



Cáncer de Ovario: tratamientos de alto costo en enfermedad avanzada

Recomendaciones basadas en evidencia

Evaluación de Tecnologías
Sanitarias



Instituto Nacional
del Cáncer



Ministerio de Salud
Argentina

Risso Vázquez, Alejandro

Cáncer de ovario: tratamientos de alto costo en enfermedad avanzada: recomendaciones basadas en evidencia / 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 978-631-90318-3-6

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

CDD 362.19699465

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 Nacional del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Verónica Pesce

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Soledad Bermudez

Directora de Sistemas de Información y Gestión del Conocimiento

Dra. Susana Blanco

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Equipo

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Dra. Johanna Caldano

Elaboración

Dra. Johanna Caldano g

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Edición y corrección de estilo

Agustina Grimaux

Gabriel Ilieff

Diseño

Raúl Klasmeier

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

Fecha última revisión del documento: 01/09/2023

Se estima la actualización de la presente revisión en 2 años.

Índice

1. Alcance y Objetivo	8
Introducción: cáncer de ovario	9
Epidemiología	9
Definición del Problema	9
Cáncer de ovario.....	11
Metodología.....	12
Preguntas de Investigación	15
Bevacizumab	16
IPARP	33
Trabectedina	45
Glosario	50
Anexos	51
PRISMA.....	52
2. Estudios incluidos.....	53
Características de los Estudios-Riesgo de sesgo.....	53
Beverizumab	53
Trabectedina.....	78
Gráfico riesgo de sesgo	80
Resultados de metaanálisis.....	80
3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad	82
Cuadro 1: Escala de Karnofsky	82
Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	83
Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky	83
RECIST	84
Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones	84
CATC AE.....	85

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio.....	85
Guías de Prácticas Clínicas	86

1. Alcance y objetivo

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. El Instituto Nacional del Cáncer (INC), a través de estos documentos, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas de alto costo.

Producir evaluaciones de tecnologías sanitarias 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.

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.

El propósito es generar resúmenes de la mejor evidencia disponible, los 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 usuarios¹. Esta guía es material de consulta, no impone obligación, es una herramienta para médicas, médicos 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.

PÚBLICO DESTINATARIO: profesionales de la salud a cargo del cuidado de pacientes con cáncer de ovario avanzado.

¹ Guía metodológica del INC disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/guia-para-la-realizacion-de-guias-de-practica-clinica/>

Introducción: cáncer de ovario

Epidemiología

El cáncer de ovario es el sexto cáncer en frecuencia en las mujeres con un riesgo vital acumulado de 3%. Según datos de Globocan, fueron identificados mundialmente en el año 2020 unos 313.959 nuevos casos, representando el 3,4% de todos los tumores en mujeres con una tasa estandarizada por edad de 6,6. En las estimaciones realizadas para Argentina los casos nuevos registrados fueron de 2.400. La incidencia es mayor en mujeres mayores de 65 años.

En dichas estimaciones se registraron 207.252 muertes debido a cáncer de ovario, siendo el 4,4% de la mortalidad relacionada a cáncer en mujeres, con una tasa estandarizada por edad de 3,9%. Mientras que las muertes estimadas en nuestro país debido a cáncer de ovario en el año 2020 fueron de 1.276, constituyendo el 1,4% de las muertes relacionadas al cáncer^{2,3}.

Dentro de los factores de riesgo, si bien están descritos aquellos relacionados al estilo de vida y a la variación de ciclos menstruales, embarazos y lactancia, el de más importancia es la historia personal o familiar de cáncer de ovario o mama. Más de un quinto de los casos de cáncer de ovario es debido a mutaciones germinales en genes supresores tumorales donde un 65 a 85% son mutaciones localizadas en los genes BRCA 1 o 2⁴.

Definición del problema

El 90% de los tumores de ovario tienen origen epitelial siendo los más frecuentes las variantes seroso (70%), endometriode (10%) y células claras (10%). En el cáncer de ovario los síntomas de presentación, como dolor abdominal o pelviano, distensión u otros síntomas gastrointestinales, frecuentemente no son reconocidos, llevando a retrasos en el diagnóstico. La diseminación usualmente es dentro de la cavidad peritoneal seguida de invasión local de intestino u órganos genitourinarios.

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

² Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

³ Zhang, Y., Luo, G., Li, M. et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. *BMC Cancer* 19, 984 (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6139-6>

⁴ Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019; 11:287–299. Published 2019 Apr 30. doi:10.2147/IJWH.S197604

cercana al 90%. Por tal motivo, se debe realizar particular énfasis y concientización de la médica o del médico y de la paciente sobre los factores de riesgo y eventuales síntomas de enfermedad.

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, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pelviana y paraaórtica asociado a omentectomía), seguido de quimioterapia basada en platino con una expectativa de sobrevida a 5 años de 17 a 40%.

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 o progresión 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, pudiendo ser las pacientes 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".
- **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".

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.

La presente revisión se enfoca en las terapias sistémicas empleadas en la enfermedad avanzada que cuentan con aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso:

Cáncer de ovario

Tecnología	Disposición ¹	Dosis ²	Indicación ³
Bevacizumab	1893/12 8071/14	15 mg/kg EV cada 21 días. 15 o 10 mg/kg EV cada 21 días.	<ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de cáncer epitelial de ovario avanzado (FIGO IIIb, IIIc, IV), trompa de Falopio o peritoneal primario. - Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, 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. - Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, 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.
Trabectedina	4248/10	1,1 mg/m ² EV cada 21 días.	<ul style="list-style-type: none"> - Trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DL) está indicada en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.
Olaparib	8918/16 2294/2020	300 mg VO dos veces al día (comprimidos). 300 mg VO dos veces al día (comprimidos)	<ul style="list-style-type: none"> - Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o primario peritoneal, seroso de alto grado y BRCA 1 o 2 mutado y que estén respondiendo (respuesta completa o parcial) a terapia basada en platino. - Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadio FIGO III-IV) con mutación BRCA 1/2 (germinal o somática), trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (parcial o completa) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

Tecnología	Disposición ¹	Dosis ²	Indicación ³
Rucaparib	9707/2019	600 mg VO dos veces al día (comprimidos).	<p>- Rucaparib indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.</p> <p>- RUCAFAS está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.</p>
Niraparib	EX-2020-71892630- - APN- DERM#ANMAT	200 a 300 mg (2-3 cápsulas de 100 mg).	<p>- Niraparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino. Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.</p>

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre abril del 2016 hasta agosto del 2023, inclusive para las tecnologías descritas en la guía previa.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de costo-efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Epistemonikos, 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 (INC). Se consultaron fuentes primarias (trabajos aleatorizados 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.

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: 2016-08/2023.
- 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, 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.
- Otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: cáncer de ovario).
- Otra patología (diferente al cáncer de ovario).

Desenlaces: SG, SLP y seguridad.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de los resúmenes para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en el anexo.

Se utilizó para la valoración de inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Se analizó la certeza en la evidencia a través de GRADE. La certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- **Certeza alta:** es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- **Certeza moderada:** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios.
- **Certeza baja:** es probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Certeza muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS: el equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses.

INDEPENDENCIA EDITORIAL: se declara que el equipo elaborador gozó de independencia editorial en la redacción de este documento.

Preguntas de investigación

Bevacizumab (BV)

1. ¿Es BV + carboplatino paclitaxel efectivo y seguro en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado sin tratamiento previo, comparado con carboplatino paclitaxel?
2. ¿Es BV + QT efectivo y seguro, comparado con QT, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaída platino sensible?
3. ¿Es BV + QT efectivo y seguro, comparado con QT, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con enfermedad platino resistente?

IPARP

1. ¿Son los IPARP efectivos y seguros, comparado con placebo, como mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal FIGO III-IV sin tratamiento sistémico previo y respuesta parcial o completa QT basada en platino con BRCA 1/2 mutado?
2. ¿Son los IPARP efectivos y seguros, comparado con placebo, como mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado recaídas a 2 o más regímenes basados en platino y BRCA 1/2 mutado?

Trabectedina

1. ¿Es trabectedina asociada a DL efectiva y segura, comparado con DL, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaída platino sensible?

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. 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.

La dosis indicada, según la disposición de ANMAT, para cáncer de ovario es de 15 mg/kg cada 3 semanas en aquellos casos de enfermedad platino sensible, de 15 mg/kg cada 3 semanas o de 10 mg/kg cada 2 semanas según el esquema de QT seleccionado para los casos de enfermedad resistente.

A) BV en cáncer de ovario epitelial EIII con resección incompleta o IV en primera línea.

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 1).

Eficacia y seguridad

BV asociado a carboplatino/paclitaxel no se asoció a beneficio en SG y presentó mayor frecuencia de eventos adversos G 3-4, con incertidumbre en su impacto en la calidad de vida. En términos de los beneficios en SLP observados, es incierto su efecto luego de los 24 meses:

- 2 ECA con datos previos a esa fecha presentan beneficio en este desenlace, pero las curvas convergen a los 24 meses.
- 1 ECA presenta datos con seguimiento mayor a 24 meses con pérdida en el beneficio en SLP previamente obtenido.

(2 ECA certeza moderada).

El estudio multicéntrico fase 3, doble ciego controlado por placebo (**GOG 0218**), aleatorizó 1873 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal estadio FIGO III con citorreducción subóptima y estadio IV a recibir: carboplatino AUC asociado a paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos con placebo desde el ciclo 2 hasta el ciclo número 22, el mismo régimen de quimioterapia asociado a BV 15 mg/kg desde el ciclo 2 hasta el 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 22⁵.

⁵ 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.,

Si bien inicialmente se presentó la SG como objetivo primario, luego fue modificado a SLP. Para determinar la progresión fue tenido en cuenta también la elevación del CA-125.

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 SG. 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. Tanto hipertensión, proteinuria y dolor fueron reportados con más frecuencia durante la fase extendida en pacientes de rama experimental que recibieron BV hasta el 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 original⁶. También se encuentra una publicación con el estudio de factores pronósticos de potenciales complicaciones tóxicas⁷. Ambos reportes son sólo descriptivos.

En la actualización de la búsqueda se halló la publicación del ensayo con el análisis final de la SG⁸. Con una mediana de seguimiento de 103 meses no hubo impacto en términos de mortalidad para el uso de BV como mantenimiento (HR 0,96; IC 95% 0,85 – 1,09) en la cohorte total. En el análisis de subgrupos en los pacientes con estadio IV hubo una reducción en el riesgo de mortalidad del 25% (HR 0,75; IC 95% 0,59 – 0,95) con una mediana de 42,8 vs. 32,6 meses en la rama experimental vs. control. En esta publicación no se aportaron datos acerca del riesgo de progresión con mayor seguimiento. Sin

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.

⁶ 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

⁷ 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

⁸ Krishnansu S. Tewari, Robert A. Burger, Danielle Enserro, Barbara M. Norquist, Elizabeth M. Swisher, Mark F. Brady, Michael A. Bookman, Gini F. Fleming, Helen Huang, Howard D. Homesley, Jeffrey M. Fowler, Benjamin E. Greer, Matthew Boente, Sharon X. Liang, Chenglin Ye, Carlos Bais, Leslie M. Randall, John K. Chan, J. Stuart Ferriss, Robert L. Coleman, Carol Aghajanian, Thomas J. Herzog, Philip J. DiSaia, Larry J. Copeland, Robert S. Mannel, Michael J. Birrer, and Bradley J. Monk. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:26, 2317-2328

embargo, en la publicación previa, en el análisis de SLP informado, la mayor separación de las curvas ocurrió a los 15 meses. Pero luego, a los 9 meses, las curvas convergieron.

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 carboplatino AUC 5 o 6 asociado a paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos, o bien el mismo esquema asociado a BV 7,5 mg/kg desde el ciclo 2 hasta el 12⁹.

La publicación original determina un subgrupo, no estratificado, de pacientes con alto riesgo de progresión, definido como aquellos pacientes con estadio IV, estadio III irresecables o con citorreducción subóptima.

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

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

Los hazard ratio (cocientes de riesgo) obtenidos para los desenlaces evaluados no fueron proporcionales en el tiempo, por lo que de manera complementaria informaron los resultados como valores de medias de restricción. Los autores no explican las posibles circunstancias de este comportamiento.

En cuanto a la seguridad se registró una muerte en el 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 el grupo experimental. Hubo mayor frecuencia de hipertensión mayor o igual a grado 2 y eventos tromboembólicos de grado mayor o igual a grado 3 en el grupo experimental.

En el año 2015 se publicaron los datos de SG final del ICON 7 sin presentar diferencias para este objetivo entre ambas ramas. Con respecto a la SLP con mayor seguimiento

⁹ 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 Sehouli, 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 Leminen, 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.

(mediana de seguimiento: 48,9 m; IQR 26,656,2) ya no se registró beneficio del agregado de BV a quimioterapia¹⁰.

Con respecto al subgrupo de alto riesgo de progresión, en la publicación del año 2015 se modificó la definición, agregando 37 pacientes más que en el reporte anterior. Existió una menor duración en el seguimiento de aquellos pacientes de este subgrupo y es menor aún en aquellos que no recibieron BV. En el análisis exploratorio la SG fue positiva con un valor-p igual a 0,03. Si bien la diferencia entre medianas fue de 9 meses, el hazard ratio no fue proporcional. Al realizar las medidas de restricción para este desenlace, 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 publica posteriormente otro análisis exploratorio en función del estadio y enfermedad residual.¹¹ Tanto en los subgrupos clasificados retrospectivamente como estadio IIIB-IV sin enfermedad residual y con enfermedad residual se observó una reducción en el riesgo de progresión sin reducción en el riesgo de la mortalidad con el uso de BV.

Considerando los ECA descritos se realizó un metaanálisis (ver anexo) para valorar el total de la evidencia disponible. Cabe mencionar las siguientes limitaciones para su interpretación:

- Diferencias en la población reclutada.
- Dosis empleada de BV.
- Comportamiento no proporcional de los hazard en 1 ECA.
- Se incluyó el análisis de las cohortes totales de ambos ECA y otro análisis donde se consideró un subgrupo no estratificado de 1 ECA definido como alto riesgo (pacientes con estadio IV o III y enfermedad residual > a 1 cm) con el objetivo de homogeneizar poblaciones.

