ovario

<p>BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy</p> <p>Gynecologic Oncology 2016</p>	<p>154/193 de la cohorte de cáncer de ovario recibió más de 3 líneas de QT 137/154 tiene enfermedad medible</p> <p>La platino sensibilidad fue evaluada retrospectivamente</p>	<p>DR :8,2 meses</p> <p>platino resistente (n:81) TRO: 30% DR :8 meses</p> <p>platino refractario (n:14) TRO: 14 % DR: 6,4 m</p> <p>6 ptes con rta al platino previa desconocida</p> <p>Mediana SLP (n:154) con más de 3 líneas de tto : 6,7 meses Mediana SLP platino sensible 9,4 meses Mediana SLP platino resistente 5,5 meses</p> <p>Seguridad: 3% (n:6) muertes asociadas a EA</p>
---	--	---

REVISIONES METANALISIS

Referencia	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
<p>Wiggins AJ y col⁵⁷</p> <p>Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (Review)</p> <p>Cochrane Database of</p>	<p>1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.</p> <p>1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.</p> <p>1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.</p> <p>1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.</p>	<p>N:599</p> <p>Ensayos incluidos: 4</p> <p>Población: mujeres con cáncer epitelial de ovario</p> <p>Ramas:</p> <p>Inhibidores PARP vs placebo</p> <p>Inhibidores PARP vs QT</p> <p>Inhibidores PARP +QT vs QT</p>	<p>Uno de los estudios incluye un inhibidor PARP (veliparib) con evidencia limitada y de baja calidad debido al bajo número de ptes (n:75).</p> <p>Olaparib, en promedio, mejora la SLP cuando se agrega al tto convencional o cuando es usado como mantenimiento en enfermedad platino sensible comparado con placebo (HR 0,42; IC 95% 0,29- 0,60; n: 426 proveniente de dos estudios) pero no produce mejora en SVG (HR 1,05; IC95% 0,79-1,39; n: 426 proveniente de dos estudios).</p> <p>Calidad de la evidencia (GRADE):</p>	<p>Alta calidad (++)</p>

⁵⁷ Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD007929. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub3. PMID: 25991068

<p>Systematic Reviews 2015</p>	<p>1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.</p>	<p>Objetivos: Determinar los beneficios y riesgos de IPARP en el tto de cáncer epitelial de ovario (SVG, calidad de vida, toxicidad)</p> <p>Años de búsqueda : 1990-2015</p>	<p>moderada</p> <p>Olaparib fue asociado con más EA grado 3-4 durante la fase mantenimiento comparado con rama control (RR 1,74; IC 95% 1,22- 2,49; n: 385 proveniente de dos estudios)</p> <p>Los datos acerca de la CV fue insuficiente para realizar MA Identificaron 4 estudios en proceso</p> <p>Conclusión: Los inhibidores PARP aparentan mejorar la SLP en mujeres con recurrencia platino sensible. Los estudios en desarrollo proveerán mayor información si esta mejora en SLP genera mejora en la SVG. Se requiere mayor investigación para evaluar si existe algún beneficio en la población platino resistente.</p>	
EVALUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONOMICAS / GUIAS				
REFERENCIA	CONCLUSIONES			
<p>NICE⁵⁸ Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and</p>	<p>Olaparib está recomendado dentro de su autorización como opción para tratar adultos con cáncer de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal recaído platino sensible con mutación BRCA 1-2 sólo si: realizaron 3 o más cursos de QT basada en platino y el costo de olaparib luego de 15 meses de tto sea absorbido por la compañía productora.</p> <p>La evidencia proviene de un estudio fase 2 randomizado controlado que compara olaparib con placebo en ptes con cáncer de ovario recaído platino sensible</p>			

⁵⁸ nice.org.uk/guidance/ta381

<p>peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy</p> <p>Technology appraisal guidance</p> <p>Published: 27 January 2016</p>	<p>El comité revisor de evidencia considero que la evidencia clínica ,aportada por el fabricante,para el subgrupo de ptes que recibió 3 o más líneas previas de platino debe ser interpretada con cautela debido al tamaño pequeño de la muestra y disbalance entre ambos grupos .</p> <p>La determinación del estado BRCA1-2 fue testeado retrospectivamente en la mayoría de los casos.</p> <p>El test de interacción entre el subgrupo BRCA y toda la población fue inconcluso así que no es posible saber si es certero el efecto del tto sobre ese subgrupo.</p> <p>La SLP en este subgrupo fue de 6,9 meses (hazard ratio 0.11).</p> <p>El aumento de ICERs presentado por la compañía para olaparib vs vigilancia en ptes con recaída platino sensible y BRCA positivo es por encima del rango considerado normal para ser costoefectivo</p>
<p>Scottish medicine consortium⁵⁹</p> <p>5 de junio 2015</p>	<p>Realizan evaluación como terapia de fin de vida o huérfana a olaparib como monoterapia para el mantenimiento en ptes con cáncer de ovario ,trompa de falopio o primario peritoneal seroso de alto grado en recaída platino sensible y mutación BRCA (línea germinal o somática) .</p> <p>La recomendación está basada en un estudio fase 2 controlado por placebo. En el subgrupo de pacientes con BRCA positivo olaparib fue asociado con mejoría en SLP comparado con placebo. Se aguarda el análisis de SVG madura.</p> <p>La justificación del costo del tto por parte de la compañía en relación al beneficio no fue suficiente para ganar aceptación , por lo que no está recomendado el uso de olaparib .</p>
<p>NCCN ⁶⁰</p> <p>V1.2016</p> <p>Ovarian cancer</p>	<p>El panel recomienda olaparib como monoterapia en cáncer de ovario recurrente que hayan recibido más de 3 líneas citotóxicas y BRCA mutado en línea germinal</p>

CONCLUSIONES Olaparib:

En el año 2011 un ensayo fase dos abierto (Kaye S. B. y col, JCO 2011) randomizó 97 mujeres con cáncer de ovario (CO), trompa de falopio (TF) o primario peritoneal recurrente (PPR) a menos de 12 meses de QT basada en platino (platino resistente y parcialmente sensible) y BRCA 1 o 2 mutado en línea germinal a recibir olaparib 400 mg dos veces por día, olaparib 200 mg dos veces por día o doxorubicina liposomal. No hubo diferencias en SLP (punto final primario) entre los grupos.

