



Uso de **Bevacizumab** en cáncer cervicouterino **avanzado**

ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA
SEGUNDA EDICIÓN

Evaluación de Tecnologías
Sanitarias



Instituto Nacional
del Cáncer



Ministerio de Salud
Argentina

Risso Vázquez, Alejandro

Manual de uso de Bevacizumab en cáncer cervicouterino avanzado / Alejandro Risso Vázquez; Johanna Caldano. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-631-90318-0-5

1. Cáncer. I. Caldano, Johanna. II. Título.

CDD 616.99406

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación

Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Sandra Tirado

Directora del Instituto Nacional del Cáncer (INC)

Dra. Verónica Pesce

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del INC

Dra. Soledad Bermudez

Directora de Sistemas de Información y Gestión del Conocimiento del INC

Dra. Susana Blanco

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Coordinador

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Equipo

Dra. Johanna Caldano

Elaboración

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Dra. Johanna Caldano

EDICIÓN Y CORRECCIÓN DE ESTILO

Agustina Grimaux

Gabriel Ilieff

DISEÑO

Raúl Klasmeier

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Glosario..... | 6 |
| 1. Introducción | 7 |
| 2. Alcance y Objetivo | 7 |
| 3. Metodología | 7 |
| 4. La tecnología..... | 9 |
| 5. Resumen de evidencia | 10 |
| <i>Valores y Preferencias</i> | 15 |
| <i>Uso de Recursos</i> | 15 |
| <i>Aceptabilidad</i> | 16 |
| Consideraciones de implementación. Conclusiones..... | 16 |
| Anexo..... | 17 |
| Resumen Riesgo de Sesgo | 18 |

GLOSARIO

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica.

EA: eventos adversos.

EAs: eventos adversos serios.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

EE: enfermedad estable.

EMA: Agencia de medicamentos europea.

ES: estadísticamente significativo.

FDA: Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos.

HR: Hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

ICER: razón de costo efectividad incremental.

PTEs: pacientes.

QALY: años ganados ajustados por calidad de vida.

RC: respuesta completa.

RP: respuesta parcial.

SLP: sobrevida libre de progresión.

SV: sobrevida.

SG: sobrevida global.

TRO: tasa de respuesta objetiva.

TTO: tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CCU) es la cuarta causa de muerte en el mundo por cáncer en las mujeres, con un estimado de 620.000 nuevos casos en 2016, representando un 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres a nivel mundial. De éstas un 87% ocurrió en regiones menos desarrolladas¹.

En Argentina el cáncer cervicouterino es el tercer tipo de tumor más común entre las mujeres y es el cuarto tipo de tumor que más muertes causa. Cada año se diagnostican aproximadamente 4.500 nuevos casos y 2.000 mujeres mueren por esta enfermedad².

En 2021 la tasa de mortalidad ajustada por edad por CCU correspondiente a Argentina fue de 7.4% por 100.000 mujeres. La distribución de las tasas según provincia de residencia mostró importantes desigualdades, con jurisdicciones que duplican la media del país³.

En esta etapa tardía de la enfermedad la expectativa de vida es corta y las pocas opciones de tratamiento son escasas.

2. ALCANCE Y OBJETIVO

Efectuar una revisión rápida de la evidencia disponible sobre el uso de Bevacizumab en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino recurrente, persistente o metastásico.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta el 01/03/2023 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de costo-efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA y 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 metaanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

¹ Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>

² Fuente: Globocan-IARC 2021.

³ Elaboración INC, Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC), en base a datos suministrados por la DEIS.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español.
- 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 de métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Los criterios de exclusión fueron:

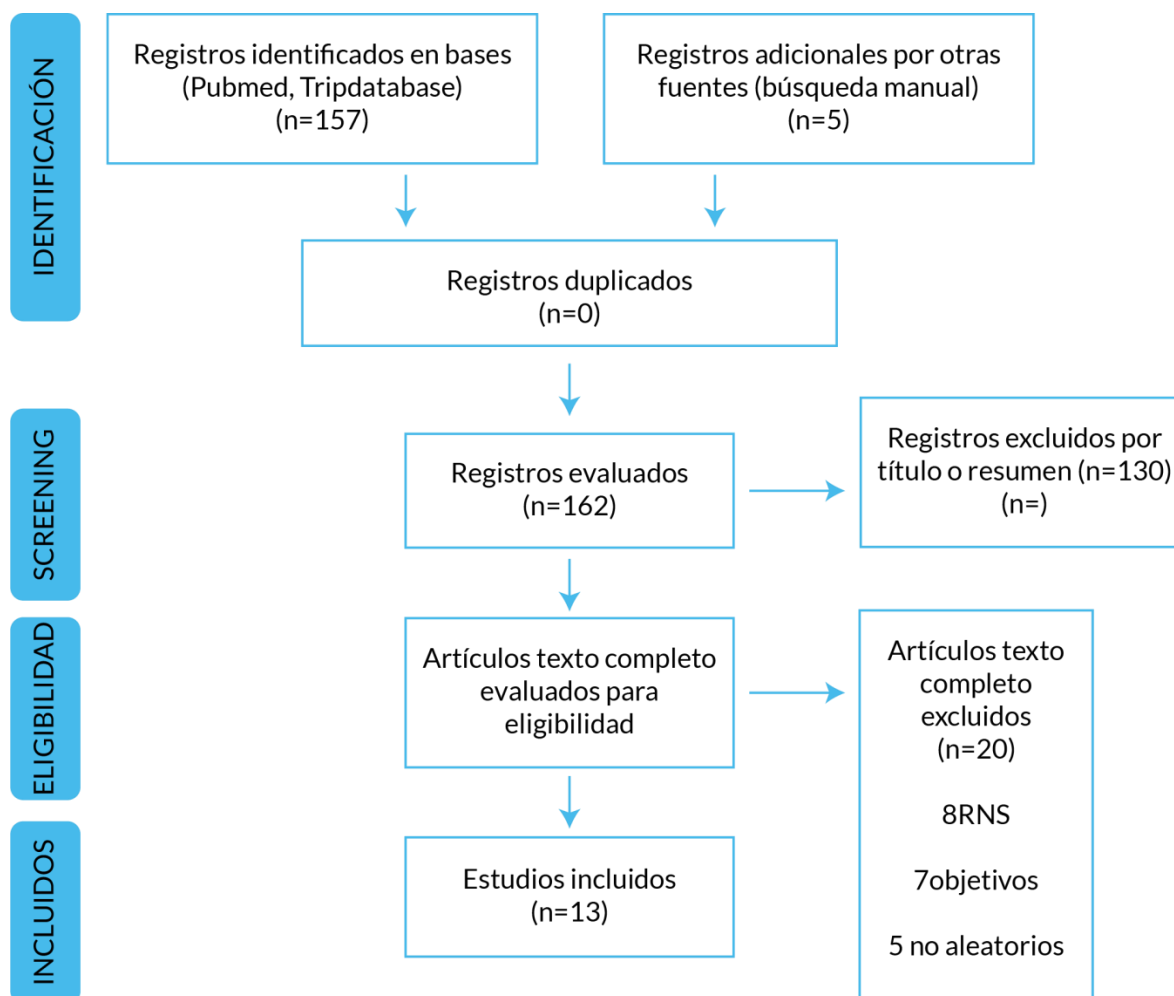
- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos, series de casos o casos y controles.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión (cáncer cervicouterino, Bevacizumab).
- Otra situación clínica por fuera a la analizada.

Puntos finales: SVG, SLP; seguridad.

Términos MESH

"Bevacizumab" [MeSH Terms] OR "Bevacizumab" [All Fields] AND ("uterine cervical neoplasms" [MeSH Terms] OR ("uterine" [All Fields] AND "cervical" [All Fields] AND "neoplasms" [All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms" [All Fields] OR ("cervical" [All Fields] AND "cancer" [All Fields]) OR "cervical cancer" [All Fields]).

RESUMEN DE BÚSQUEDA



4. LA TECNOLOGÍA

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que produce inhibición de la angiogénesis mediante la unión selectiva al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y-2. La dosis recomendada para esta indicación es de 15 mg/kg en infusión endovenosa cada 3 semanas.

De acuerdo a la disposición de ANMAT N°8071/14 se registró Bevacizumab bajo la siguiente indicación:

En combinación con cisplatino o carboplatino y Paclitaxel; o en combinación con Topotecan y Paclitaxel, en adultos con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico.

5. RESUMEN DE EVIDENCIA

El ensayo hallado es aleatorizado, abierto, multicéntrico y con un diseño 2x2 factorial. El mismo reclutó desde abril del 2009 hasta enero del 2012 a 452 pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente (sin criterio de exenteración pélvica) con performance status score hasta 1, enfermedad medible y sin contraindicaciones para el uso de antiangiogénicos, a recibir dos esquemas diferentes de quimioterapia con o sin el agregado de Bevacizumab.