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

¹¹ González Martín, Antonio et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, Volume 152, Issue 1, 53 - 60

Tabla Resumen de hallazgos 1

Pregunta: ¿Es BV + carboplatino paclitaxel efectivo y seguro en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado sin tratamiento previo comparado con carboplatino paclitaxel?

Bibliografía: GOG 0218- ICON 7

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+CP	CP	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mortalidad

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	ninguno	844/1387 (60.9%)	60.8%	HR 0.97 (0.88 a 1.07)	11 menos por 1000 (de 47 menos a 25 más).	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	---------	------------------	-------	---------------------------------	--	------------------	---------

Progresión

2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio ^b	ninguno	914/1387 (65.9%)	67.0%	HR 0.83 (0.76 a 0.91)	68 menos por 1000 (de 101 menos a 35 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	------------------	-------	---------------------------------	--	------------------	------------

Mortalidad sobre población GOG 0218 + subgrupo definido como alto riesgo en ICON7

2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^d	no es serio	serio ^a	ninguno	492/871 (56.5%)	493/879 (56.1%)	HR 0.91 (0.82 a 1.02)	34 menos por 1000 (de 70 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Progresión sobre población GOG 0218 + subgrupo definido como alto riesgo en ICON7¹

2	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	583/871 (66.9%)	651/879 (74.1%)	HR 0.72 (0.65 a 0.80)	119 menos por 1000 (de 157 menos a 80 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	------------------	------------

Mortalidad GOG 0218 (seguimiento: mediana 103 meses) Progresión GOG 0218 (seguimiento: mediana 17.4 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	492/623 (79.0%)	493/625 (78.9%)	HR 0.96 (0.85 a 1.09)	14 menos por 1000 (de 55 menos a 28 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Progresión GOG 0218 (seguimiento: mediana 17.4 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	360/623 (57.8%)	423/625 (67.7%)	HR 0.72 (0.63 a 0.82)	120 menos por 1000 (de 168 menos a 73 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	------------

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+CP	CP	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

EA Grado 3-4 (ICON7)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	483/745 (64.8%)	410/753 (54.4%)	RR 1.190 (1.095 a 1.295)	103 más por 1000 (de 52 más a 161 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	--------------	---------

EA grado 5 relacionado (ICON7) °

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	5/745 (0.7%)	9/753 (1.2%)	RR 5.054 (0.600 a 43.000)	48 más por 1000 (de 5 menos a 502 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	-------------------------------------	---	------------------	---------

EA grado 5 GOG 0218 (2011) †

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	14/608 (2.3%)	6/601 (1.0%)	RR 2.3 (0.9 a 5.9)	13 más por 1000 (de 1 menos a 49 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	--------------	------------------------------	--	------------------	------------

CV (ICON 7)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En este estudio el promedio global de score de CV en la semana 54 fue mayor en el grupo control que en el grupo experimenta (76,1 % vs. 69,7 %) con una diferencia de 6,4 puntos (IC 95% 3,7–9,0; p< 0,0001) clínicamente pequeña, pero ES por ANOVA. BV fue asociado a un detrimento en el rol, preocupaciones financieras, actitudes sobre tratamiento o enfermedad, síntomas hormonales y "rash" con diferencia clínicamente pequeña pero ES (p< 0,01)			⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	--	------------------	------------

CV (GOG 0218)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Ambos brazos experimentales reportaron FACT-O TOI scores significativamente menores que control durante la fase de quimioterapia, pero no hubo diferencias entre el grupo control y experimental durante la fase de mantenimiento.			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--	--	--------------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Los valores del IC 95% cruzan la línea de no efecto.
- b. Considerar los resultados con precaución por HR no proporcionales.
- c. 1 de los ECA considerados es abierto.
- d. En los análisis individuales uno de los ECA (ICON 7) presenta beneficio relativo, considerando que se evaluó un subgrupo no estratificado, mientras que el otro ECA no (GOG 0218, cohorte total).
- e. N = 2 perforación intestinal, N =1 ACV hemorrágico, N =1 sepsis.
- f. No consta si están relacionados. No se reportaron nuevas muertes relacionadas al tratamiento (2018).

Valores y preferencias

En el ECA GOG 0218¹² la calidad de vida (CV) fue medida usando FACT-O TOI antes del ciclo 1, 4, 7, 13, y 21; y a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Los cuestionarios fueron completados por los pacientes independientemente de la progresión de la enfermedad o de si la terapia fue suspendida secundario a toxicidad. Un total de 1747 pacientes previo al tratamiento (93,3%) registraron el cuestionario, mientras que un 86,8%, 83,2%, 76,1%, 66,4% y 59,31% completaron los cuestionarios de seguimiento previo al ciclo 4, 7, 13, 21 y a los 6 meses de seguimiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de formularios completos entre ambas ramas. Ambos brazos experimentales reportaron FACT-O TOI scores significativamente menores que control durante la fase de quimioterapia, pero no hubo diferencias entre el grupo control y experimental durante la fase de mantenimiento.

Los autores de ICON 7 también evaluaron la calidad de vida. En este estudio 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 (IC 95% 3,7–9,0; $p < 0,0001$) clínicamente pequeña, pero ES por ANOVA. BV fue asociado a un detrimento en el rol, preocupaciones financieras, actitudes sobre tratamiento o enfermedad, síntomas hormonales y "rash" con diferencia clínicamente pequeña pero ES ($p < 0,01$)¹³.

Uso de recursos

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 en este 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 ovario¹⁴.

El grupo canadiense de revisiones de drogas oncológicas realiza en junio del 2015 una recomendación condicional de BV, siempre basado en el acuerdo confidencial del costo entre el fabricante y el distrito¹⁵.

¹² Bradley J. Monk, Helen Q. Huangb, Robert A. Burger, Robert S. Manneld, Howard D.Homesley, Jeffrey Fowler, Benjamin E. Greer, Matthew Boente, Sharon X. Liangi, and Lari 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

¹³ 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 Pfisterer, 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 Oncol* 2013; 14: 236–43 Published Online January 18, 2014. PMID:23333117

¹⁴ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>

¹⁵ Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bevacizumab_avastin_oc-fn_rec.pdf

En esta actualización fue encontrado un análisis de costo-efectividad desde una perspectiva del sistema sanitario inglés del uso de BV considerando la población del ECA ICON 7. Los resultados obtenidos estuvieron por sobre el umbral impuesto por el NICE para que esta indicación sea considerada como costo efectiva¹⁶.

Aceptabilidad

La Guía NCCN¹⁷ (2.2023/mazo de 2023) recomienda su uso en esta situación con categoría 2A, mientras que la Guía ESMO en su publicación del año 2023 recomienda el uso con una valoración 1B MCBS 3 según su escala¹⁸.

B) BV en cáncer de ovario epitelial en recaída platino sensible

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 2).

Eficacia y seguridad

El agregado de BV no demostró beneficio en SG con beneficios en términos relativos en SLP (HR 0,557; IC 95% 0,5-0,65 $I^2 = 73\%$) con mayor riesgo en seguridad, pero sin detrimento en la calidad de vida.

(2 ECA certeza alta).

El estudio multicéntrico, de fase III y doble ciego controlado por placebo **OCEANS** aleatoriza 484 pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal histológicamente confirmado y de enfermedad progresiva luego de 6 meses de completar una primera línea de QT basada en platino 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 (IC 95% 0,388 - 0,605; $p = 0,0001$), con una diferencia de mediana de 4 meses. En esta publicación los datos de SG no presentan significancia estadística. Sin embargo, son inmaduros¹⁹.

Hindi S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):431-9. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.013. Epub 2016 Mar 24.

¹⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

¹⁸ González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Oct;34(10):833-848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597580.

¹⁹ 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-

En el 2015 se publican los datos de SG 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 SG entre los dos grupos fue de 0,7 meses sin diferencia estadísticamente significativa²⁰.

En la actualización del 2020 fue hallado el **ECA GOG 0213** de fase III y abierto, que aleatorizó 674 pacientes con carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal recurrente luego de los 6 meses de completar la última infusión de QT basada en platino y ECOG hasta 2. Las pacientes fueron evaluadas al inicio para determinar si podían participar dentro del objetivo quirúrgico del ensayo.

Las intervenciones a comparar fueron carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos vs. el mismo esquema de QT asociado a BV 15 mg/kg hasta progresión o toxicidad inaceptable. Posteriormente se realizaron enmiendas, una que permitió la inclusión de pacientes previamente expuestas a un anti-VEGF y otra que permitió al investigador elegir emplear gemcitabina o paclitaxel (decisión previa a la aleatorización: cirugía sí/no).

Finalmente, de las pacientes enroladas, un 75% tenía un ILP > 12 meses y un 10% había estado expuesta a un anti VEGF. La adherencia a la QT fue de un 85% en ambos grupos. El número promedio de ciclos de BV recibidos fue de 19 con una mediana de 16. El objetivo primario fue de SG con una mediana de 42,2 meses para BV vs. 37,3 meses para la rama control (HR 0,89; IC 95% 0,68-1,005; p = 0,056). En el análisis de este desenlace en el subgrupo que no participó en el objetivo quirúrgico (84%) tampoco se obtuvo un beneficio con el agregado de BV. De todas formas, hubo una disminución en el riesgo de progresión en el grupo que recibió BV (HR 0,628; IC 95% 0,534–0,739; p< 0,0001) con una mediana de 13,8 vs. 10,4 meses.

En términos de seguridad se registró una mayor frecuencia de eventos de grado 5 con el uso de BV en comparación con el control.

Se realizó un metaanálisis de los 2 ECA descritos (ver Anexo), sin beneficio en SG y con beneficio en SLP a expensas de una alta heterogeneidad, que podría deberse a que uno

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.

²⁰ 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

de los ECA incluye población con citorreducción secundaria (16%) y empleo también de paclitaxel (no se encontraron cuántos pacientes utilizaron paclitaxel o gemcitabina). La ausencia del número de eventos para los desenlaces de interés y de riesgos históricos para las ramas controles no permitió la obtención de riesgos absolutos en los riesgos relativos (HR) obtenidos en el metaanálisis.

Tabla Resumen de hallazgos 2 y 3

Pregunta: ¿Es BV + QT efectivo y seguro, comparado con QT, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaída platino sensible?

Bibliografía: OCEANS

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+CG	CG	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mortalidad (seguimiento: mediana 58.2 meses) ¹

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	-	ninguno	-/242	-/242	HR 0.95 (0.77 a 1.18) ^{ab}	NE	NE	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	---	---------	-------	-------	---	----	----	---------

Progresión (seguimiento: mediana 24 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	151/242 (62.4%)	187/242 (77.3%)	HR 0.480 (0.390 a 0.605)	264 menos por 1000 (de 334 menos a 181 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------------	--------------------	------------------------------------	--	--------------	------------

EA grado 3-5 (seguimiento: mediana 24 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	223/247 (90.3%)	192/233 (82.4%)	RR 1.096 (1.019 a 1.180)	79 más por 1000 (de 16 más a 148 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------------	--------------------	------------------------------------	--	--------------	---------

EA serio (seguimiento: mediana 24 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90/247 (36.4%)	59/233 (25.3%)	RR 1.44 (1.09 a 1.90)	111 más por 1000 (de 23 más a 228 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	--------------	---------

EA discontinuación (seguimiento: mediana 24 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/247 (22.3%)	11/233 (4.7%)	RR 4.11 (2.50 a 8.80)	147 más por 1000 (de 71 más a 368 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------	------------------	---------------------------------	---	--------------	------------

1- no se cuentan con datos para la obtención de riesgos absolutos por lo que, a pesar de que el IC pasa por 1, no se categoriza el nivel de imprecisión.

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No evaluable.

Explicaciones

- Número total de eventos 353 -no dice de cada rama.
- Planificado con un poder estadístico del 60%.

Tabla Resumen de hallazgos 3

Bibliografía: GOG 0213

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+QT	QT (CP o CC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mortalidad GOG 0213 (seguimiento: mediana 49.6 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	201/337 (59.6%)	214/337 (63.5%)	HR 0.830 (0.680 a 1.005)	68 menos por 1000 (de 139 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Mortalidad: recategorización de pacientes platino sensibles por los autores

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	201/337 (59.6%)	214/337 (63.5%)	HR 0.820 (0.680 a 0.996)	73 menos por 1000 (de 139 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	------------

Progresión (seguimiento: mediana 49.6 meses)¹

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	NE	ninguno	-/337	-/337	HR 0.63 (0.53 a 0.74)	NE	-	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	----	---------	-------	-------	-----------------------	----	---	------------

EA>G3 (seguimiento: mediana 49.6 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	317/330 (96.1%)	282/327 (86.2%)	RR 1.10 (1.06 a 1.17)	86 más por 1000 (de 52 más a 147 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	---------------------------------------	-----------	---------

EA serios (seguimiento: mediana 49.6 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92/330 (27.9%)	37/327 (11.3%)	RR 2.46 (1.73 a 3.50)	165 más por 1000 (de 83 más a 283 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	-----------	---------

EA Grado 5 (seguimiento: mediana 49.6 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	9/330 (2.7%)	2/327 (0.6%)	RR 4.46 (0.97 a 20.50)	21 más por 1000 (de 0 menos a 119 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	------------------------	--	---------------	---------

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+QT	QT (CP o CG)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

CV (seguimiento: mediana 49.6 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La diferencia de medias de las estimaciones globales fue de -0,37 IC (95% 1,80 – 1,06; p=0,62) no siendo estadísticamente significativa		⊕⊕⊕○ MODERADO		IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	------------------	--	------------

1- no se cuentan con datos para la obtención de riesgos absolutos por lo que, a pesar de que el IC pasa por 1, no se categoriza el nivel de imprecisión

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No evaluable.

Explicaciones

- Los valores del IC 95% cruzan la línea de no efecto.
- ECA abierto.