Lederman J. y col publicaron en 2012 un ECA fase dos, doble ciego y multicéntrico, que reclutó 265 pacientes con CO, TF, PPR con componente seroso de alto grado, ECOG 2, enfermedad medible y sensibilidad a platino (definido como respuesta objetiva a terapia basada en platino por más de 6 meses).

⁵⁹ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olaparib_Lynparza_FINAL_June_2015_for_website.pdf

⁶⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

Las participantes debían haber recibido 2 o más terapias basadas en platino con respuesta objetiva definida por RECIST o CA-125, con un nivel de biomarcador normal previo a la randomización. La mediana de regímenes basados en platino fue de 2. La mutación BRCA fue positiva en 22,8% de la rama experimental y 21,7% en la rama placebo, si bien el test para determinar status BRCA no era mandatorio.

Las pacientes fueron randomizadas para recibir olaparib 400 mg dos veces al día (n:136) como terapia de mantenimiento vs placebo (n:129). Todas las participantes iniciaron placebo u olaparib dentro de las 8 semanas luego de completar la última dosis de platino.

La mediana de SLP (punto final primario) fue superior para el grupo experimental (8,4 meses) en comparación con el grupo control (4,8 meses) con un HR para progresión de 0,35 (IC 95% 0,25 - 0,49; $P < 0,001$). No hubo diferencias ES para SVG en esta publicación. La incidencia de EA grado 3-4 fue de 35,3% en la rama experimental vs 20,3% en la rama placebo.

En el año 2014 se publica el segundo análisis interino de SVG y un análisis retrospectivo exploratorio pre planificado de puntos finales según status BRCA. Las mutaciones en los genes BRCA fueron detectadas por secuenciación en sangre periférica o tejido tumoral y la medición en mayor frecuencia fue retrospectiva.

Con respecto al grupo experimental (n:136) se determinó el status BRCA en un 96% (n:131) donde un 56% (n:74) presentaron alguno de los genes BRCA mutado ya sea en la línea germinal o somática. En el grupo placebo (n:129) se determinó el status BRCA en un 95% (n:123) de los cuales fue positivo para la mutación en la línea germinal o somática en un 50% (n:62). La mutación BRCA somática se demostró en 18 (14%) de los 136 pacientes (8 del grupo olaparib y 10 en el grupo control).

La fecha establecida para el análisis fue el 26 de noviembre de 2012. Los datos acerca de progresión de enfermedad no fueron obtenidos luego del primer análisis en este punto final (30/06/2010), por lo que para estimar progresión realizan el análisis exploratorio retrospectivo de tiempo a la primera terapia subsecuente o muerte (por su sigla en inglés, TFST). Para evaluar el beneficio del tratamiento más allá de la progresión acorde a requerimientos de EMA realizan un análisis exploratorio retrospectivo de tiempo a segunda terapia subsecuente o muerte (por su sigla en inglés, TSST).

La SLP con una mediana de seguimiento de 5,6 meses en la población BRCA positivo (análisis exploratorio) fue mayor en el grupo olaparib (11,2 meses) en comparación con el grupo placebo (4,3 meses) con un HR para progresión de 0,18 (IC95% 0,10–0,31; $p < 0,0001$). En la población sin mutación de BRCA también se registró diferencia ES entre las intervenciones comparadas, con una mediana de SLP en el grupo olaparib de 7,4 meses vs 5,5 meses en el grupo placebo (HR 0,54; IC95% 0,34–0,85; $p = 0,0075$).

La SVG en el segundo análisis interino realizado el 26 de noviembre del año 2012 con un 58% de los datos maduros y una mediana de seguimiento de 37,3 meses tuvo como resultado en la población global del estudio un HR de muerte de 0,88 (IC95% 0,64–1,21; $p = 0,44$). En cuanto a la población BRCA mutado, con un 52% de datos maduros, se determinó un HR para muerte de 0,73 (IC95% 0,45–1,17; $p = 0,19$) con una mediana de SVG para la rama olaparib de 34,9 meses y de 31,9 meses para la rama placebo. En la población sin mutación BRCA tampoco se registró diferencia ES en este objetivo

secundario (HR 0,99; IC95% 0,63–1,55; $p=0,96$). La SVG final se evaluará con 226 eventos (85% madurez).

En el análisis de terapias subsiguientes a la fecha de segundo análisis interino, 41 (55%) de los 74 participantes con mutación BRCA en el grupo olaparib habían recibido otra terapia vs. 52 (84%) de los 62 pacientes en el grupo placebo. Un 23 % (14 pacientes) del grupo placebo con mutación BRCA recibieron inhibidor PARP vs ningún paciente en el grupo olaparib. La mediana de tiempo a la primer terapia subsiguiente o muerte (TFST) fue ES mayor para el grupo olaparib que para el grupo placebo, tanto en la población global como en BRCA mutado y no mutado. La mediana de tiempo de segunda terapia subsiguiente o muerte (TSST) fue mayor con significancia estadística para el grupo olaparib que para el grupo placebo en la población global y BRCA mutado.

Los EA grado 3 más frecuentes en el grupo olaparib vs el grupo placebo fueron fatiga en un 7% y anemia en un 5% vs. 3% y <1 % respectivamente. Los EA serios fueron registrados en una frecuencia del 18% en el grupo olaparib y de un 9% en el grupo placebo. La tolerancia fue similar en los participantes independientemente del status BRCA.

La Calidad de vida se evaluó, pero no realizaron test de confrontación estadística debido a que no presentó poder estadístico suficiente. La mejoría registrada en los scores TOI, FOSI y FACT-O no difirió según grupo de intervención ni población (BRCA mutado positivo/negativo).