El diseño constó de 4 ramas de tratamiento: cisplatino 50 mg/m² con Paclitaxel 135-175 mg/m² cada 21 días (N: 111) determinada como rama control o Topotecan 0,75 mg/m² día 1 a 3 con Paclitaxel 135-175 mg/m² cada 21 días (N: 114), y otras dos ramas con estos mismos esquemas de quimioterapia asociados a Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días (N: 115 con Cisplatino y Paclitaxel, N:112 con Topotecan y Paclitaxel).

El tratamiento fue implementado hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de ciclos fue de 6 en las ramas que emplearon solamente quimioterapia y de 7 en las ramas que utilizaron Bevacizumab.

Las participantes se estratificaron según: performance status, uso previo de platino radiosensibilizante y status de enfermedad (recurrente, persistente o metastásica). Un 72% de la cohorte tenía enfermedad recurrente y un 11% enfermedad persistente. El 70% de cada grupo había recibido radioterapia con cisplatino concurrente.

El punto final primario fue la sobrevida global y la frecuencia de eventos adversos con la severidad correspondiente de cada régimen. La sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta y la valoración de la calidad de vida fueron objetivos secundarios.

El análisis interino publicado en el 2014⁴, planificado a los 173 eventos, presentó dos fechas de cierre: 6 de febrero del 2012 y 12 de diciembre del mismo año. Los resultados de los datos obtenidos a partir de las ramas con Bevacizumab son de la segunda fecha. Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses para la primera fecha, la combinación con Topotecan en comparación con el uso cisplatino, ya sea con el agregado o no de Bevacizumab, fue asociada con un mayor riesgo de progresión (HR: 1,39; IC95% 1,09 - 1,7) sin afectar la sobrevida global (HR: 1,20; IC99% 0,82-1,76). En la misma publicación, y con la segunda fecha de cierre, para una mediana de seguimiento de 20,8 meses, no se demostró interacción entre los dos regímenes en estudio y se demostró que la

⁴ Krishnansu S. Tewari, M.D., Michael W. Sill, Ph.D., Harry J. Long III, M.D., Richard T. Penson, M.D., Helen Huang, M.S., Lois M. Ramondetta, M.D., Lisa M. Landrum, M.D., Ana Oaknin, M.D., Thomas J. Reid, M.D., Mario M. Leitao, M.D., Helen E. Michael, M.D., and Bradley J. Monk, M.D. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014;370: 734-43.DOI: 10.1056/NEJMoa1309748

incorporación de Bevacizumab mejoró la sobrevida global en comparación con el uso de quimioterapia (mediana 17 vs. 13,3 meses; HR: 0,71; IC 98% 0,54 - 0,95; p=0,004) independientemente del esquema de citotóxico empleado. También hubo ventaja para la sobrevida libre de progresión (8,2 vs. 5,9 meses; HR: 0,67; IC95% 0,54-0,82; p=0,002).

En cuanto al agregado de Bevacizumab al esquema de Cisplatino y Paclitaxel se asoció a un beneficio en SG con una mediana de 17,5 vs. 14,3 meses y un HR de 0,68 (IC95% 0,48 - 0,97; p= 0,04). Sin embargo, el uso de Topotecan, Paclitaxel y Bevacizumab no demostró beneficio en SG al compararlo con el mismo esquema de quimioterapia sin antiangiogénico (HR: 0,74; IC95% 0,53- 1,05).

Una mayor proporción de pacientes que recibieron Bevacizumab presentaron fístulas de todo tipo (8,2% vs. 2,3%). Todas sucedieron en pacientes que recibieron radioterapia y, con más frecuencia, en regiones donde hay enfermedad y en diferentes tiempos del tratamiento. Menos del 1% de las participantes que recibieron Bevacizumab murieron por perforación gastrointestinal. Los eventos tromboembólicos mayor o igual a grado 3 fueron más frecuentes con el uso de Bevacizumab (8% vs.1%). Si bien se observó una mayor tasa de hipertensión en las ramas que utilizaron Bevacizumab (25% vs. 2%), ningún participante suspendió la droga por este motivo. La Proteinuria de grado 3 o más representó un 2% en el grupo Bevacizumab.