Valores y preferencias

En el ensayo GOG 0213 se evaluó la CV a través del cuestionario FACT-O-TOI. Si bien la adherencia fue similar en ambos grupos al momento basal (93%), ésta fue difiriendo entre el 1 al 5% en las mediciones siguientes, siendo más pronunciada a los 12 meses del inicio del tratamiento (83% vs. 74%). La diferencia de medias de las estimaciones globales fue de -0,37 IC (95% 1,80 – 1,06; p = 0,62), no siendo estadísticamente significativa. Durante la fase de QT se asoció a un detrimento en los scores en ambos grupos.

Uso de recursos

NICE²¹ publicó una evaluación de tecnología sanitaria de este trabajo en el año 2013, previo a la publicación de la SG final, concluyendo que el agregado de BV en este grupo de pacientes no está recomendado.

Aceptabilidad

La guía de ESMO²² recomienda BV en combinación con carboplatino y gemcitabina en pacientes que no hayan recibido BV con una categoría IA, mientras que la guía NCCN²³ (2.2023/Marzo 2023) lo recomienda con una categoría 2A.

²¹ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>

²² González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Oct;34(10):833-848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597580.

²³ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

C) BV en cáncer de ovario epitelial en recaída platino refractaria

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 4).

Eficacia y seguridad

El agregado de BV a QT (paclitaxel, topotecan o DL) en pacientes con carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal en la recaída platino refractaria no se asoció a reducción en la mortalidad. Se objetivó un beneficio en términos de SLP sin deterioro en la calidad de vida.

(1 ECA certeza moderada).

El trabajo **AURELIA**²⁴ publicado en 2014, abierto, de fase III y multicéntrico, reclutó a 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. Este ECA excluye a las pacientes platino refractario, pero no a aquellas que hayan recibido anti angiogénicos.

Las pacientes reclutadas recibían un esquema de mono quimioterapia a elección del investigador o de la investigadora (DLP 40 mg/m² cada 4 semanas, paclitaxel 80 mg/m² 1, 8, 15, 22 cada 4 semanas, topotecan 4 mg m² 1,8,15 cada 4 semanas o topotecan 1,25 mg/ m² 1 a 5 cada 3 semanas) y luego eran aleatorizadas al agregado o no de BV 10 mg/kg cada 14 días, excepto por aquellas a las que se les administraba topotecan día 1 a 5 y que también recibían BV 15 mg/kg cada 21 días.

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

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

El punto final primario fue la SLP. La diferencia entre brazos del estudio para este objetivo fue ES con una diferencia de medianas de 3,3 meses para BV. Reportaron un

²⁴ Eric Pujade-Lauraine, Felix Hilpert, Beatrice 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.

hazard ratio no estratificado de 0,48 (IC 95% 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 SG entre las intervenciones comparadas.

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 en comparación con el uso de estos fármacos solos. Sin embargo, no fue así para el agregado de BV a topotecan comparado con la sola administración de topotecan. Con respecto a la SG, 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%)²⁵.

Una enmienda al protocolo permitió que un comité revisor independiente evaluara de manera ciega los datos disponibles del 82,5% del total de la cohorte. La mediana calculada fue de 8 vs. 3,9 meses con un HR de 0,484 (IC 95% 0,370-0,632; $p = 0,0001$)²⁶.

Tabla Resumen de hallazgos 4

Pregunta: ¿Es BV + QT efectivo y seguro, comparado con QT, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaída platino sensible?

Bibliografía: AURELIA

²⁵ 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

²⁶ A. Husain, et al., Independent radiologic review of AURELIA, a phase 3 trial of bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian. *Gynecol Oncol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.011>

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+QT	QT	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mortalidad (seguimiento: mediana 13.9 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	128/179 (71.5%)	136/182 (74.7%)	HR 0.850 (0.660 a 1.088)	58 menos por 1000 (de 151 menos a 29 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	------------------	---------

Progresión (seguimiento: mediana 13.9 meses)^{bc}

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	135/179 (75.4%)	166/182 (91.2%)	HR 0.48 (0.38 a 0.60)	223 menos por 1000 (de 309 menos a 145 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	------------------	------------

Progresión por comité revisor independiente

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	117/179 (65.4%)	134/182 (73.6%)	HR 0.484 (0.370 a 0.630)	261 menos por 1000 (de 347 menos a 168 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	------------------	------------

HTA G>2^{fg}

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36/179 (20.1%)	12/181 (6.6%)	RR 3.0 (1.6 a 5.7)	133 más por 1000 (de 40 más a 312 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	---------------	------------------------------	---	--------------	------------

Proteinuria G>2^{fg}

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	-	ninguno	3/179 (1.7%)	0/181 (0.0%)	no estimable	-	-	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	---	---------	--------------	--------------	--------------	---	---	------------

Perforación GI G>2^{fg}

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	-	ninguno	4/179 (2.2%)	0/181 (0.0%)	NE	NE	NE	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	---	---------	--------------	--------------	----	----	----	------------

Fístula absceso G>2^{fg}

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	-	ninguno	4/179 (2.2%)	0/181 (0.0%)	NE	NE	NE	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	---	---------	--------------	--------------	----	----	----	------------

Evento tromboembólico G>2^{fg}

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	9/179 (5.0%)	8/181 (4.4%)	RR 1.14 (0.45 a 2.90)	6 más por 1000 (de 24 menos a 84 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--	------------------	------------

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							BV+QT	QT	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

CV

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	<p>Un mayor número de participantes del grupo experimental presentó mejoría de un 15% en síntomas abdominales en la semana 8 o 9 (21,9% vs. 9,3%; IC 95% 4,4- 20,9; p = 0,002) (objetivo primario). El análisis empleando un modelo mixto de medidas repetitivas cubriendo todos los puntos de tiempo también favoreció al grupo BV (diferencia 6,4 puntos; IC 95% 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 o 9 (12,2% vs. 3,1%; IC 95% 2,9% - 15,2%; p = 0,003).</p>		⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	------------------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No estimable.

Explicaciones

- a. Los valores del IC 95% cruzan la línea de no efecto.
- b. No estratificado - el estratificado realizado post-hoc tiene un valor de 0,42 (IC 95% 0,32–0,53).
- c. Determinado por RECIST.
- d. ECA abierto.
- e. Evaluación retrospectiva.
- f. Se describen los eventos de interés relacionados con BV - ya que otros eventos podrían deberse a que se emplearon diferentes esquemas de QT.
- g. N = 5 muertes en cada rama no fueron consideradas al tratamiento (2,8%).

Valores y preferencias

Stockler M. R y colaboradores publicaron los resultados del análisis de calidad de vida²⁷ reportado por pacientes donde un mayor número de participantes del grupo experimental presentó mejoría de un 15% en síntomas abdominales en la semana 8 o 9 (21,9% vs. 9,3%; IC 95% 4,4-20,9; p = 0,002) (objetivo primario). El análisis empleó un modelo mixto de medidas repetitivas, cubriendo todos los puntos de tiempo y favoreciendo al grupo BV (diferencia 6,4 puntos; IC 95% 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 o 9 (12,2% vs. 3,1%; IC 95% 2,9%-15,2%; p = 0,003).

²⁷ Martin R. Stockler, Felix Hilpert, Michael Friedlander, Madeleine T. King, Lari Wenzel, Chee Khoon Lee, Florence Joly, Nikolaus de Gregorio, José Ángel 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

Uso de recursos

En agosto del 2015 NICE publicó que no realizaría recomendación alguna debido a que el fabricante no aportó evidencia. NICE no ha encontrado nuevas recomendaciones en este tiempo transcurrido.

Un análisis de costo-efectividad, desde el punto de vista del sistema de salud de EE.UU. como pagador, consideró que el uso de BV en las pacientes con recaída platino refractaria no fue costo-efectivo a la voluntad de pago establecida ²⁸.

Aceptabilidad

La guía NCCN²⁹ (2.2023/Marzo 2023) recomienda con categoría 2A la asociación de BV y quimioterapia en esta circunstancia, mientras que la guía ESMO³⁰ lo recomienda con una categoría IIB.

²⁸ Wysham, Weiya Z. et.al. Adding bevacizumab to single agent chemotherapy for the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A cost effectiveness analysis of the AURELIA trial. *Gynecologic Oncology*, Volume 145, Issue 2, 340 – 34

²⁹ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

³⁰ González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Oct;34(10):833-848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597580.

IPARP

La tecnología

Aproximadamente un 25% del cáncer epitelial de ovario es debido a mutaciones en la línea germinal de genes supresores tumorales. De estos casos un 40% es debido a mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, que codifican enzimas que participan en las vías de reparación del ADN. El riesgo de cáncer de ovario en las portadoras de mutaciones en BRCA 1-2 a los 40 años es de 3%, que puede aumentar al 10% a los 50 años con el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de ovario a los 80 años. El riesgo es del 49% en las portadoras de BRCA 1 y de 21% en las portadoras de BRCA 2. Las mutaciones en estos genes también han sido descritas en la línea somática con una frecuencia del 5 al 7% de los casos.

En las células normales las vías de reparación del ADN compensan la presencia de mutaciones adquiridas. En las células neoplásicas estas vías pueden estar ausentes o deficientes, por lo cual éstas son más susceptibles al daño sobre el ADN debido a las múltiples mutaciones que acumulan tras su duplicación. PARP-1 (poli ADP-ribosa polimerasa) es una enzima de localización nuclear que se une al ADN con ruptura de simple y/o doble hebra facilitando su reparación a través de la acción de otras enzimas en caso de daño moderado o gatillando vías de muerte celular en casos de daño mayor.

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 (I-PARP) y evita la reparación de ADN a través de esa vía. Las células con mutaciones en los genes BRCA son susceptibles a los I-PARP porque, de esta forma, ambas vías de reparación estarán bloqueadas y, por lo tanto, se disparará señal de arresto celular y apoptosis.

Rucaparib se toma por vía oral en forma de comprimidos. La dosis recomendada es de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg) dos veces al día, con o sin alimentos (dosis diaria total de 1200 mg). Se puede considerar la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis para el manejo de eventos adversos (600 mg a 500 mg [2 tabletas de 250 mg] a 400 mg [2 tabletas de 200 mg] a 300 mg [1 tableta de 300 mg]).

Niraparib se administra por vía oral, la dosis de inicio recomendada es de 200 mg (dos cápsulas de 100 mg), una vez al día. Sin embargo, para aquellas pacientes que pesan ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu\text{l}$, la dosis de inicio recomendada es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), una vez al día.

A) ¿Los IPARP son efectivos y seguros, comparado con placebo, luego de primera terapia parcial o completa con QT basada en platino con BRCA 1/2 mutado?

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 5).

La monoterapia con IPRP en mantenimiento luego de quimioterapia no disminuye la mortalidad en comparación con placebo (2 ECA, 1124 pacientes, moderada calidad de la evidencia). De cada 1000 pacientes tratadas con IPARP hubo 59 muertes menos (entre 37 menos y 134 más). La monoterapia con IPARP en mantenimiento luego de quimioterapia disminuye el riesgo de progresión o muerte en comparación con placebo (3 ECA, 1174 pacientes, alta calidad de la evidencia). 105 pacientes de cada 1000 tratadas con IPARP tuvieron menos eventos de progresión o muerte. No hubo diferencias clínicas en la calidad de vida. El tratamiento con IPARP presenta mayor toxicidad grado 3 o mayor que placebo. En el grupo tratado con IPARP, 251 de cada 1000 (de 173 más a 347 más) tuvieron EA grado 3 o mayor.

La evidencia proviene de 3 ECA: el SOLO1, el PRIMA y el ATHENA. Todos los estudios incluyeron pacientes con cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado avanzado (estadio III o IV) recientemente diagnosticado con respuesta completa o parcial a primera línea.

En el estudio **SOLO1**³¹ se empleó olaparib hasta por 2 años en pacientes con respuesta completa, o por un período mayor en los casos de respuesta parcial. Todas las pacientes presentaban una mutación en los genes BRCA 1/2. Este ensayo tuvo como objetivo primario la SLP. La mediana de SLP fue de 51,8 en el grupo experimental vs. 15,1 meses en el grupo control, con una disminución en el riesgo de progresión o muerte del 72% (HR: 0.37; IC 95% 0,2-0,39). La duración media del tratamiento fue de 24,6 meses con olaparib y de 13,9 meses con placebo, y la mediana de seguimiento fue de 88,9 y 87,4 meses respectivamente. El HR de SG fue de 0,55 (IC 95% 0,40-0,76; p = 0.0004, requería p < 0.0001 para ser significativo). A 7 años, el 67% de las pacientes tratadas con olaparib vs. el 46,5% de las pacientes tratadas con placebo estaban vivas y un 45,3% vs. un 20,6% respectivamente no habían recibido tratamiento subsecuente. En términos de seguridad, los EA registrados fueron los esperados para el grupo farmacológico, sin registrarse muertes relacionadas a su uso. La calidad de vida evaluada mediante el cuestionario EQ5D no fue diferente entre grupos. También fue evaluada la calidad de vida ajustada por sobrevida libre de progresión (CV-SLP), variable creada mediante el producto de ambas variables que fue medida en meses. La media de CV-SLP fue de 29,75 meses (IC 95%:

³¹ Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.

28,2 a 31,36) para el grupo olaparib y de 17,58 meses (IC 95%: 15,05 a 20,18) para el grupo placebo, con una diferencia a favor del grupo tratado con olaparib de 12,17 meses (IC 95%: 9,07 a 15,11; $p < 0,0001$).

El ECA **PRIMA**³² empleó niraparib contra placebo. El objetivo primario fue la SLP en pacientes con déficit de recombinación homóloga (HRD) y en la totalidad de las pacientes incluidas. Las pacientes podían tener o no mutaciones BRCA 1/2 o HRD. La SLP en la población total fue de 24,8 meses en el grupo control y de 8,3 meses en el placebo ($p < 0,001$). Las pacientes que recibieron tratamiento con niraparib tuvieron un 38% menos riesgo de progresión o muerte en comparación con las que recibieron placebo (HR 0.62; IC 95% 0.50-0.76, $p < 0,001$). En la población con HRD este beneficio fue más marcado (HR 0.43; IC 95% 0.31-0.59). El análisis de subgrupo en pacientes sin mutaciones BRCA 1/2 también demostró efectividad en esta población, aunque el efecto fue menor que en la población con mutación BRCA 1/2.