Se presentó a modo de resumen en la reunión anual 2016 de la Asociación americana de Oncología clínica (ASCO) el análisis de SVG con el 77% de los datos maduros. La mediana de SVG fue mayor para olaparib en comparación con placebo tanto para la población global del estudio como para las pacientes con gen BRCA mutado. Es probable que el beneficio visto en la población global este influenciado por el peso de la población con presencia de las mutaciones. Sin embargo este punto final secundario no cumple el criterio de significancia estadística. Con respecto a los otros puntos estudiados, TSFT y TSST, fueron positivos ES en la rama experimental en el subgrupo con mutación BRCA presente y ausente. No se registraron nuevos EA.

Oza M. y col en el año 2015 publican un estudio abierto fase dos que reclutó 162 pacientes con cáncer de ovario recurrente seroso de alto grado y platino sensible que habían recibido hasta 3 cursos previos de platino sin progresión en los últimos 6 meses, con ECOG hasta 2 y enfermedad medible. Las participantes fueron randomizadas a recibir olaparib en asociación a carboplatino y paclitaxel seguido de olaparib a modo de mantenimiento vs. carboplatino y paclitaxel solamente.

El testeo BRCA no fue mandatorio al ingreso y las muestras tumorales archivadas fueron analizadas retrospectivamente. Teniendo en cuenta los genes BCRA en la línea germinal y somática: 107 (66%) fueron testeados y 41 (38%) tenían mutación positiva (20 del grupo experimental y 21 del grupo control).

Este estudio fue positivo en SLP para la combinación (punto final primario) en la población global analizada y en la población BRCA positivo, pero no hubo beneficio en SVG.

En cuanto a la seguridad durante la fase de QT se registró neutropenia grado 3-4 en un 43,2% del grupo experimental y en un 34,7% del control, también fatiga grado 3-4 en un 7,4% del grupo experimental y en un 4,0% del grupo control. Durante la fase de mantenimiento se registró anemia grado 3-4 en un 7,6%

del grupo experimental y en un 1,8% del grupo control así como también neutropenia grado 3-4 en un 4,5% del grupo experimental y 0% en control.

Kaufman B. y col publican en el año 2015 un estudio abierto fase dos no randomizado, de una sola rama que evalúa la tasa de respuesta tumoral en 298 pacientes con presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 en la línea germinal y cáncer recurrente. De esta cohorte 178 tenían diagnóstico de cáncer de ovario, con enfermedad platino resistente o no aptas para recibir platino, enfermedad medible por RECIST 1.1 y ECOG hasta 2. Un 77% de la cohorte tenían positividad en el gen BRCA1 y un 23% en el gen BRCA2, un sólo participante tenía mutación en ambos genes.

El número medio de terapias previas fue de 4,3. La intervención sobre la cohorte fue de olaparib 400 mg dos veces por día hasta progresión de enfermedad. La tasa de respuesta fue de 31.1% (n: 60/ 193; IC95% 24,6-38,1). En el 40,4% de la cohorte (n: 78; IC 95% 33,4- 47,7) fue observada enfermedad estable con persistencia > a 8 semanas. La mediana de duración de la respuesta fue de 225 días y la mediana de SLP fue de 7 meses. La proporción de pacientes libres de progresión a los 6 meses fue de 54,6% con una mediana de SVG de 16,6 meses.

Los EA más frecuentes fueron fatiga, náuseas y vómitos. Los EA grado 3 fueron reportados en el 54% de la cohorte, el más frecuente fue anemia (17%). Un 40,3% de los participantes experimentó algún EA que requirió modificación de dosis.

Domchek S.M. y col (2016) realizan una descripción de la cohorte con cáncer de ovario incluida en la publicación referida previamente (Kaufman B. y col 2015). La mayoría de las pacientes recibieron más de 3 líneas de QT y tenían enfermedad medible. La sensibilidad al platino fue evaluada retrospectivamente: 39 participantes fueron platino sensibles con una TRO de 46 % y duración de la respuesta de 8,2 meses y 81 pacientes fueron platino resistentes con una TRO de 30% y 8 meses de duración de la respuesta. Finalmente 14 fueron platino refractarias con una TRO de 14 % y una duración de la respuesta de 6,4 m. De 6 pacientes la respuesta al platino fue desconocida.

La mediana de SLP de las participantes con más de 3 líneas de tratamiento fue de 6,7 meses. La mediana de SLP según sensibilidad al platino fue de 9,4 meses y 5,5 meses en la población sensible y resistente respectivamente. Reportaron 6 muertes (3%) asociadas a EA.

El grupo Cochrane publica en el año 2015 una revisión sistemática de alta calidad que reúne 4 ensayos con un total de 599 pacientes. Las comparaciones estudiadas fueron IPARP vs placebo, IPARP vs QT e IPARP +QT vs QT. El objetivo fue determinar los beneficios y riesgos de IPARP en el tratamiento de cáncer epitelial de ovario.

Los autores concluyen que los IPARP impresionan mejorar la SLP en la recurrencia platino sensible, pero que los estudios en desarrollo proveerán mayor información sobre si esta mejoría se traduce en beneficio en la SVG. Sostienen también que se requiere mayor investigación para evaluar si existe algún efecto en la población platino resistente.

NICE publica una evaluación de tecnología sanitaria en el año 2016 donde olaparib está recomendado dentro de su autorización como opción para tratar adultos con CO, TF o PPR en recaída platino sensible y mutación BRCA 1-2 positiva, sólo si realizaron 3 o más cursos de QT basada en platino bajo ciertas condiciones (el costo de olaparib luego de 15 meses de tratamiento debe ser absorbido por la compañía

productora). El ICER presentado por la compañía para olaparib vs vigilancia en pacientes con recaída platino sensible y BRCA mutado positivo, es elevado por lo cual no es considerado costo efectivo.