Si bien la neutropenia grado 4 fue más frecuente en la rama con antiangiogénico (35% vs. 26%; p=0,04) la tasa de neutropenia febril fue igual en todos los grupos explorados. La Trombocitopenia grado 3 fue mayor con el empleo del anticuerpo (8% vs. 1%; p=0.0001) pero sin diferencia en los eventos de sangrado. El número de pacientes que suspendió el tratamiento fue similar entre todos los brazos. Sin embargo, la suspensión debido a evento adversos fue mayor con el uso de Bevacizumab (57% vs. 36%).

En el año 2017⁵, se publica el análisis final del estudio. Debido al beneficio en SG, en el análisis interino previo se permitió el uso de Bevacizumab en los brazos con quimioterapia sola (n: 51, 9%). En marzo del 2014 con 348 eventos, se determinó que el uso de quimioterapia asociada a Bevacizumab continuó mostrando mejoría en SG en comparación con quimioterapia (16,8 vs. 13,3 meses; HR 0,77; IC95%0,62–0,95; p=0,007).

En cuanto al esquema de Cisplatino y Paclitaxel, la adición de Bevacizumab produjo una reducción en el riesgo de muerte (HR: 0,73; IC95% 0,54–0,99; p=0,04) con una mediana de

⁵ Krishnansu S Tewari, Michael W Sill, Richard T Penson, Helen Huang, Lois M Ramondetta, Lisa M Landrum, Ana Oaknin, Thomas J Reid, Mario M Leitao, Helen E Michael, Philip J DiSaia, Larry J Copeland, William T Creasman, Frederick B Stehman, Mark F Brady, Robert A Burger, J Tate Thigpen, Michael J Birrer, Steven E Waggoner, David H Moore, Katherine Y Look, Wui-Jin Koh, Bradley J Monk. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open- label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017; 390: 1654–6

SG de 17,5 meses vs. de 15 meses para la rama quimioterapia. No fue observada una diferencia significativa para la SG entre el uso de Topotecan, Paclitaxel con o sin Bevacizumab (16,2 vs. 12 meses; HR: 0,80; IC95% 0,59–1,08; $p=0,15$). La SLP con el agregado de Bevacizumab a quimioterapia persistió con beneficio (8,2 vs. 6 meses; HR: 0,68; IC95% 0,56–0,84; $p=0,0002$). No están publicados los resultados sobre este punto final según esquema de quimioterapia con o sin agregado de Bevacizumab, así como tampoco la comparación entre ambos esquemas de quimioterapia.

El análisis de subgrupo no mostró ventaja del agregado de Bevacizumab en pacientes con enfermedad extrapélvica e histología de adenocarcinoma.

PREGUNTA: ¿Debería usarse quimioterapia con Bevacizumab comparado con quimioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino recurrente, persistente o metastásico?

| Certeza en la evidencia | | | | | | | N° de pacientes | | Efecto | | Certeza en la evidencia | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------------|---|-------------------------|-------------|
| N° de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Impresión | Otras consideraciones | BV + QT | QT | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Sobrevida global (seguimiento: mediana 20.8 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 131/227 (57%) | 140/225 (57%) | HR 0.71 (0.54 a 0.95) | 123 menos por 1.000 (de 19 menos a 213 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |

PREGUNTA: ¿Debería usarse Bevacizumab con platino + Paclitaxel comparado con platino + Paclitaxel en cáncer cervicouterino recurrente, persistente o metastásico?

| Certeza en la evidencia | | | | | | | N° de pacientes | | Efecto | | Certeza en la evidencia | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|---|-------------------------|-------------|
| N° de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Impresión | Otras consideraciones | Bevacizumab con platino + paclitaxel | Platino + paclitaxel | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Sobrevida global (seguimiento: mediana 20.8 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 66/115 (57.4%) | 69/114 (60.5%) | HR 0.68 (0.48 a 0.93) | 137 menos por 1.000 (de 27 menos a 245 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |

PREGUNTA: ¿Debería usarse Bevacizumab + Topotecan Paclitaxel comparado con Topotecan + Paclitaxel en cáncer cervicouterino recurrente, persistente, metastásico?

| Certeza en la evidencia | | | | | | | N° de pacientes | | Efecto | | Certeza en la evidencia | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--|------------------------|-----------------------|---|-------------------------|-------------|
| N° de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Impresión | Otras consideraciones | Bevacizumab con topotecan + paclitaxel | Topotecan + paclitaxel | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Sobrevida global (seguimiento: mediana 20.8 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^a | Ninguno | 65/112 (58.0%) | 71/111 (64.0%) | HR 0.74 (0.53 a 1.05) | 110 menos por 1.000 (de 18 menos a 222 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

a. Se observa tanto perjuicio como beneficio para la intervención.