Los datos de SG todavía no son maduros al momento en el análisis del estudio **PRIMA**³³, **evaluado a 3.5 años de seguimiento** (agosto de 2023). Los factores de estratificación fueron la mejor respuesta al régimen de quimioterapia de primera línea (CR/PR), la recepción de quimioterapia neoadyuvante (sí/no) y el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) (deficiente [HRd]/coeficiente [HRp] o no determinado). Se informaron los datos actualizados (ad hoc) de supervivencia libre de progresión (PFS) (al 17 de noviembre de 2021) por la evaluación del investigador (INV). La mediana INV-PFS fue de 24,5 frente a 11,2 meses (cociente de riesgo, 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,40-0,68) en la población de HRd y 13,8 frente a 8,2 meses (cociente de riesgo, 0,66; IC del 95%, 0,56-0,79) en la población general para el niraparib y el placebo, respectivamente. En la población de HRp, la mediana INV-PFS fue de 8,4 frente a 5,4 meses (cociente de riesgo, 0,65; IC del 95%, 0,49-0,00), respectivamente. Los resultados coincidieron con el análisis primario. Las pacientes tratadas con niraparib tenían más probabilidades de estar libres de progresión o muerte a los 4 años que las pacientes tratadas con placebo (HRd, 38% frente al 17%; en general, 24% frente al 14%). Los eventos adversos más comunes de grado ≥ 3 que surgieron del tratamiento en pacientes con

³² González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799.

³³ González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, Freyer G, Backes F, Heitz F, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Malinowska IA, Shtessel L, Compton N, Mirza MR, Monk BJ. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189: 112908. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.024. Epub 2023 May 3. PMID: 37263896.

niraparib fueron trombocitopenia (39,7%), anemia (31,6%) y neutropenia (21,3%). Los síndromes mielodisplásicos/la tasa de incidencia de leucemia mieloide aguda (1,2%) fue la misma para las pacientes tratadas con niraparib y con placebo.

Las pacientes que recibieron niraparib en el ensayo no experimentaron una disminución de la calidad de vida en comparación con el placebo durante su tratamiento, a pesar de los EA, incluida la toxicidad hematológica de grado ≥ 3 .

El ECA **ATHENA**³⁴ es un estudio en marcha que compara rucaparib contra placebo. La mayoría de las pacientes no tenían mutación BRCA (78%). La duración media del tratamiento fue de 26,1 meses para el grupo rucaparib y de 26,2 meses para el placebo. La mediana de SLP fue de 20,2 meses en el grupo tratado con rucaparib y de 9,2 meses en el grupo placebo con una reducción del riesgo de progresión o muerte de 63% (HR 0.47, IC 95% 0.31-0.72) en la población total. Las tasas de progresión o muerte a 24 meses fueron 45,1% y 25,4%. En la población HRD (43,3% en el grupo rucaparib y 44,1% en el grupo placebo), la mediana de SLP fue de 28,7 meses en la rama experimental y de 11,3 meses en la rama de control, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 57% (HR 0.43; IC 95% 0.31 - .72). Los datos de SG son inmaduros al momento.

Con respecto a la calidad de vida, los cambios fueron similares entre grupos.

Tabla Resumen de hallazgos 5

Pregunta: IPARP comparado con PLACEBO para MANTENIMIENTO RECIENTE DIAGNÓSTICO.

Bibliografía: SOLO1 - PRIMA – ATHENA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IPARP	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1174 participantes	488 participantes	HR 0.53 (0.45 a 0.62) [PROGRESIÓN O MUERTE]	105 menos por 1000 (de 124 menos a 84 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
							-	24.0%		105 menos por 1000 (de 124 menos a 84 menos)		

³⁴ BJ Monk, C Parkinson, MC Lim, D O'Malley, A Oaknin, MK Wilson et al. [A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer \(ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45\)](#). Journal of Clinical Oncology 2022 40:34, 3952-3964

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IPARP	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

SG

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	ninguno	747 participantes	377 participantes	HR 0.81 (0.59 a 1.13) []	59 más por 1000 (de 37 menos a 134 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
							-	62.0%		59 más por 1000 (de 37 menos a 134 más)		

EA

3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	700/1169 (59.9%)	95/484 (19.6%)	RR 2.28 (1.88 a 2.77)	251 más por 1000 (de 173 más a 347 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------	----------------	-----------------------	---	--------------	---------

Calidad de vida

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Utilizando el score Trial Outcome Index la terapia con IPARP reduce levemente la calidad de vida en forma estadísticamente significativa (MD -3.00, IC 95% -4.48--1.52) , pero sin implicancias clínicas.			⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	--	--------------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo.

Explicaciones

- a. El IC pasa por el 1.
- b. Datos inmaduros.

Uso de recursos

NICE recomienda el uso de olaparib como una opción de tratamiento solamente dentro del programa "Cancer Drugs Fund"³⁵.

Recomienda el uso de niraparib como una opción de tratamiento en mantenimiento para el cáncer epitelial de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal primario de alto grado avanzado (estadios FIGO 3 y 4) después de la respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino solamente dentro del programa "Cancer Drugs Fund"³⁶. Se

³⁵ Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA598] Published: 28 August 2019

³⁶ Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA673] Published:17 February 2021

recomienda solo si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso administrado para niraparib.

Aceptabilidad

La guía NCCN recomienda con categoría 1 la combinación de bevacizumab + olaparib en pacientes con respuesta completa o parcial a primera línea de tratamiento basada en platino y bevacizumab.

ESMO³⁷: las pacientes con una mutación BRCA y una respuesta parcial o completa a la QT de primera línea basada en platino deben recibir tratamiento de mantenimiento con un IPARP. Las opciones deben incluir olaparib (300 mg por vía oral cada 12 horas durante 2 años), niraparib (200-300 mg por vía oral al día durante 3 años) o rucaparib (600 mg dos veces al día durante 2 años). Se puede considerar una duración más larga del tratamiento en individuos seleccionados. En pacientes HRD positivos, el rucaparib y el niraparib son opciones. Se puede ofrecer niraparib o rucaparib para pacientes sin BRCAmut/HRDneg. (Tipo: Basado en evidencia, los beneficios superan los daños | Calidad de la evidencia: Alta | Fuerza de la recomendación: Fuerte).

IPARP en mantenimiento junto a bevacizumab luego de primera línea

El ECA **PAOLA 1³⁸** incluyó pacientes con respuesta completa o parcial a quimioterapia y bevacizumab en primera línea. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir olaparib en combinación con bevacizumab o bevacizumab con placebo. En el análisis primario PAOLA-1/ENGOT-ov25, el mantenimiento de olaparib más bevacizumab demostró un beneficio significativo de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticados en respuesta clínica después de la quimioterapia de primera línea basada en platino más bevacizumab, independientemente del estado quirúrgico. En los **resultados finales de supervivencia general del ensayo PAOLA-1³⁹** después de la mediana de seguimiento de 61,7 y 61,9 meses en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente, la mediana de la SG fue de 56,5 frente a 51,6 meses en la población con intención de tratar [cociente de riesgo (HR) 0,92, intervalo de confianza del 95% (IC) 0,76-1,12; P = 0,4118]. La terapia posterior con inhibidor de la poli

³⁷ William P. Tew, Christina Lacchetti, Elise C. Kohn, and for the PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. [Poly\(ADP-Ribose\) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update](#). Journal of Clinical Oncology 2022 40:33, 3878-3881.

³⁸ N Engl J Med 2019; 381:2416-2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.

³⁹ Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, Nagao S, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alia EM, Bogner G, Yoshida H, Lefeuve-Plesse C, Buderath P, Mosconi AM, Lortholary A, Burges A, Medioni J, El-Balat A, Rodrigues M, Park-Simon TW, Dubot C, Denschlag D, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; PAOLA-1/ENGOT-ov25 investigators. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol. 2023 Aug;34(8):681-692. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.005. Epub 2023 May 19. PMID: 37211045.

(ADP-ribosa) polimerasa fue recibida por 105 (19,6%) pacientes con olaparib frente a 123 (45,7%) pacientes con placebo. En la población de HRD-positivo, la SG fue más larga con olaparib más bevacizumab (HR 0,62, IC del 95% 0,45-0,85; tasa de SG a 5 años, 65,5% frente al 48,4%); a los 5 años, la SLP actualizada también mostró una mayor proporción de pacientes con olaparib más bevacizumab sin recaída (HR 0,41, IC del 95% 0,32-0,54; tasa de PFS a 5 años, 46,1% frente al 19,2%). El síndrome mielodisplásico, la leucemia mieloide aguda, la anemia aplásica y la nueva incidencia de neoplasias primarias se mantuvieron bajos y equilibrados entre los brazos. Olaparib más bevacizumab proporcionó una mejora clínicamente significativa de la SG para pacientes de primera línea con cáncer de ovario positivo para HRD.

NICE⁴⁰: la combinación de bevacizumab y olaparib es una opción de tratamiento dentro de la Cancer Drug Fund para pacientes con cáncer de ovario avanzado FIGO 3-4 sensible a platino y que sean HRD+, solo si se cumplen las condiciones de acceso al tratamiento.

NCCN: recomienda categoría 1 la combinación de bevacizumab + olaparib en pacientes con respuesta completa o parcial a primera línea de tratamiento basada en platino y bevacizumab.

ESMO⁴¹: la combinación de olaparib y bevacizumab debe usarse cuando se agrega bevacizumab a la QT de primera línea [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3] aunque no está claro que esto proporcione mejores resultados que el uso de olaparib solo.

Pacientes que recibieron QT más bevacizumab y son HDR negativos no se benefician del mantenimiento con olaparib más bevacizumab (Ib).

B) IPARP en cáncer de ovario en recaída platino sensible con BRCA 1/2 mutado

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 6).

El mantenimiento con IPARP luego de recurrencia no evidenció disminución en la mortalidad en comparación con placebo (2 ECA, 560 pacientes, moderada calidad de la evidencia). El tratamiento con IPARP disminuye el riesgo de progresión o muerte en comparación con placebo (4 ECA, 1677 pacientes, alta calidad de la evidencia) con mayor toxicidad sin alteración en la calidad de vida.

La evidencia proviene de 4 ECA: ARIEL3, NOVA, SOLO-2 y estudio 19. Las opciones incluyen olaparib, rucaparib o niraparib. Tanto el estudio SOLO-2 como el estudio 19

⁴⁰ Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA693] Published: 28 April 2021.

⁴¹ N. Colombo, J.A. Ledermann. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. October 2021.

compararon olaparib contra placebo. ARIEL3 comparó rucaparib contra placebo, donde un tercio de las pacientes tenían mutación BRCA. El ECA NOVA comparó niraparib contra placebo en pacientes con y sin mutación germinal BRCA.

Todos los estudios incluyeron pacientes con cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado avanzado (estadio III o IV) recurrente, platino sensible.

En el ECA **Estudio19** la mediana de SLP fue de 8,4 meses en el grupo tratado con olaparib y de 4,8 meses en el grupo control (HR 0,35; IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,001$), con una mediana de seguimiento de 5,6 meses. Un análisis retrospectivo preplaneado según estatus BRCA sugirió que las pacientes con mutación BRCA 1/2 ($n = 136$) tenían mejor SLP (HR 0,18; IC 95% 0,10–0,31; $p < 0,0001$) (mediana de SLP: 11,2 meses vs. 4,3 m en el grupo placebo). Con respecto a la SG, con una madurez del 79%, el HR fue de 0,73 (IC 95% 0,55-0,95; $p = 0,021$) en la población global y de 0,62 (IC 95% 0,42- 0,93; $p = 0,021$) en el subgrupo de pacientes con BRCA mutado, aunque en ambos casos los resultados no se ajustan a la significación estadística requerida en el estudio ($p < 0,0095$). La mediana de SG para el subgrupo mutado fue de 34,9 meses para el grupo tratado con olaparib y de 30,2 meses para el grupo control. En el estudio realizado de calidad de vida no se encontraron diferencias significativas entre ambas ramas, ni tampoco en cuanto a los síntomas relacionados con la enfermedad, la mejoría de la calidad de vida con el tratamiento o el tiempo hasta el empeoramiento clínico.

Todas las pacientes del estudio **SOLO-2** tenían mutación BRCA. Las pacientes tratadas con olaparib tuvieron una mediana de SLP 13,6 meses mayor que las tratadas con placebo. A la fecha de corte final (febrero 2020), la mediana de SG fue de 65 meses en ambas ramas, el HR fue de 0,74 (IC 95% 0.54-1.00). Hubo un 38% de entrecruzamiento del grupo placebo al experimental. Un 28% de las pacientes tratadas con olaparib estaban vivas y sin tratamiento subsecuente a la fecha de corte versus 12,8% del placebo. La mortalidad fue del 58% en el grupo olaparib y del 67% en el placebo con una mediana de SG de 52 meses vs. 39 meses, respectivamente (HR 0.71; IC 95% 0.54-1.00).

El tratamiento con rucaparib mostró mejoría en la SLP. El mayor beneficio se observó en pacientes con mutación BRCA. La mediana de SLP fue de 10,8 meses en el brazo de rucaparib comparado con 5.4 meses en el brazo de placebo (HR 0.36; 95% CI:0.30, 0.45; $p < 0.0001$). En el grupo HRD, la mediana de SLP fue de 13,6 vs. 5,4 meses en el brazo de rucaparib y placebo, respectivamente (HR 0.32; 95% CI: 0.24, 0.42; $p < 0.0001$) y en el grupo BRCA mutado, la mediana de SLP fue de 16,6 meses en la rama de rucaparib vs. 5,4 meses en la rama placebo (HR 0.23; 95% CI: 0.16, 0.34; $p < 0.0001$). Los datos de SG son inmaduros a la fecha.