El Consorcio escocés de Medicina realiza la evaluación de olaparib como terapia de fin de vida o huérfana como monoterapia para el mantenimiento en pacientes con CO, TF o PPR seroso de alto grado en recaída platino sensible y mutación BRCA (línea germinal o somática) presente. La recomendación está basada en un estudio fase 2 controlado por placebo. En el subgrupo de pacientes con BRCA mutado, olaparib fue asociado con mejoría en SLP comparado con placebo. Se aguarda el análisis de SVG madura. La justificación del costo del tratamiento por parte de la compañía en relación al beneficio no fue suficiente para ganar aceptación, por lo cual no está recomendado.

La guía NCCN recomienda olaparib como monoterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente que hayan recibido más de 3 líneas citotóxicas y BRCA mutado positivo en línea germinal.

RECOMENDACIÓN Olaparib:

Se sugiere el tratamiento con olaparib en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 como mantenimiento en recaída platino sensible.

Recomendación: Condicional

Evidencia proveniente de un ECA fase 2 sin grandes limitaciones. Beneficio en SLP en un subgrupo bajo análisis exploratorio y retrospectivo. Probable beneficio en SVG, nuevos resultados podrían cambiar la fuerza de la recomendación.

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: no serio (para un ECA)

Inconsistencia: no aplica (un solo ECA)

Evidencia indirecta: no aplica

Imprecisión: no serio

Reunión de consenso cáncer de ovario 2016

METODOLOGÍA

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en cáncer de ovario en el Instituto Nacional del Cáncer el día 10 de agosto del 2016, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario con preguntas de tipo abierto y cerrado sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas, representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Estuvo representada la opinión de los pacientes en la figura de representantes de ONG de pacientes oncológicos (ACIAPO, ACILCO y Fundación SOSTEN).

El total elegido de expertos fue de 40, de los cuales 21 (52%) aceptaron participar del proceso. Se planificaron 2 rondas de preguntas. El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones.

En la primera ronda que constó de 4 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Si bien hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados, se decidió realizar la segunda ronda de consenso, constando también de 4 preguntas luego de enviar a los expertos el documento borrador con el resumen de evidencia.

A los fines de la reunión presencial, se conformó un panel con 12 representantes, 4 de los cuales fueron del interior del país.

La reunión estuvo estructurada de la siguiente manera:

1. Introducción explicando la metodología empleada para desarrollar la guía de práctica clínica y consenso Delphi
2. Discusión de la evidencia en relación a las drogas de estudio y sus puntos de controversia
3. Presentación de los resultados del método Delphi (Los resultados fueron expuestos en gráficos para facilitar el intercambio).

Se detallará a continuación los comentarios y cambios propuestos por el panel referido a cada pregunta.

Luego de añadir al presente documento los cambios propuestos por los expertos, y de chequear con cada uno de ellos su conformidad con los cambios efectuados, se enviará a un revisor externo anónimo como parte del proceso estándar de nuestras guías. Finalmente se procederá a su difusión por medios electrónicos y nuestra página web.

En el apartado Anexos se encuentra detallada la declaración de conflictos de interés de los participantes.

Se plantearon los siguientes escenarios clínicos para abordar las preguntas de consenso:

- 1- Tratamiento en Primera línea paciente con Ca. de ovario Estadio IV o III FIGO con citorreducción subóptima.
- 2- Tratamiento paciente con Ca. de ovario Estadio IV o III FIGO con citorreducción subóptima con recaída de enfermedad considerada platino sensible (ILP >12 meses)
- 3- Tratamiento paciente con Ca. de ovario Estadio IV o III FIGO con citorreducción subóptima con recaída de enfermedad considerada parcialmente sensible al platino (ILP 6-12 meses)
- 4- Tratamiento paciente con Ca. de ovario Estadio IV o III FIGO con citorreducción subóptima con recaída de enfermedad considerada platino resistente (ILP < 6 meses)

Aclaración: se efectuó a posteriori una revisión rápida de la evidencia en relación a la droga Olaparib debido a que la aprobación por ANMAT fue posterior a llevarse a cabo la reunión de consenso. Los resultados de dicha revisión están volcados como parte de este documento.

Durante la reunión presencial se hizo referencia y se discutió la recomendación de Olaparib. Luego se envió via correo electrónico el documento de revisión rápida junto al resumen de consenso a los expertos involucrados, los cuales no efectuaron comentarios adicionales a los expresados durante la reunión presencial.

Tratamiento de primera línea

En la primera ronda se consultó al panel si consideraría el agregado de Bevacizumab al doblete basado en platino. La respuesta fue afirmativa en un 47% y negativa en un 53%. Dentro de los comentarios afirmativos los expertos indicaron que lo usarían en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y buen PS, o en aquellas pacientes con Estadio IV o citorreducción subóptima y alto volumen de enfermedad residual (alto riesgo).

En la segunda ronda, un 68% se inclinó por indicar la combinación de Carboplatino +Paclitaxel +Becavizumab como tratamiento de preferencia en primera línea, seguido de un 32% que solo emplearía la combinación basada en platino.

En la reunión presencial luego de la discusión del ensayo GOGO218 y el ICON 7, se concluyó con respecto a la eficacia que el agregado de Bevacizumab al doblete basado en platino impacta sólo en SLP y no en SVG, con mayor incidencia de efectos tóxicos y un detrimento en los parámetros de calidad de vida. La calidad de la evidencia muestra limitaciones en el diseño de los estudios y análisis de sus datos.

Se mencionó que existen puntos de controversia con respecto a la dosis de Bevacizumab más adecuada y tiempo de tratamiento óptimo, con un impacto considerable en los costos. Así como también la necesidad de nuevos estudios que demuestren impacto en la supervivencia global como objetivo

principal en una primera línea de tratamiento, lo cual no pudo demostrarse desde la publicación de los ensayos pivotaes.

Fue mencionado el reporte reciente de datos del ensayo GOG262 con quimioterapia dosis densa en donde el agregado de Bevacizumab no demostró beneficios.

Además se discutió en referencia al tratamiento como una estrategia de cuidado a lo largo de la evolución de la enfermedad, la introducción de nuevas moléculas (Olaparib –ver apartado Enfermedad platino sensible-) y la importancia del uso de las terapias dirigidas en el contexto clínico (o línea terapéutica) donde se ha demostrado el mayor beneficio en base a los datos de eficacia. Es importante considerar que estas terapias pueden ser utilizadas sólo en una línea terapéutica específica, sin posibilidad de re-tratamiento mas alla de la progresión, por lo cual deben ser cuidadosamente seleccionadas.