PREGUNTA: ¿El uso de Bevacizumab + quimioterapia es más seguro comparado con quimioterapia para cáncer cervicouterino recurrente, persistente, metastásico?

| Nº de estudios | Certeza en la evidencia | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certeza en la evidencia | Importancia |
|--|-------------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---|-------------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Impresión | Otras consideraciones | BV + QT | QT | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Fistula | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 32/220 (14.5%) | 3/220 (1.4%) | RR 10.66 (3.32 a 34.32) | 132 más por 1.000 (de 32 más a 454 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Fistula severa ^a | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 13/220 (5.9%) | 1/220 (0.5%) | RR 13.0 (1.7 a 98.5) | 55 más por 1.000 (de 3 más a 443 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Hipertensión > grado 2 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 55/220 (25.0%) | 4/220 (1.8%) | RR 13.75 (5.07 a 37.29) | 232 más por 1.000 (de 74 más a 660 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Neutropenia > grado 4 ^b | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 80/220 (36.4%) | 58/220 (26.4%) | RR 1.37 (1.04 a 1.83) | 98 más por 1.000 (de 11 más a 219 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Hipertensión > grado 3 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 4/220 (1.8%) | 1/220 (0.5%) | RR 4.00 (0.45 a 35.50) | 14 más por 1.000 (de 3 más a 157 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | IMPORTANTE |
| Eventos tromboembólicos > grado 3 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 18/220 (8.2%) | 4/220 (1.8%) | RR 4.50 (1.55 a 13.80) | 64 más por 1.000 (de 10 más a 233 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo.

a. Todas las participantes con este evento habían recibido radioterapia previa. Ningún evento estuvo relacionado a muerte, sepsis severa o requerimiento de cirugía. Otros factores asociados fueron enfermedad pélvica, tabaquismo e hipertensión.

b. La frecuencia de neutropenia febril no fue diferente entre las intervenciones.

c. El valor obtenido atraviesa tanto la disminución del riesgo como la reducción.

VALORES Y PREFERENCIAS

Se halló otra publicación derivada de este ensayo con la evaluación de la calidad de vida⁶ previo al ciclo 1, 2 y 5 y luego a los 6 y 9 meses empleando Functional Assessment of Cancer Therapy- Cervix Trial Outcome Index (FACT-Cx TOI), FACT/GOG-Neurotoxicity (Ntx), Brief Pain Inventory (BPI). Las pacientes evaluables fueron 390, la tasa de formularios completos no fueron diferentes entre las ramas. Aquellas pacientes con Bevacizumab reportaron 1.2 puntos menos en promedio (98.75% CI -4,1-1,7; p=0,30) en el score FACT-Cx TOI que aquellas con exposición a quimioterapia sola. Las participantes de las ramas con Bevacizumab tuvieron menor tendencia a reportar neurotoxicidad (odds ratio: 0,58; 98.75% CI 0,17- 0,98; p=0,01). La severidad de la neurotoxicidad no difirió entre ambos grupos (p=0,69). Los resultados fueron similares en cuanto al dolor (odds ratio=0.96; 95% CI 0,39-1,52; p=0,78) y su severidad (p=0,1). Por lo que el uso de Bevacizumab no se asoció a un deterioro en la calidad de vida.

USO DE RECURSOS

Se hallaron dos valoraciones económicas que tuvieron en cuenta el ensayo clínico descrito. Una que emplea un modelo de Markov⁷ con una perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos, concluye que el mayor costo está dado por el Bevacizumab por lo que una reducción de este resulta en la declinación del ICER, sugiriendo que la reconsideración del costo podría ser posible a través de biosimilares de menor costo. Las pacientes reciben una puntuación mensual para la valoración de la calidad de su salud dependiendo de la eficacia del tratamiento y sobre las complicaciones, que van desde 0 a favor de la muerte a la 1 de la línea de base de 1 mes de responder para el tratamiento del cáncer avanzado de cuello uterino. Las y los pacientes sobrevivieron 11,2 meses de vida ajustados por calidad (QALmonthsc) con la quimioterapia sola frente a 13,9 QALY con quimioterapia más Bevacizumab.