El tratamiento con niraparib evaluado en el ECA **NOVA** evidenció disminución del riesgo de progresión o muerte tanto en pacientes con y sin mutación. En el grupo BRCA mutado,

la mediana de SLP fue de 21,0 meses en el grupo tratado con niraparib y de 5,5 meses en el grupo control, con una disminución del riesgo de progresión de enfermedad o muerte del 63% (HR 0.27%, IC 95% 0.17-0.41). En el grupo no mutado el beneficio fue menor, pero estadísticamente significativo, con una mediana de 9,3 y 3,9 meses respectivamente con un HR de 0,45 (IC 95% 0.34-0.61). El beneficio continúa luego de una primera progresión. La SG fue un punto final secundario y su interpretación no es fácil debido a la pérdida de seguimiento y al uso de IPARP en terapias posteriores. El análisis final de SG⁴², con fecha de corte de 1/10/2020 y una mediana de seguimiento de 5,6 años, mostró una tendencia en el grupo BRCA mutado, según el análisis ajustado, con una diferencia en las medianas de 9,7 meses (HR de 0.66), no así en el grupo sin mutaciones.

Tabla Resumen de hallazgos 6

Pregunta: ¿Los IPARP son efectivos y seguros, comparado con placebo, como mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaídas a 2 o más regímenes basados en platino sensible y BRCA 1/2 mutado?

Bibliografía: SOLO-2 + Estudio 19 +ARIEL3- NOVA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IPARP	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

SG

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	ninguno	332 participantes	228 participantes	HR 0.88 (0.65 a 1.20) []	40 más por 1000 (de 50 menos a 145 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
							-	16.6%		40 más por 1000 (de 50 menos a 145 más)		

⁴² Matulonis et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer, Gynecologic Oncology, Volume 162, Supplement 1, 2021, Pages S24-S25, ISSN 0090-8258, [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00693-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00693-4)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IPARP	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

SLP

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1079 participantes	598 participantes	HR 0.34 (0.28 a 0.42) []	318 más por 1000 (de 241 más a 389 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
							-	5.5%		318 más por 1000 (de 241 más a 389 más)		

EA

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1071/-	595/-	RR 2.62 (1.85 a 5.28)	1000 más por 1000 (de 1000 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------	-------	-----------------------	--	--------------	---------

Calidad de vida

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	<p>En un estudio utilizando el score TOI, el tratamiento con IPARP no produjo alteración en la calidad de vida.</p> <p>Dos estudios evaluaron la combinación de progresión de enfermedad con la emergencia de síntomas relacionados con el tratamiento mediante a QA-PFS y TwiST. En ambos se observó un beneficio utilizando IPARP.</p>			⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	------------------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No estimable.

Uso de recursos

NICE⁴³: se recomienda niraparib como opción para el tratamiento de cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario, trompas de Falopio o primario peritoneal platino sensibles recaídos si la compañía lo provee con acuerdo comercial.

NICE⁴⁴: se recomienda olaparib como una opción para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario epitelial de alto grado, de las trompas de Falopio o peritoneal primario en recaída, sensible al platino, en adultos cuya enfermedad ha respondido a la quimioterapia basada en platino solo si tienen una mutación BRCA1 o BRCA2, si han tenido 3 o más cursos de quimioterapia basada en platino y si la empresa proporciona olaparib según el acuerdo comercial.

⁴³ Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA784] Published: 20 April 2022.

⁴⁴ Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA620] Published: 15 January 2020.

Para pacientes que han tenido 2 cursos de quimioterapia basada en platino, NICE recomienda dentro del programa Cancer Drugs Fund.

NICE⁴⁵: se recomienda el uso de rucaparib dentro del Cancer Drugs Fund como una opción para el tratamiento de mantenimiento del cáncer epitelial de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal primario de alto grado sensible al platino en recaída que ha respondido a la quimioterapia basada en platino en adultos, solo si las condiciones del acuerdo de acceso administrado para rucaparib se mantienen.

NCCN: IPARP (si previamente no se utilizó) en BRCA mutados (categoría 1).

Aceptabilidad

La guía de ESMO recomienda los IPARP administrados como terapia de mantenimiento después de una respuesta a la segunda línea de tratamiento a base de platino o superior ya que han demostrado un beneficio con respecto al SLP y podría ser recomendado. El beneficio es mayor en pacientes con una mutación BRCA (IA), pero no se limita a este tipo de pacientes.

La guía de NCCN (1.2022) lo recomienda en esta indicación con categoría 2A⁴⁶.

Consideraciones de implementación

En términos de seleccionar a la población que tiene bajo indicación la tecnología evaluada queda discernir cuál es la estrategia óptima de testeo dado la frecuencia de estas mutaciones en el cáncer de ovario, la evaluación o no de otras mutaciones y el costo de los métodos de testeo empleados con su correspondiente cobertura.

C) IPARP en cáncer de ovario en recaída luego de dos o más líneas platino sensible con BRCA1/2 mutado

El ECA **ARIEL4⁴⁷** es un estudio fase III que evaluó rucaparib contra quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario de alto grado, BRCA mutados recaídos que recibieron 2 o más líneas previas de QT. Las pacientes tratadas con rucaparib tuvieron beneficio de 1,7

⁴⁵ Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA611] Published: 13 November 2019.

⁴⁶ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

⁴⁷ Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, Dvorkin M, de Melo AC, Shparyk Y, Rakhmatullina I, Bondarenko I, Colombo N, Svintsitskiy V, Biela L, Nechaeva M, Lorusso D, Scambia G, Cibula D, Poka R, Oaknin A, Safra T, Mackowiak-Matejczyk B, Ma L, Thomas D, Lin KK, McLachlan K, Goble S, Oza AM. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Apr;23(4):465-478. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00122-X. Epub 2022 Mar 14.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35298906/>

meses en términos de SLP en comparación con placebo con un HR de 0.66 (IC 95% 0.52-0.86). El análisis final de SG evidenció menor sobrevida con rucaparib. La mediana de SG fue de 19,4 meses en el grupo rucaparib vs. 25.4 meses en el grupo control con un HR de 1.31 (IC 95% 1.00-1.73).

El ECA **SOLO3**⁴⁸ comparó olaparib con QT en pacientes con BRCA mutados progresados que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento. La SLP fue 4.2 meses mayor en el grupo tratado con olaparib en comparación con quimioterapia con un HR de 0.62 (IC 95% 0.43-0.91). En el análisis final, no hubo diferencias significativas en la SG entre las ramas de tratamiento. La mediana de SG fue de 34,9 meses en el brazo de olaparib y de 32,9 meses en el brazo de quimioterapia (HR, 1,07; IC95% 0.76-1.49, P = 0,71). Un análisis de subgrupos de pacientes tratados con tres o más líneas anteriores de quimioterapia encontró un posible detrimento de la supervivencia, con una mediana de SG de 29,9 meses en el brazo de olaparib en comparación con 39,4 meses en el brazo de quimioterapia (HR 1,33; IC 95% 0,84 a 2.18).

En agosto de 2022, AstraZeneca solicitó retirar voluntariamente la aprobación acelerada de Lynparza® para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA 1/2 de la línea germinal que habían sido tratadas con ≥ 3 líneas previas de quimioterapia.

En septiembre de 2022, GSK también retiró voluntariamente la indicación de Zejula® para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado positivo para HRD que habían sido tratadas con ≥ 3 líneas previas de quimioterapia.

⁴⁸ Richard Penson, Ricardo Villalobos Valencia, Nicoletta Colombo, Charles Leath, Mariusz Bidzinski, Jae-Weon Kim, Joo-Hyun Nam, Radoslaw Madry, Carlos Hernández, Paulo Mora, Sang-Young Ryu, Tsveta Milenkova, Elizabeth Lowe, Natalia Lukashchuk, John McNamara, Giovanni Scambia. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1 - and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (026). *Gynecologic Oncology*, Volume 166, Supplement 1, 2022.

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 DL es de 1,1 mg/m² por vía endovenosa cada 3 semanas. La infusión endovenosa es de 3hs., preferentemente por un acceso central, inmediatamente después de la administración de 30 mg/m² de DL. Todas las pacientes deben ser pre-medicadas con dexametasona 20 mg, no solo como antiemético sino como hepatoprotector.

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 7).

Eficacia y seguridad

La adición de trabectedina al tratamiento con DL no mejoró la SG en forma estadísticamente significativa. En cuanto a la SLP, hubo un 8,5% de menor riesgo de progresión o muerte en el grupo combinado, con una diferencia de medianas estadísticamente significativa. Para esta comparación se evidenció mayor toxicidad con el agregado de trabectedina y sin mejora en la calidad de vida.

(1 ECA certeza alta).

El **OVA-301**⁴⁹ es un ECA abierto y de fase III, en el cual se reclutaron 672 pacientes con recaída de cáncer de ovario con enfermedad platino resistente y platino sensible. Se comparó el tratamiento combinado de DL + trabectedina contra DL. La aleatorización de las pacientes fue estratificada por PS (0-1 vs. 2) y por ILP (mayor o menor a 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 meses en la rama experimental (37% vs. 28%). La mediana de ILP fue 13,3 meses en rama control vs. 10,6 meses en rama experimental (p = 0,009).

⁴⁹ Monk B.J. et al. 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

Hubo un beneficio en SLP a favor de rama experimental con una mediana de 7,3 vs. 5,8 meses (HR 0,79; IC 95% 0,65-0,96; $p = 0,019$), mostrando una diferencia absoluta de 1,5 meses. La población con mayor beneficio fue la de platino sensible, con una mediana de 9,2 vs. 7,5 meses (HR 0,73; 95% IC, 0,56 a 0,95; $p = 0,017$) y una diferencia absoluta similar, no habiendo mejoras en la población platino resistente. No se demostró beneficio en SG estadísticamente significativo en la población global del estudio.

La toxicidad más frecuentemente reportada en la rama combinada fue la neutropenia grado 3/4 63% vs. 22%, llevando a un mayor uso de G-CSF (42% vs. 17%). La tasa de neutropenia febril fue de 7% vs. 2%.

El reporte de los datos maduros de SG⁵⁰, 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 (intervalo libre de platino) tiene influencia en la SG (a mayor ILP, mayor SG): la mediana de SG con ILP < 6 m fue de 13,6 meses, con ILP 6-12 m fue de 20,3 meses y con ILP > 12 m fue de 32,5 meses. Teniendo en cuenta la estratificación inicial, no hubo diferencias significativas en la población sensible (ILP > 6 m) ni en la resistente (ILP < 6 m).

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 de 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 SG de 22,4 m vs. 16,4 m (HR 0,64; IC 95% 0,47-0,86; $p = 0,0027$). En la población platino resistente no se halló beneficio en SG y SLP con Trabectedina.

La publicación de Kaye⁵¹ S.B y col (2011) 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 tratamiento subsecuente (HR 0,64; $P = 0,0167$) a

⁵⁰ Monk BJ et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2361-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.001. Epub 2012 Apr 26.

⁵¹ Kaye SB, y col. 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

favor de la rama combinada. La sobrevida desde el tratamiento con platino fue de 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 segunda línea, y el inicio de esta terapia fue retrasado en una mediana de 4 meses (HR 0,61; $p = 0,02$). La sobrevida en la rama combinada fue de 18,6 meses vs. 9,9 meses en rama control (HR 0,54; IC 95% 0,32-0,90). 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 (ILP), restaurando la quimiosensibilidad. 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.

(1 ECA certeza baja).

El ensayo fase III INOVATYON (NCT 01379989) tuvo como objetivo primario demostrar una ventaja en SG con Trabectedina (TP) + DL vs. Carboplatino + DL en la población parcialmente sensible. Las pacientes con cáncer de ovario recurrente (OC) (hasta dos líneas previas basadas en platino), con un ILP de 6-12 meses, fueron aleatorizadas para recibir carboplatino/PLD (CP) o TP seguido de terapia con platino en la recaída. El criterio de valoración principal era el sistema operativo (HR: 0,75).

El estudio incluyó a 617 pacientes. La mediana de ILP fue de 8,3 meses y el 30,3 % de las pacientes habían recibido dos líneas de platino anteriores. El 74% y el 73,9 % de las pacientes, respectivamente, recibieron una terapia posterior (ST) en el brazo de CP y TP; en el último brazo de TP, el 87,2 % de ST estaba basado en platino, según el protocolo.

La mediana del SG fue de 21,4 para CP y de 21,9 meses para TP (HR 1.13; IC del 95%: 0,94-1.35; $p = 0,197$). Las reacciones adversas de grado 3-5 ocurrieron en el 37,1% de las pacientes en el brazo de CP y en el 69,7% de las pacientes en el brazo de TP, y las más frecuentes fueron neutropenia (22,8% de CP, 39,5% de TP), gastrointestinal (7,1% de CP, 17,4% de TP), hepática (0,7% de CP, 19,1% de TP).

Este ensayo aleatorizado no encontró ninguna ventaja de supervivencia en comparación con la quimioterapia a base de platino de atención estándar en la combinación experimental trabectedina/PLD. El régimen de trabectedina/PLD seguido de platino es activo en esta población de pacientes, mostrando una supervivencia general similar con respecto a la quimioterapia a base de platino administrada primero, pero también tiene una mayor toxicidad y reduce la calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla Resumen de hallazgos 7

Pregunta: ¿Es Trabectedina asociada a DL efectiva y segura, comparado con DL, en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal avanzado con recaída platino sensible?