Sobre este punto en particular, se remarcó que se observa un impacto estadístico y clínico significativo con el uso de Bevacizumab en la enfermedad platino resistente, comparativamente mayor que combinando esta droga en la primera línea.

Por lo tanto, luego de tomar en consideración estos puntos, se concluyó que la primera línea estándar de tratamiento continúa siendo quimioterapia basada en platino (Carboplatino + Paclitaxel) hasta que nuevos datos demuestren impacto en supervivencia del agregado de Bevacizumab con una toxicidad aceptable.

RECOMENDACIÓN:

No se sugiere el uso de Bevacizumab asociado a carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio FIGO IV o luego de una citoreducción subóptima.

Recomendación: condicional. (Ver Tabla 1. Implicancias)

Calidad de la evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio

Dos estudios fase III randomizados con algunas limitaciones. El estudio GOG-0218 no aclara tasa de pérdida de seguimiento, si el análisis es sobre la población a tratar, el método de randomización ni la ocultación de la asignación. Tampoco fue evaluado por comité revisor independiente prospectivamente.

Este estudio modifica su punto final primario durante el trabajo (inicialmente SVG, luego SLP por dificultad de mantener el ciego ante la PE y afectar la calidad de datos). El estudio ICON 7 es abierto, no utiliza comité revisor externo, no aclara tasa de pérdida de seguimiento y tampoco explica el método de ocultación de la asignación. Ambos estudios presentan beneficio en SLP que se pierde luego de 24 meses.

Dos metaanálisis de aceptable calidad de estos ensayos, que excluyen una rama del estudio GOG 0218 que recibió BV hasta ciclo 6, con beneficio en SVG. Un metaanálisis sin exclusión de este brazo presenta heterogeneidad secundaria a tipo de intervención.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Tratamiento en la recaída platino sensible

En la primera ronda, se consultó a cerca del tratamiento de preferencia ante una recaída platino sensible (ILP > 6 meses): la mayoría de los expertos consultados agregaría Bevacizumab a la combinación con platino (68%), mientras que un 53% trataría nuevamente con doblete basado en platino. Los porcentajes no reflejan el 100% ya que podía marcarse más de una opción, y algunos expertos consideraron válidas las dos opciones.

En la segunda ronda, se desdobló la pregunta con respecto a si la recaída ocurrió luego de los 12 meses o en el intervalo 6-12 meses.

1) Presentando recaída luego de 12 meses, un 58% trataría nuevamente con un doblete basado en platino, seguido por un 42% que agregaría Bevacizumab.

Durante la reunión presencial, siguiendo la recomendación en primera línea, el tratamiento más adecuado presentando una recaída luego de 12 meses es el re tratamiento con combinación de QT.

Se discutió a continuación el rol de la terapia de mantenimiento con la nueva aprobación de Olaparib en pacientes portadoras de mutación BRCA (ver apartado Olaparib).

Por lo tanto, la recomendación de Bevacizumab en este contexto es condicional.

RECOMENDACIÓN:

Se sugiere el uso de Bevacizumab asociado a carboplatino y gemcitabina en pacientes con cáncer epitelial de ovario recaído luego de 6 meses de quimioterapia basada en platino y que no hayan recibido antiangiogénicos ni presenten contraindicaciones para el uso de los mismos.

Recomendación: condicional. (Ver Tabla 1. Implicancias)

Calidad de la evidencia: alta

Riesgo de sesgo: no serio

Un trabajo fase III randomizado sin limitaciones importantes (planificado como fase II luego de análisis interino de seguridad , se continua como fase 3, el número de datos censurados no es claro,

la tasa de pérdida de seguimiento es desconocido, no hacen referencia a el método de ocultación de la asignación).

Cinco metaanálisis, de calidad aceptable, que incluyen a este trabajo en el marco de enfermedad recurrente con homogeneidad estadística presentan beneficio en SLP. Uno solo de los metaanálisis encuentra beneficio en SVG con homogeneidad estadística.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

2) Dentro del grupo de pacientes con recaída entre los 6-12 meses (población parcialmente sensible), un 42% trataría con Carboplatino+Gemcitabina, seguido de un 32% que emplearía la combinación asociada a Bevacizumab. Un 26 % marcó como terapia de elección la combinación de Doxorubicina liposomal + Trabectedina.

En primera ronda se consultó en qué situaciones clínicas consideran el uso de DLP+Trabectedina, pudiendo marcar más de una opción: un 32% no indicaría esta combinación en ningún caso, un 37% lo usaría en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al platino y la mayoría coincidió en que la utilidad de esta combinación es en la población parcialmente sensible.

Con respecto al tratamiento con DLP+Trabectedina, se remarcó la mayor toxicidad asociada, y la necesidad de uso de acceso venoso central, por lo cual los expertos sugieren reservar esta indicación en pacientes debidamente seleccionadas con antecedentes de hipersensibilidad al platino.

Se mencionaron los resultados del ensayo MITO 8, presentado en la reunión ASCO 2016: el ensayo tuvo un cierre prematuro por bajo reclutamiento, y que no hubo beneficios al prolongar el ILP con otro compuesto no platino (DLP, topotecan, gemcitabina) en la población parcialmente sensible.

RECOMENDACIÓN:

No se sugiere el uso de Trabectedina asociado a DL en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia entre los 6-12 meses luego de una primera línea basada en platino ^a.

^a Como comentario de expertos, podría considerarse el uso de Trabectedina en aquellas pacientes seleccionadas desde el punto de vista clínico (buen PS, sin comorbilidades severas) con antecedentes de hipersensibilidad al platino.

Recomendación: condicional. (Ver Tabla 1. Implicancias)

Calidad de evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio.