La relación ICER aumentó a \$ 27.096/QALY debido a la diferencia más pequeña en QALY. Las posibles futuras reducciones de costos en el Bevacizumab o biosimilares, se traducirían en una disminución dramática en el coste añadido de obtener más meses de vida.

⁶ Richard T. Penson, MD MRCP, Helen Q. Huang, MS, Lari B. Wenzel, PhD, Bradley J. Monk, MD, Sharon Stockman, BA, Harry J. Long III, MD,*, Lois M. Ramondetta, MD, Lisa M. Landrum, MD PhD, Ana Oaknin, MD, Thomas J.A. Reid, MD, Mario M. Leitao, MD, Michael Method, MD, Helen Michael, MD, and Krishnansu S. Tewari, MD Patient Reported Outcomes in a Practice Changing Randomized Trial of Bevacizumab in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study *Lancet Oncol.* 2015 March; 16(3): 301–311. doi:10.1016/S1470-2045(15)70004-5.

⁷ Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, Chan JK, Tewari KS. A Markov model to evaluate cost effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):490-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.027. Epub 2015 Mar 10.

La otra evaluación hallada⁸ sugiere que la ventaja de SG de 3,7 meses se traduce en un ICER de \$155K/ QALY. Mientras que el umbral, expresada en \$, para que la medicación sea costo-efectiva, desde la perspectiva del pagador, es con un ICER menor o igual a \$100K en el análisis de sensibilidad, cuando el costo de Bevacizumab se reduce en un 37,5% o más, o se reduce la dosis de 15 a 7,5 mg/kg.

La agencia escocesa⁹ restringe la indicación de Bevacizumab solamente asociado a platino y Paclitaxel bajo el esquema de acceso a la paciente que mejora la costo-efectividad del anticuerpo.

La agencia canadiense recomienda el uso de Bevacizumab¹⁰ en un contexto de menor incidencia que la presente en nuestro país (1450 casos nuevos por año con aproximadamente 363 mujeres por año con cáncer cervicouterino recurrente, persistente y metastásico).

NICE emplea el sistema Cancer Funding para la cobertura en esta indicación.

ACEPTABILIDAD

La guía ESMO¹¹ recomienda Cisplatino asociado a Paclitaxel con Bevacizumab en la primera línea de tratamiento con una categoría IA. La guía NCCN¹² recomienda esta combinación con una categoría 1 A y el empleo con carboplatino 2A.

Calidad de la evidencia

Alta. Un ensayo clínico multicéntrico con bajo riesgo de sesgo (ver Anexo).

CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN. CONCLUSIONES

Basado en un ECA con escasas limitaciones, el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico asociado a Cisplatino y Paclitaxel presentó beneficio en SG con significancia clínica marginal (ganancia de 3,5 meses). Se demostró la ausencia en el detrimento de la calidad de vida, con un perfil de toxicidad aceptable, de acuerdo a los datos analizados.

⁸ Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):43-7. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.003. Epub 2014 Nov 9

⁹ Disponible en: www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin_FINAL_April_2016_for_website.pdf

¹⁰ Disponible en : www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastin-cc-fn-cgr.pdf







¹¹ Disponible en: www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer

¹² Disponible en: www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_cervical.pdf

ANEXO

| Sesgo | Juicio | Causal |
|--|-------------------|--|
| Secuencia aleatorización (sesgo selección) | Bajo Riesgo | Explicado en segunda publicación |
| Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección) | Bajo Riesgo | Explicado en segunda publicación |
| Ciego de participantes y personal | | Alto Riesgo abierto |
| Ciego evaluación desenlace (sesgo detección) | Bajo Riesgo | Ciego de evaluadores |
| Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición) | Bajo Riesgo | Sobre itt-pérdida de seguimiento no significativa |
| Reporte selectivo | Riesgo poco claro | No informa diferencias en SLP entre las ramas de quimioterapia con mayor seguimiento |
| Otros | Riesgo poco claro | No informa mediana de seguimiento en análisis final de SG |

RESUMEN RIESGO DE SESGO

| | GOG 240 |
|---|---|
| Secuencia aleatorización |  |
| Ocultamiento de secuencia de asignación |  |
| Ciego de participantes y personal |  |
| Ciego evaluación desenlace |  |
| Datos incompletos desenlaces |  |
| Reporte selectivo | ? |
| Otros |  |



Instituto Nacional del Cáncer

www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**

ISBN 978-631-90318-0-5



9 786319 031805



**Instituto Nacional
del Cáncer**



**Ministerio de Salud
Argentina**