Bibliografía: OVA 30.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
							TR+DL	DL	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mortalidad (seguimiento: 47.4 meses)

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio ^a	serio ^b	ninguno	258/337 (76.6%)	264/3357 8.0%	HR 0.86 (0.72 a 1.02)	52 menos por 1000 (de 116 menos a 7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------	---------	-----------------	---------------	------------------------------	---	---------------	---------

Progresión

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	195/328 (59.5%)	194/317 (61.2%)	HR 0.79 (0.65 a 0.96)	85 menos por 1000 (de 152 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	-----------	------------

EA: Neutropenia grado 3/4

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	209/334 (62.6%)	74/329 (22.5%)	RR 2.78 (2.24 a 3.46)	400 más por 1000 (de 279 más a 553 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	--	-----------	---------

CV

2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Sin diferencias en calidad de vida entre tratamientos.				⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	--	-----------	------------

EA: aumento de transaminasas grado 3/4

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	113/333 (33.9%)	1/330 (0.3%)	RR 111.98 (15.73 a 797.19)	336 más por 1000 (de 45 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	--------------	-----------------------------------	--	-----------	---------

Mortalidad en población platino sensible

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	156/218 (71.6%)	160/212 (75.5%)	HR 0.83 (0.67 a 1.04)	66 menos por 1000 (de 145 menos a 13 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	---------------	---------

Progresión en población platino sensible

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	115/215 (53.5%)	111/202 (55.0%)	HR 0.73 (0.56 a 0.95)	108 menos por 1000 (de 189 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	-----------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Incluye población platino sensible y resistente.
- b. Los valores del IC 95% cruzan la línea de no efecto.
- c. ECA abierto.
- d. La tasa de respuesta general para ambos tratamientos fue del 15%. Para la mayoría de los puntos de tiempo, las tasas faltantes fueron < 10%, excepto al final del estudio (34%), donde la mayoría de las pacientes descontinuaron el tratamiento por progresión de la enfermedad o debido a EA, por lo que no regresaron a proporcionar los datos del cuestionario.

Valores y preferencias

Los resultados reportados por pacientes en la publicación de Krasner C.N y col⁵² (2012) mediante cuestionarios de calidad de vida sugieren que el tratamiento combinado no provocó una mejora en estos parámetros. Se observó una desmejora en el síntoma fatiga en los primeros ciclos del tratamiento (3-9) para la rama trabectedina + DL.

Uso de recursos

La agencia canadiense de Ontario (CCO) no recomienda esta tecnología basado en que no hay diferencias en la calidad de vida o SG asociado a la falta de importancia clínica de una diferencia de SLP de seis semanas, la falta de comparación con terapias estándar (platino y taxano) y la tasa elevada de eventos adversos como enzimas hepáticas elevadas, insuficiencia cardíaca congestiva no mortal y neutropenia en el grupo de combinación.

NICE⁵³ no recomienda trabectedina en combinación con DL en la primera recaída en pacientes con cáncer de ovario platino sensible.

Aceptabilidad

ESMO: para el cáncer de ovario recurrente, los medicamentos con licencia en Europa incluyen paclitaxel, DL, topotecan y la combinación de trabectedina y DL en pacientes con enfermedad sensible al platino. Esta combinación ha demostrado ser superior en eficacia en comparación con la monoterapia con DL y puede considerarse en pacientes con recaídas platino sensible pero incapaces de tolerar nuevamente un agente derivado del platino (IB).

⁵² Krasner CN et al- 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

⁵³ Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabina for treating recurrent ovarian cancer. Technology appraisal guidance. Published: 27 April 2016. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ta389>

Glosario

ACV: accidente cerebrovascular.

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.

CV: calidad de vida.

EA: Eventos Adversos.

EAS: Evento Adverso Serio.

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

ESMO: European Society for Medical Oncology.

EV: endovenoso.

ES: Estadísticamente Significativo.

GPT: Aspartato aminotransferasa.

IC 95%: intervalo de confianza 95%.

ILP: intervalo libre de platino.

IPARP: inhibidor oral de la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa.

ITT: análisis por intención de tratar.

N: número de pacientes.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network®

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

PCTES: pacientes.

PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG.

QT: quimioterapia.

RC: respuesta completa.

RP: respuesta parcial.

RR: riesgo relativo.

SV: sobrevida.

SG: sobrevida global.

SLP: sobrevida libre de progresión.

Tasa de beneficio clínico: $RC + RP + EE \geq 6$ meses).

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR:** Overall Response Rate.

Anexos

1. Búsqueda bibliográfica

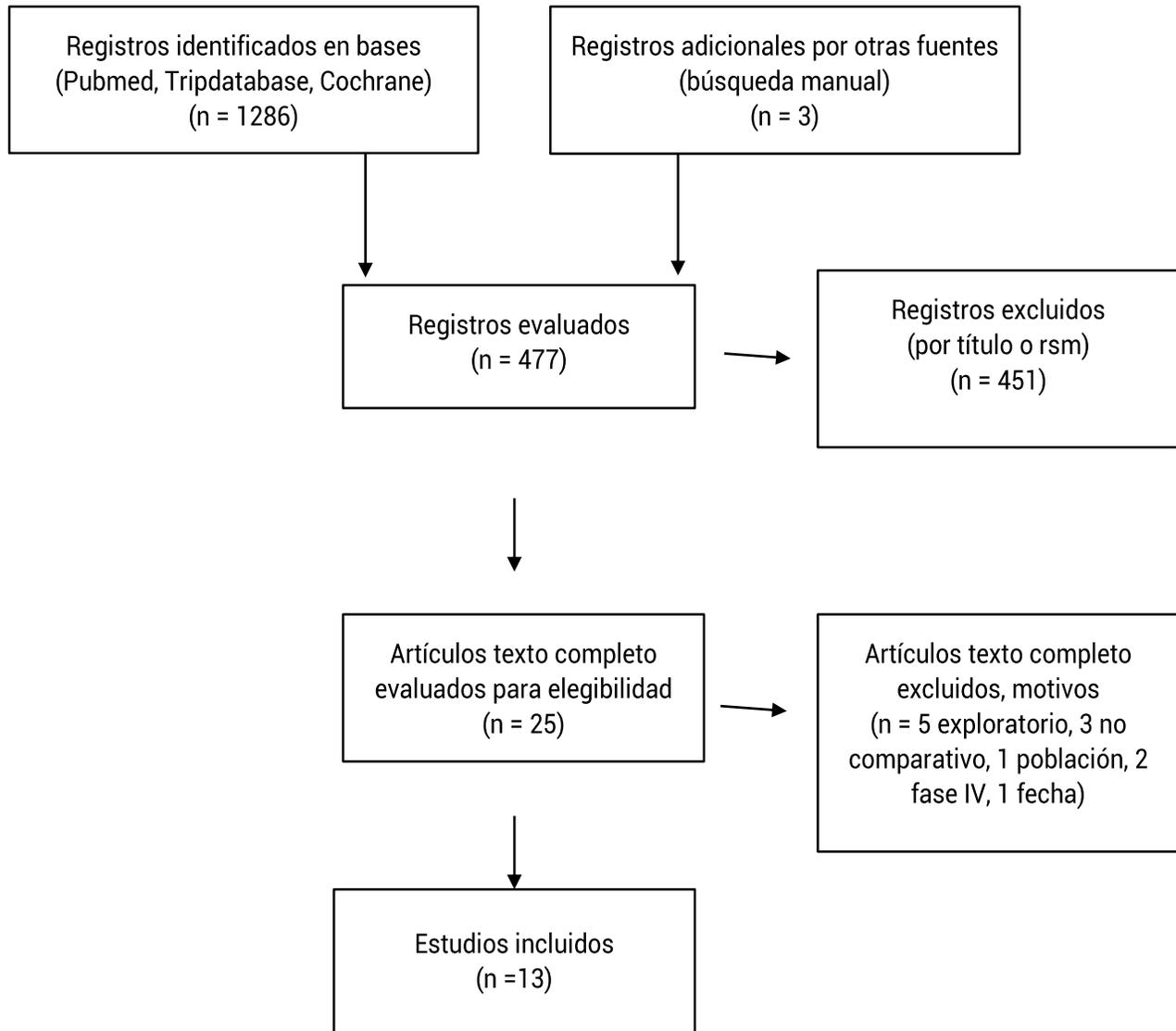
Términos MESH

Bevacizumab: (("bevacizumab" [MeSH Terms] OR "bevacizumab" [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])) AND ("04/01/2016" [PDAT]: "3000"[PDAT]).

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]) AND ("2016/05/01" [PDAT]: "3000/12/31" [PDAT]).

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])) AND ("2016/05/01"[PDAT]: "3000/12/31" [PDAT]).

PRISMA



2. Estudios incluidos

Características de los Estudios-Riesgo de sesgo

Bevacizumab

AURELIA

Métodos	ECA, fase III, abierto, multicéntrico (121) Internacional (14), aleatorizado (1:1).
Participantes	<p>N = 311.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal histológicamente confirmado con progresión dentro de los 6 meses de completar 4 ciclos de QT basada en platino.</p> <p>ECOG hasta 2.</p> <p>Enfermedad medible por RECIST 1.0 o criterio GCIG de CA-125.</p> <p>Edad media en años: 61 (intervalo 25-84).</p> <p>ILP < 3 meses: 25%.</p> <p>BRCA somática: no reportado.</p> <p>Mediana de líneas de QT previa 2 en el 45%.</p>
Intervenciones	<p>N = 115 paclitaxel 80 mg/m² EV D1, 8,15 y 22 cada 4 semanas. N = 126 DLP 40 mg/m² EV D1 cada 4 semanas. N = 120 topotecan 4 mg/m² EV D1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1,25 mg/m² D1 a 5 cada 3 semanas.</p> <p><u>Control</u> N = 182. Paclitaxel N = 55, DLP N = 64, topotecan N = 63.</p> <p><u>Experimental</u> N = 179. BV 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas si realizaban topotecan cada 3 semanas. Paclitaxel N = 60, DLP N = 62, Topotecan N = 57.</p> <p>QT y BV continuados hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP por investigador.</p> <p>Secundarios: SG, seguridad, calidad de vida.</p>

AURELIA

Notas	<p>Reclutamiento: oct 2009 - abril 2011. Cierre de datos: 11/01/2011.</p> <p>Mediana de duración del tratamiento: - 3 ciclos (rango 1-17) en brazo QT. - 6 ciclos (rango 1-24) en grupo QT-BV.</p> <p>Se permitió entrecruzamiento a BV monodroga. Al momento del análisis final 72 (40%) pacientes habían recibido BV debido a entrecruzamiento.</p> <p>Un 8% del grupo control y un 7% del grupo experimental había recibido tratamiento anti angiogénico previo.</p>
--------------	---

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada, estratificada por esquema de QT, terapia angiogénica previa e ILP (3 vs. 6 meses).
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Alto riesgo.	Abierto para SLP.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Riesgo incierto.	Abierto para SLP (objetivo primario) sin comité evaluador independiente. Existe una publicación post hoc de valoración retrospectiva por comité revisor independiente.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. No es claro la pérdida de seguimiento en la rama control: N = 45 causa "otros".
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Riesgo incierto.	Subvencionado por compañía farmacéutica. Esquema de QT seleccionada por investigador/investigadora, en el subanálisis de cohortes el impacto del esquema no parece ser el mismo.

GOG 0218

Métodos	ECA, fase III, doble ciego controlado por placebo, multicéntrico (632). Internacional (3), aleatorizado (1:1:1).
Participantes	<p>N=1873.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal Estadio FIGO III resecados incompletamente o IV (el estadio III sin lesiones residuales > a 1 cm fueron excluidos inicialmente pero luego se modificó y se permitió el ingreso).</p> <p>PS (GOG) hasta 2.</p> <p>Edad media años 60 (intervalo 22-89).</p> <p>BRCA somática o germinal 23% experimental vs. 20% control.</p> <p>80% adenocarcinoma seroso.</p> <p>La mayoría fueron tumores grado 3.</p> <p>40% estadio III con lesión residual máxima > a 1 cm.</p> <p>26% estadio IV.</p>
Intervenciones	<p>N = 625 carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175mg/m² c/21 días + placebo desde ciclo 2 hasta ciclo 22.</p> <p>N = 625 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.</p> <p>N = 623 carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m² c/21 días + BV 15 mg/kg desde ciclo 2 hasta ciclo 22.</p> <p>Discontinuación del tratamiento: enfermedad progresiva, toxicidad inaceptable o realización de 22 ciclos.</p>
Desenlaces	<p>Primario SLP (Incluye progresión por CA-125 definida por criterios por GCIG).</p> <p>PFS, SG, SLP, CV, seguridad.</p> <p>Secundarios: SLP determinada por investigador (para definir progresión: RECIST y aumento de CA125 según los criterios GCIG), seguridad, CV.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: octubre 2005 - junio 2009.</p> <p>Cierre de datos: SLP 05/02/2010. SG 17/01/2018.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central (telefónica), estratificada por PS (GOG), estadio y citorreducción.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central (telefónica).
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Riesgo incierto.	Doble ciego, pero luego se permite abrir el ensayo (motivos: dificultad de mantener el ciego por parte de profesionales y pacientes a la progresión de enfermedad, generando una modificación en el objetivo primario).
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Riesgo incierto.	Doble ciego, pero luego se permite abrir el ensayo (existe una publicación posterior de valoración retro y prospectivo de comité revisor independiente vs. investigador).
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Riesgo incierto.	Grupo colaborativo. Modificación de objetivo primario de SG a SLP para permitir romper el ciego al momento de la progresión en febrero 2010.

ICON 7

Métodos	ECA, fase III, abierto, internacional (11), multicéntrico (263), aleatorizado (1:1).
Participantes	<p>N = 1528.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario estadio FIGO I a II A de alto riesgo (histología de células claras o grado 3), estadio FIGO IIB a IV.</p> <p>ECOG 0-2.</p> <p>Edad media: 57 años.</p> <p>90% carcinoma de ovario epitelial.</p> <p>9% enfermedad temprana de alto riesgo.</p> <p>30% alto riesgo de progresión definida como:</p> <p>Estadio IV quirúrgicos.</p> <p>Estadio III no resecables.</p> <p>Estadios III con citorreducción > a 1 cm.</p> <p>21% Estadio FIGO III A o B.</p> <p>70% Estadio FIGO IIIC o IV.</p> <p>69% Subtipo seroso.</p> <p>26% con > 1 cm de enfermedad residual.</p>
Intervenciones	<p>N= 764 carboplatino AUC 5 o 6 + paclitaxel 175 mg/m² c/3 semanas por 6 ciclos.</p> <p>N= 764 carboplatino AUC 5 o 6 + paclitaxel 175 mg/m² c/3 semanas por 6 ciclos + BV 7,5 mg/kg.</p> <p>BV inicia 2do ciclo si cirugía primaria previa a 4 semanas de inicio QT por 12 ciclos adicionales, progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP (no incluye elevación CA-125 aislada).</p> <p>Secundario: SG, seguridad, CV.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: diciembre 2006 - febrero 2009.</p> <p>Cierre de datos: 31/03/2013.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada, estratificada por 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).
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Riesgo alto.	Abierto.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Riesgo incierto.	Abierto para SLP sin revisión externa independiente (objetivo primario).
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Grupo colaborativo.