Un trabajo fase III randomizado abierto, sin limitaciones importantes en el diseño. Revisión radiológica independiente. Análisis por ITT. El ocultamiento en la asignación es incierto. Sin embargo, se ve afectada la validez externa del ensayo por la omisión del uso de quimioterapia basada en platino como comparador, ya que incluyó población platino sensible. Datos basados en análisis de subgrupo no preplaneado, con poder estadístico insuficiente.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Olaparib

De acuerdo a la aprobación reciente por ANMAT, se discutieron los beneficios de la terapia de mantenimiento en aquellas pacientes con recaída sensible al platino y portadoras de la mutación de BRCA con subtipo seroso papilar, que presentan respuesta durante el tratamiento con doblete basado en platino (respuesta parcial o completa).

Se recomienda la determinación de la mutación BRCA en dicha población desde el diagnóstico de la enfermedad para una adecuada planificación de los tratamientos y para considerar la indicación de Olaparib en caso de estar presente.

RECOMENDACION:

Se sugiere el tratamiento con olaparib en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 como mantenimiento en recaída platino sensible.

Recomendación: condicional. Ver Tabla 1 (Implicancias)

Calidad de evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: no serio (para un ECA)

Inconsistencia: no aplica (un solo ECA)

Evidencia indirecta: no aplica

Imprecisión: no serio

Evidencia proveniente de un ECA fase 2 sin grandes limitaciones. Beneficio en SLP en un subgrupo bajo análisis exploratorio y retrospectivo. Probable beneficio en SVG, nuevos resultados podrían cambiar la fuerza de la recomendación.

Tratamiento en la recaída platino resistente

En la primera ronda un 58% seleccionó como tratamiento de preferencia Doxorubicina liposomal, seguido de la combinación de QT+Bevacizumab en un 42%. Los resultados se repitieron en la segunda ronda sin llegar a un acuerdo.

En la reunión presencial, basados en los resultados del ensayo Aurelia, se destacó que la población platino resistente es la que mayor se beneficia en términos de eficacia (Hazard ratio SLP), comparado con los resultados en otro contexto (primera línea o recaída platino sensible). Se tiene en cuenta además que estas pacientes son las que experimentan un peor pronóstico.

Por la diferencia en tasa de respuesta objetiva a favor de la combinación, los expertos considerarían esta terapia en pacientes con alto volumen de enfermedad.

RECOMENDACIÓN:

Se sugiere el uso de Bevacizumab asociado a DLP, topotecan, o paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario con recurrencia dentro de los 6 meses de finalizar una primera línea de quimioterapia con doblete de platino.

Recomendación: condicional. Ver Tabla 1 (Implicancias)

Calidad de la evidencia: moderada

Riesgo de sesgo: serio.

Un trabajo fase III randomizado con limitaciones: abierto, no reporta método de randomización, la tasa de pérdida de seguimiento, fue iniciado como fase II, el esquema de mono quimioterapia asociado no fue randomizado, la SLP fue determinada solamente por investigador, no tiene evaluación por comité revisor independiente, permitió entrecruzamiento de brazo control a uso de BV monodroga; con beneficio en SLP.

Cinco metaanálisis, de calidad aceptable, que incluyen a este trabajo en el marco de enfermedad recurrente con homogeneidad estadística presentan beneficio en SLP. Uno solo de los metaanálisis encuentra beneficio en SVG con homogeneidad estadística.

Inconsistencia: no serio

Imprecisión: no serio

Evidencia indirecta: no serio

Algoritmo Propuesto



^a En pacientes con recaída parcialmente sensible (ILP 6-12 meses), como comentario de expertos podría considerarse el uso de Trabectedina + DLP en aquellas pacientes seleccionadas desde el punto de vista clínico (buen PS, sin comorbilidades severas) con antecedentes de hipersensibilidad al platino.

^b Se recomienda la determinación de la mutación BRCA en la población de pacientes con subtipo seroso papilar para considerar la indicación de Olaparib en caso de estar presente.

Se sugiere la terapia de mantenimiento con Olaparib en caso de presentar respuesta durante el tratamiento con doblete basado en platino (respuesta parcial o respuesta completa)

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

DX: diagnóstico

EA: Eventos Adversos

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EMA: European Medicines Agency (organismo regulador europeo)

Enfermedad visceral: patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo

ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FDA: Food and Drug Administration (organismo regulador norteamericano).

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FP: Falso Positivo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

GPT: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparativa incremental de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

ILP: Intervalo libre de platino.

INC: Instituto Nacional del Cáncer (Argentina)