OCEANS

Métodos	ECA, fase III, doble ciego controlado con placebo, internacional (no disponible), multicéntrico (no disponible), aleatorizado (1:1).
Participantes	<p>N = 484.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con enfermedad progresiva luego de los 6 meses de completar 1ra línea de QT basada en platino sin exposición a antiangiogénicos.</p> <p>ECOG 0-1.</p> <p>Enfermedad medible por RECIST.</p> <p>La mayor frecuencia fue de histología serosa y no pasible de citorreducción.</p> <p>ILP > a 12 meses en 57,9% de grupo control y 58,7% de grupo experimental.</p>
Intervenciones	<p>N = 242 carboplatino AUC 4 d1 por 6 a 10 ciclos + gemcitabina 1.000 mg/m² d1 y 8 + placebo d1 cada 21 días.</p> <p>N= 242 carboplatino AUC 4 d1 cada 21 días por 6 a 10 ciclos + gemcitabina 1.000 mg/m² d1 y 8 + 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>
Desenlaces	<p>Primario: SLP determinada por investigadores con análisis de comité revisor independiente. No incluye progresión bioquímica aislada.</p> <p>Secundario: SG, seguridad.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: abril 2007 - enero 2010.</p> <p>Cierre de datos: SG 19/07/2013.</p> <p>Se permitió la pérdida de ciego al momento de la progresión.</p> <p>La rama experimental recibió mayor número de ciclos que la rama control, con una mayor duración del tratamiento (37,4 vs. 32,1 semanas) a pesar de una mediana de intensidad de dosis similar (92,3%).</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada, estratificada por tiempo de recurrencia (6-12 vs. > 12 meses) y cirugía de citorreducción.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado parcialmente por industria farmacéutica.

IPRAP

SOLO -1

Métodos	ECA, fase III, doble ciego, multicéntrico (177). Internacional (15), aleatorizado (2:1).
Participantes	<p>N = 391.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario (seroso o endometriode) de alto grado, trompa de Falopio o peritoneal primario recientemente diagnosticado FIGO III-IV, respuesta completa o parcial a la primera línea con platino y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1/2 germinales o somáticas.</p> <p>ECOG hasta "actividad restringida".</p> <p>RC 82%.</p> <p>RP 18%.</p> <p>Las pacientes podían recibir citorreducción quirúrgica inicial o del intervalo.</p>
Intervenciones	<p>N = 260 olaparib 300 mg c/12 hs. VO (cápsulas).</p> <p>N = 131 placebo.</p> <p>Hasta progresión de 2 años en los casos de respuesta completa o mayor a 2 años en los casos con mantenimiento de respuesta parcial.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP (investigador).</p> <p>Secundarios: SG, toxicidad, calidad de vida.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: septiembre 2013 - marzo 2015.</p> <p>Cierre de datos: 17/05/2018.</p> <p>No fue planificado entrecruzamiento en el protocolo.</p> <p>No se permitió el uso de bevacizumab.</p> <p>Aleatorización posterior a finalización de QT.</p> <p>Para determinar progresión no se utilizó el valor de Ca-125.</p> <p>Aproximadamente el 80% realizó 6 ciclos de QT.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada, estratificada por tipo de respuesta a QT.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Códigos de tratamiento individuales asignado por el sistema interactivo de voz y respuesta web.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Doble ciego (comité revisor independiente).
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado por industria farmacéutica.

ESTUDIO 19

Métodos	ECA, fase II, doble ciego, multicéntrico (82). Internacional (16), aleatorizado (1:1).
Participantes	<p>N = 256.</p> <p>Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso de alto grado (grado 2 o 3) de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y que estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino.</p> <p>ECOG 0-2.</p> <p>Edad media 58 años (intervalo 21-89).</p> <p>61% ILP > 12m.</p> <p>41,9% RC.</p> <p>56% vs. 50% BRCA mutado en línea germinal o somática.</p> <p>Mediana de líneas de QT previa: 3.</p>
Intervenciones	<p>N = 136 olaparib 400 mg c/12 hs. VO (8 cápsulas de 50 mg c/12 hs).</p> <p>N = 129 placebo.</p> <p>Iniciando a las 8 semanas siguientes a la administración del último ciclo de platino.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP (investigador).</p> <p>Secundarios: tiempo a la progresión, TRO, tasa de control de enfermedad, SG, toxicidad, calidad de vida.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: agosto 2008 - febrero 2010.</p> <p>Cierre de datos: 09/05/2016.</p> <p>Entrecruzamiento no permitido por protocolo. A pesar de esto, algunas pacientes pudieron acceder a IPARP en otros estudios clínicos. En el subgrupo BRCA mutados, el 23% de las pacientes con placebo recibieron un tratamiento posterior con IPARP en comparación con las pacientes en el grupo olaparib.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada (sistema interactivo de respuesta de voz).
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Únicos identificadores generados durante la aleatorización.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Comité revisor independiente.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado por industria farmacéutica.

SOLO-2

Métodos	ECA, fase III, doble ciego, multicéntrico (123), internacional (16), aleatorizado (2:1).
Participantes	<p>N = 295.</p> <p>Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso o endometriode de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario, con mutación germinal en BRCA 1/2, que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino.</p> <p>ECOG 0-1.</p> <p>60% ILP > 12 m.</p> <p>46% RC.</p> <p>Mediana de líneas de QT previa: 2.</p>
Intervenciones	<p>N = 196 olaparib 300 mg c/12 hs VO (2 comprimidos de 150 mg c/12 hs).</p> <p>N = 99 placebo.</p> <p>Iniciando a las 8 semanas siguientes a la administración del último ciclo de platino.</p> <p>Olaparib se utilizó hasta la progresión de la enfermedad, la ausencia de beneficio añadido por la continuación del tratamiento a juicio del médico, la toxicidad inaceptable, muerte o la revocación del consentimiento.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP (investigador).</p> <p>Secundario: tiempo a la progresión, TRO, tasa de control de enfermedad, SG, toxicidad, calidad de vida.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: septiembre 2013 - noviembre 2014.</p> <p>Cierre de datos: 19/09/2016.</p> <p>Se definió la respuesta como la mejoría radiológica evaluada por los criterios RECIST versión 1.0 o por el descenso de la cifra de marcador serológico CA 125 según los criterios de respuesta del Gynecological Cancer Intergroup (GCIG).</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Códigos de tratamiento individuales asignado por el sistema interactivo de voz y respuesta web.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado parcialmente por industria farmacéutica.

ARIEL 3

Métodos	ECA, fase III, doble ciego, multicéntrico , internacional (11).
Participantes	N = 564. Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso o endometriode de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y hubiesen alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de platino, ECOG 0-1. Mutación BRCA 35%, BRCA1 21%, BRCA2 14%.
Intervenciones	N = 375 rucaparib 600 mg c/12 hs. VO en ciclos de 28 días. N = 189 placebo. Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte.
Desenlaces	Primario: SLP (investigador). Secundario: SLP (comité independiente), SG, toxicidad, calidad de vida.
Notas	Reclutamiento: abril 2017 - julio 2016.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Códigos de tratamiento individuales asignado por el sistema interactivo de voz y respuesta web.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado parcialmente por industria farmacéutica.

ARIEL 4

Métodos	ECA, fase III, abierto, multicéntrico (64), internacional (12).
Participantes	N = 349. Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso o endometriode de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario BRCA mutados que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y hubiesen alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de platino. ECOG 0-1. Mediana 58 años.
Intervenciones	N = 233 rucaparib 600 mg c/12 hs. VO en ciclos de 28 días. N = 116 Quimioterapia. Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte.
Desenlaces	Primario: SLP (investigador). Secundario: SG, toxicidad, calidad de vida.
Notas	Reclutamiento: marzo 2017 - septiembre 2020. Mediana de seguimiento 25 meses.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada. Tecnología de respuesta interactiva. En bloque.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada. Tecnología de respuesta interactiva. En bloque.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Alto riesgo.	Abierto.

Sesgo	Juicio	Causal
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	No detectado.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	No detectado.

ATHENA

Métodos	ECA fase III, multicéntrico (200), internacional (24).
Participantes	<p>N = 427.</p> <p>Cáncer de ovario epitelial de alto grado, cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario recientemente diagnosticado, confirmado histológicamente, avanzado (FIGO estadios III-IV). Las pacientes habían completado la cirugía citorreductora (se permitió R0/resección completa) antes de la quimioterapia o después de la quimioterapia neoadyuvante; habían completado de cuatro a ocho ciclos de tratamiento doble de platino de primera línea, incluido un mínimo de cuatro ciclos de una combinación de platino/taxano (bevacizumab solo se permitió durante la fase de quimioterapia) y logró una respuesta evaluada por el investigador.</p> <p>HDR negativos 44%.</p> <p>BRCA wt 78%.</p>
Intervenciones	<p>N = 427 rucaparib 600 mg dos veces por día.</p> <p>N = 111 placebo.</p> <p>Por 24 meses.</p>
Desenlaces	SLP por investigador en población HRD + y en ITT, SG, TRO, toxicidad.
Notas	<p>Octubre 2018 - septiembre 2020.</p> <p>Mediana de seguimiento de 26 meses.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Generado por computadora.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Ciego a los pacientes, investigadores, staff y sponsor.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Ciego a los pacientes, investigadores, staff y sponsor.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Moderado riesgo.	Datos incompletos de PRO.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	

PRIMA

Diseño	ECA fase III, doble ciego, multicéntrico, internacional (20).
Población	N = 733 Carcinoma avanzado de ovario, trompas o peritoneo recientemente diagnosticado. Tumor endometroide o seroso de alto grado FIGO III o IV. Hayan recibido 6 a 9 ciclos QT de primera línea basada en platino con respuesta completa o parcial. Edad media 62. BRCA mutado 30%. HRD mutación 51%.
Intervención	N = 487 niraparib 300 mg/día*. N = 246 placebo. Adenda 11/2017: NIR 200 mg si peso < 77 kg y/o plaquetas < 150000.
Outcome	SLP por comité central independiente, SG, calidad de vida, seguridad.
Otros	Julio 2016 - junio 2018.

Sesgo	Juicio	Causal
Generación de secuencia de aleatorización.	Bajo riesgo.	Secuencia generada por computadora.
Ocultamiento de secuencia de aleatorización.	Bajo riesgo.	Sistema web interactivo.
Cegamiento participantes y personal.	Bajo riesgo.	Pacientes, investigadores, staff, evaluadores ciegos.
	Bajo riesgo.	Evaluador central independiente ciego.
	Bajo riesgo.	ITT.

NOVA

Métodos	ECA, fase III, doble ciego, multicéntrico (1). Internacional (2).
Participantes	N = 553. Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso de alto grado (grado 2 o 3) de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y que estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino con enfermedad residual observable 90% estable durante al menos 7 días.
-	ECOG 0-2. Edad media 57 años (intervalo 36-83). 38% mutación BRCA: 23% BRCA1; 13% BRCA2. 40% HRD.
Intervenciones	N = 372 Niraparib 300 mg por día en ciclos de 28 días. N = 181 placebo.
Desenlaces	Primario: SLP (comité central ciego a la intervención). Secundarios: SG, toxicidad, calidad de vida.
Notas	Reclutamiento: agosto 2013.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo	Únicos identificadores generados durante la aleatorización.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Comité revisor independiente.

Sesgo	Juicio	Causal
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado por industria farmacéutica.

PAOLA-1

Métodos	ECA, fase III, doble ciego, multicéntrico , internacional (11).
Participantes	N = 806 Cáncer de ovario de alto grado seroso o endometroide, peritoneal primario o de trompas de Falopio recientemente diagnosticado con respuesta a QT basada en platinos más bevacizumab. ECOG 0-1. 48% HRD. 30% BRCA mutado. Edad 60 años. 70% estadio III. 95% seroso. 30% BRCA m.
Intervenciones	N = 537 bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas por 15 meses + olaparib 300 mg/día por 24 meses. N = 269 bevacizumab + placebo.
Desenlaces	SLP, SLP2, SG, calidad de vida, toxicidad.
Notas	Julio 2015 - septiembre 2017.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Aleatorización central con diseño por bloques mediante sistema de respuesta de voz interactivo.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Aleatorización central con diseño por bloques mediante sistema de respuesta de voz interactivo.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo	Ciego a las pacientes, equipo de salud e investigadores
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Ciego a las pacientes, equipo de salud e investigadores.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Sin pérdida significativa en el seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	

SOLO-3

Métodos	ECA, fase III, abierto, multicéntrico (78), Internacional (13), aleatorizado.
Participantes	N = 266 Carcinoma epitelial de ovario (seroso o endometriode) de alto grado, trompa de Falopio o peritoneal primario recientemente diagnosticado FIGO III-IV, respuesta completa o parcial a la primera línea con platino y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1/2 germinales o somáticas.
Intervenciones	N = 178 olaparib 300 mg c/12 hs. VO (cápsulas). N = 88 Quimioterapia.
Desenlaces	Primario: TRO. Secundarios: SLP, SG, toxicidad, calidad de vida.
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Diseño de bloques mediante sistema interactivo de respuesta por voz.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Alto riesgo.	Abierto.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	

ESTUDIO 19

Métodos	ECA, fase II, doble ciego, multicéntrico (82), internacional (16), aleatorizado (1:1).
Participantes	N = 256. Pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso de alto grado (grado 2 o 3) de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y que estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino.
	ECOG 0-2. Edad media 58 años (intervalo 21-89). 61% ILP > 12m 41,9% RC 56% vs. 50% BRCA mutado en línea germinal o somática. Mediana de líneas de QT previa: 3.
Intervenciones	N = 136 olaparib 400 mg c/12 hs. VO (8 cápsulas de 50 mg c/ 12 hs.). N = 129 placebo. Iniciando a las 8 semanas siguientes a la administración del último ciclo de platino.
Desenlaces	Primario: SLP (investigador). Secundarios: tiempo a la progresión, TRO, tasa de control de enfermedad, SG, toxicidad, calidad de vida.
Notas	Reclutamiento: agosto 2008 - febrero 2010. Cierre de datos: 09/05/2016. Entrecruzamiento no permitido por protocolo. A pesar de esto, algunas pacientes pudieron acceder a IPARP en otros estudios clínicos. En el subgrupo BRCA mutados, el 23% de las pacientes con placebo recibieron un tratamiento posterior con IPARP en comparación con las pacientes en el grupo olaparib.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Central e informatizada (sistema interactivo de respuesta de voz).
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	Únicos identificadores generados durante la aleatorización.
Ciego de participantes y persona (sesgo de rendimiento).	Bajo riesgo.	Doble ciego.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Comité revisor independiente.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado por industria farmacéutica.

Trabectedina

OVA-301

Métodos	ECA, fase III, abierto, internacional (21), multicéntrico (124), aleatorizado (1:1).
Participantes	<p>N = 672.</p> <p>Carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con solo un régimen previo de quimioterapia basada en platino y persistencia, recurrencia o progresión (en recaída platino resistente y sensible).</p> <p>ECOG 0-2.</p> <p>Enfermedad medible.</p> <p>ILP < a 6 meses 35%.</p> <p>ILP 6-12 meses 28% control/37% experimental.</p> <p>ILP > a 6 meses 37% control/29% experimental.</p> <p>Excluidas: platino refractarias.</p>
Intervenciones	<p>N = 337 trabectedina 1 mg/m² a través de un catéter venoso central + DL 30 mg/m² cada 3 semanas.</p> <p>N = 335 DL 50 mg/m² cada 4 semanas.</p> <p>El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o la confirmación de la respuesta completa.</p> <p>Se permitió el uso de factores estimulantes de colonias después del 1º ciclo.</p>
Desenlaces	<p>Primario: SLP.</p> <p>Secundario: SG, TRO, duración de la respuesta.</p>
Notas	<p>Reclutamiento: abril 2005 - mayo 2007.</p> <p>Cierre de datos:</p> <p>SLP 15/05/2008.</p> <p>SG 12/11/2010.</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección).	Bajo riesgo.	En bloques permutados, estratificados por ECOG y sensibilidad al platino.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección).	Riesgo incierto.	Desbalance ILP > 12 meses fue mayor en la rama control que en la experimental.
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento).	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección).	Bajo riesgo.	Comité revisor independiente.
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición).	Bajo riesgo.	Todas las pacientes incluidas se utilizaron en el análisis. Sin pérdida significativa del seguimiento.
Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros sesgos.	Bajo riesgo.	Subvencionado por industria farmacéutica.

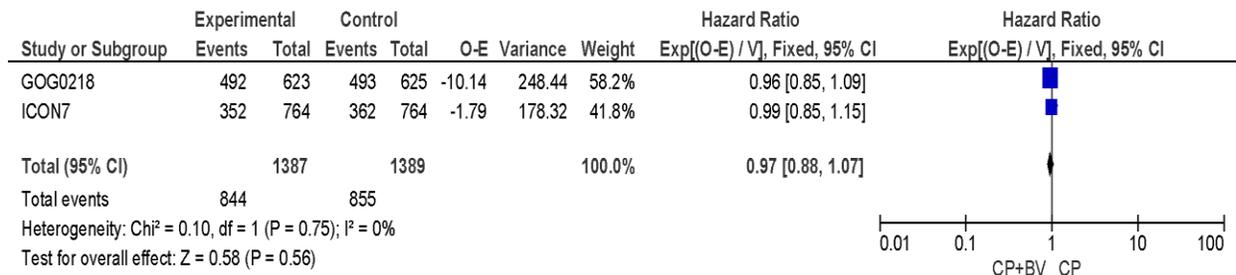
Gráfico Riesgo de sesgo

AURELIA	ESTUDIO 19	GOG0213	GOG0218	ICON7	OCEAN	OVA-301	SOLO-1	SOLO-2	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	?	+	+	Allocation concealment (selection bias)
-	+	-	?	-	+	-	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	+	+	?	?	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
?	+	+	?	+	+	+	+	+	Other bias

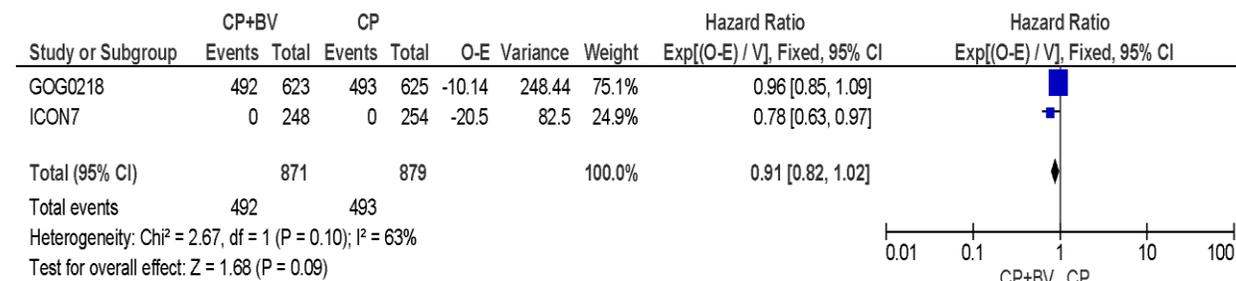
Resultados de metaanálisis

1) Bevacizumab sin tratamiento previo

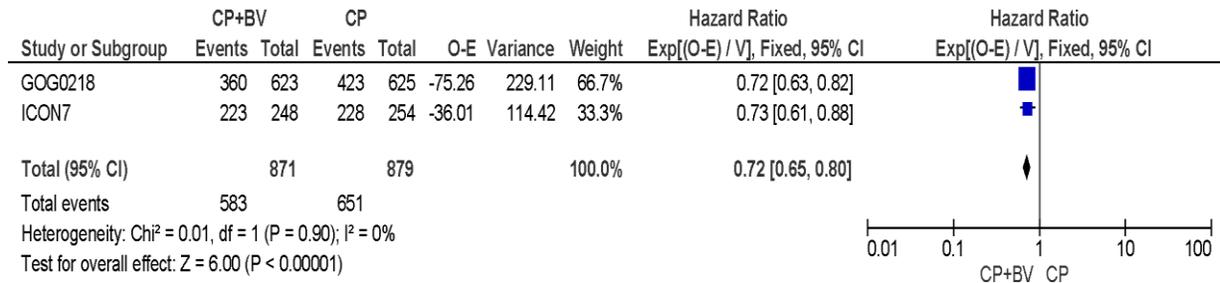
a) Mortalidad



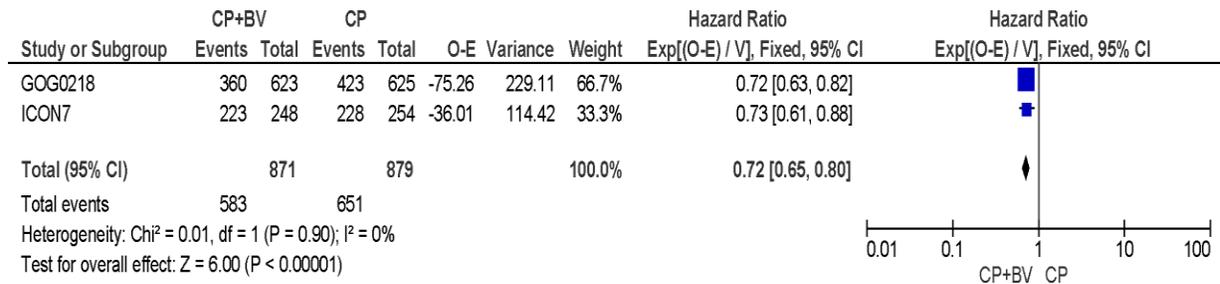
b) Mortalidad alto riesgo de recaída (criterio ICON 7)



c) Progresión

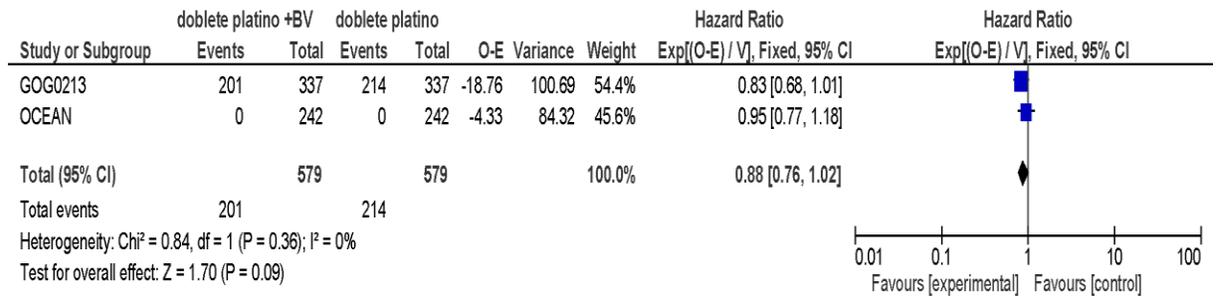


d) Progresión alto riesgo de recaída (criterio ICON 7)

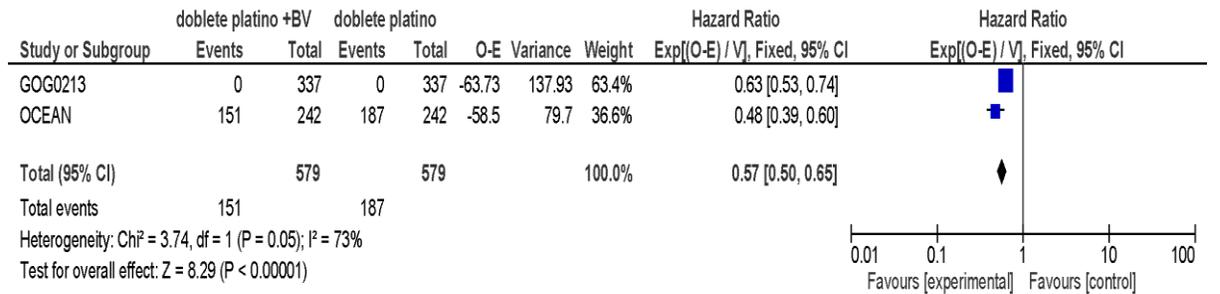


2) Bevacizumab recaída platino sensible

a) Mortalidad



b) Progresión



3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1 | Escala de Karnofsky⁵⁴

Escala de 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.

⁵⁴ 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

Cuadro 2 | Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁵⁵

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 a 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 a una silla de ruedas (KS 10-20).

Cuadro 3 | Comparación de PS ECOG y Karnofsky⁵⁶

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

⁵⁵ 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

⁵⁶ 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

RECIST⁵⁷

Método estándar que se usa para medir el modo en que una o 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 la o el 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.

⁵⁷ 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

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 Primaria⁵⁸⁵⁹.

CATC AE⁶⁰

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1 - Evento adverso leve.	Paciente asintomática 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) Metaanálisis y Revisiones sistemáticas: se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50⁶¹.
- 2) Ensayos clínicos.

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**⁶², teniendo en cuenta los siguientes puntos: A) Método de

⁵⁸ 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

⁵⁹ 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

⁶⁰ Disponible en: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

⁶¹ SIGN 50.A guideline developer's handbook.2013.

Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html [Agosto 2013].

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.

Guías de Prácticas Clínicas

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de prácticas clínicas en la evaluación de la calidad metodológica de éstas⁶³. 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, de la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en las y 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.

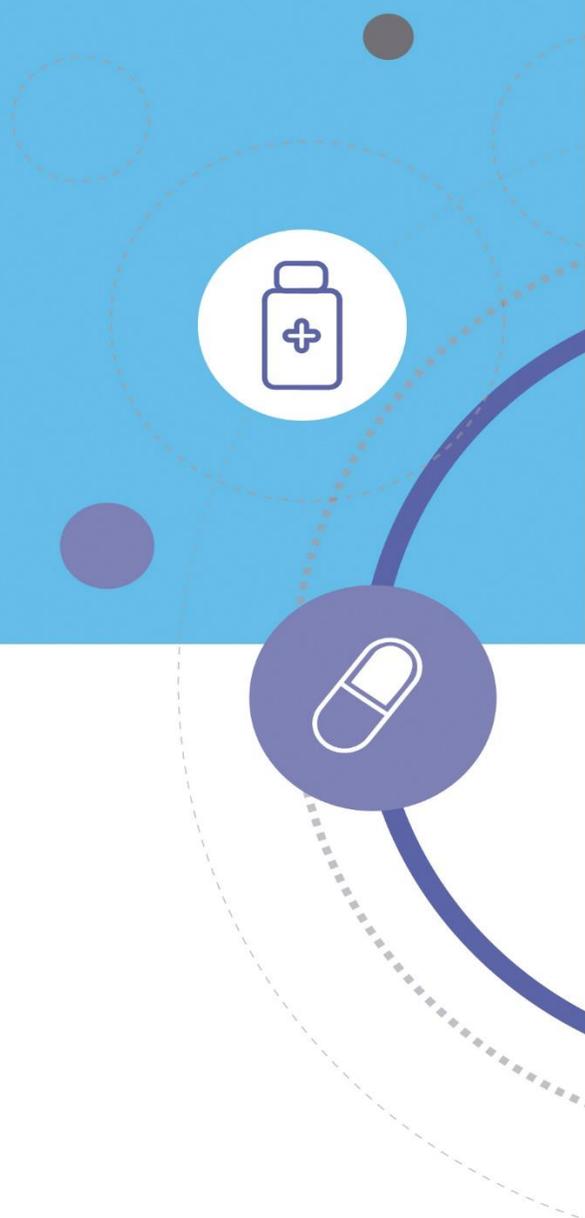
Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

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.

⁶² 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.

⁶³ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org



Instituto Nacional del Cáncer

www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**

ISBN 978-631-90318-3-6



**Instituto Nacional
del Cáncer**



**Ministerio de Salud
Argentina**