ITT: Análisis por intención de tratar

MTS: metastásico

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

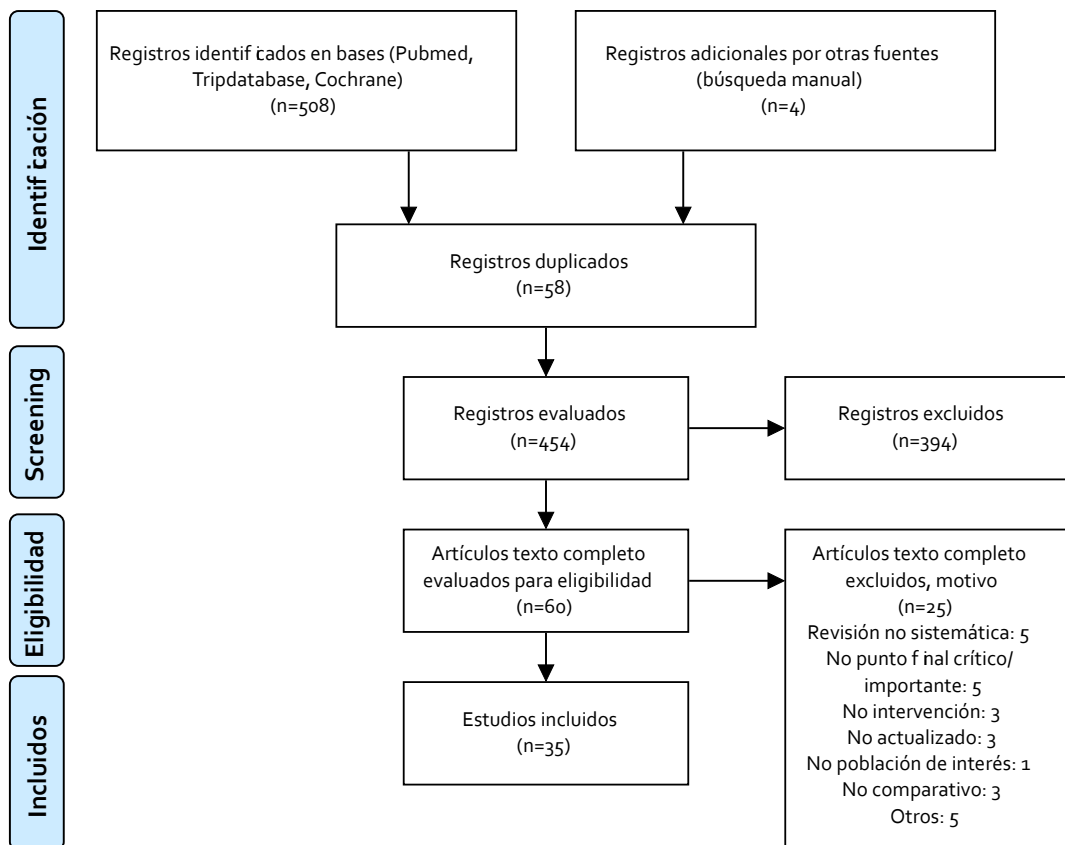
pRC: respuesta completa patológica

pRP: respuesta parcial patológica
PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG
PTES: pacientes
QALY: quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida
QT: Quimioterapia
RC: Respuesta Completa
RP: Respuesta Parcial
RR: riesgo relativo
SCR: screening o tamizaje
SV: sobrevida
SVG: Sobrevida global
SLP: Sobrevida libre de progresión
TEM: tasa estimada media
TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a ORR: Overall Response Rate
TTO: tratamiento
VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

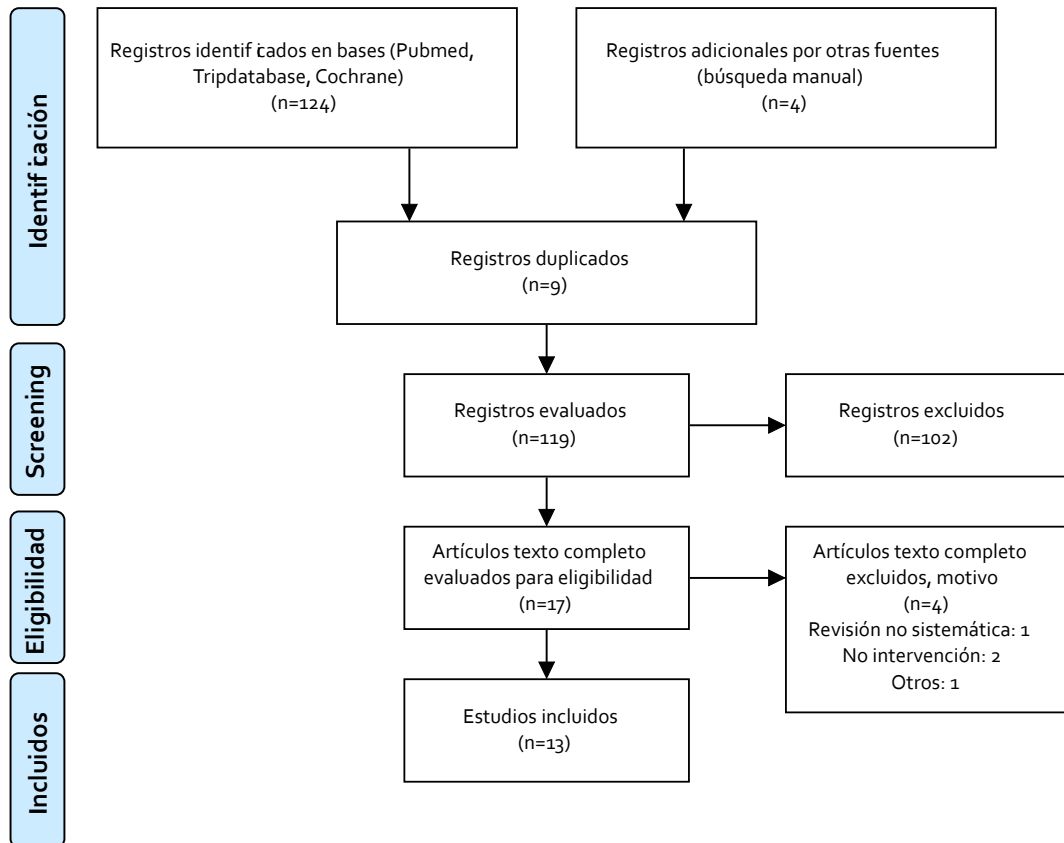
ANEXOS

Búsqueda Bibliográfica

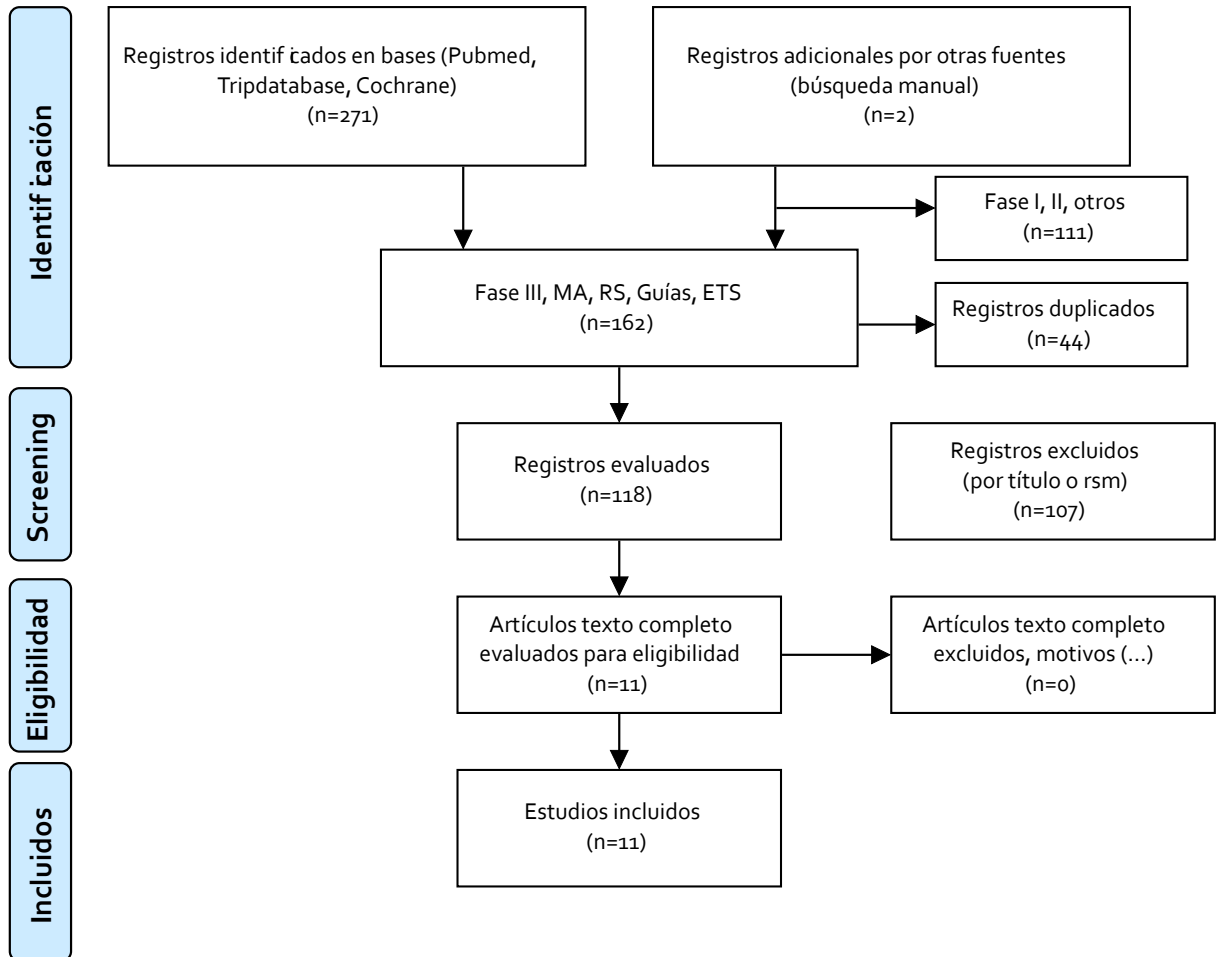
BEVACIZUMAB



TRABECTIDINA



OLAPARIB



Declaración de conflictos de interés de participantes

Equipo ETS

Yo, María Celeste Díaz declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

10/08/16
(fecha)

Yo, Carolina Gabay declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

10/08/16
(fecha)

Nombre	Institución/Provincia	Declaración de conflictos de interés
Grupo Elaborador		
María Celeste Díaz	INC	Ninguno
Carolina Gabay	INC	Ninguno
Panel Expertos		
Adriana Tomadoni	Bs. As. Htal. Posadas	Ninguno
Aida Karam	La Rioja	Asistencia a congresos y cursos de formación por laboratorios Roche, Merck, AstraZeneca y Pfizer
Carlos Gallina	Chubut	Ninguno
César Blajman	Santa Fe	Ninguno
Clelia Vico	Bs. As. SAC	Ninguno
Cristina Rusz Maidana	Santiago del Estero	Ninguno
Eduardo Ortiz	La Pampa	Ninguno
Gonzalo Giornelli	CABA – Inst. Fleming	Ninguno
Juan José Rodríguez	Tucumán	Ninguno
Luis Fein	Santa Fe – GAICO	No declara
María Laura Barrientos	Chubut	Ninguno
Martín Paskevicius	CABA Htal. Militar Central	Ninguno
Matías Cortés	Córdoba	Asistencia a congresos (2015), por laboratorios Bayer y Tuteur
Mauricio Lirussi	San Juan	Roche – Asistencia a reunión científica
Ricardo Kirchuk	CABA – Inst. Roffo / INC	Ninguno
Silvina Vigo	Bs. As. – La Plata	No declara
Representantes de organismos públicos		
Silvia Agosto	BNDO	Ninguno
Virgilio Petrunaro	ANMAT ETS	Ninguno
Hebe Fasce	Banco drogas Pcia. De Bs. As.	Ninguno
Representantes de ONG		
SOSTEN		Ninguno
ACILCO		Ninguno
Ignacio Zerviño	ACIAPO	Ninguno

Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1: Escala de Karnofsky¹

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)²

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky³

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

RECIST⁴

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para

poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (CCI)** es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.^{5 6}

CATC AE⁷.

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riesgo de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.	

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.⁸

2) Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**⁹ teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3) Guías de Prácticas clínicas

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas¹⁰. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía

Alcance y Objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación (GRADE)

Descripción del grado de recomendación.	Beneficio vs riesgo y carga.	Calidad metodológica de la evidencia.	Implicaciones.
1A/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs sin limitaciones; importante o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1B/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1C/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja o muy baja.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	Estudios observacionales o series de casos.	Fuerte recomendación, pero puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad.
2A/Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs sin limitaciones importantes o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2B/Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2C/Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja o muy baja.	Incertidumbre en la estimación de beneficio, riesgo y barreras, beneficio riesgo y barreras pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963

² Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5 (6): 649–55 PMID: 7165009

³ Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243

⁴ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb;92(3):205-16. PMID: 19097774

⁵ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

⁶ Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

⁷ Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

⁸ SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html> [Agosto 2013]

⁹ Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 64, Issue 4, 407–415

¹⁰ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Instituto Nacional del Cáncer

Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781. Piso 8
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar