PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 44-2022

BEVACIZUMAB
25 mg/mL Inyectable

EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA (CISPLATINO/CARBOPLATINO + PACLITAXEL) SEGUIDO COMO AGENTE ÚNICO DE MANTENIMIENTO, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO PERSISTENTE, RECURRENTE O METASTÁSICO

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Bevacizumab en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino + paclitaxel) seguido como agente único de mantenimiento, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 44-2022. Lima, Perú. Julio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Datos epidemiológicos 4
1.1.2. Descripción de la Condición Clínica 4
1.1.3. Tratamiento 5
1.2. Descripción de la tecnología de interés 5
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 5
1.2.2. Farmacodinamia 6
1.2.3. Farmacocinética 6
1.2.4. Dosis 7
1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras 7
1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS 8
1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 8
2. PREGUNTA CLÍNICA 8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 8
3.1. Estrategia de búsqueda 8
3.2. Criterios de inclusión 9
3.3. Criterios de exclusión 9
3.4. Estudios identificados y seleccionados 9
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 10
4.1 SUMARIOS 10
4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 11
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 13
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 15
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis 15
6.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados 18
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 22
7.1 Ensayos Clínicos Aleatorizados 22
7.2 Micromedex 24
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 25

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN LA CALIDAD DE VIDA 25

8.1. Ensayos Clínicos 25

9. DATOS DE CONSUMO 28

10. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 28

11. RESUMEN 29

12. CONCLUSIONES 31

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Bevacizumab 25 mg/mL Inyectable a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel) seguido como agente único de mantenimiento, como como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. El solicitante reporta 30 pacientes por año aproximadamente.

Denominación Común Internacional:	Bevacizumab
Formulación solicitada	Bevacizumab 25 mg/mL Concentrado para solución para perfusión
Registro Sanitario (RS)[1]:	Bevacizumab 100 mg/4 mL: 04 RS vigentes Bevacizumab 400 mg/16 mL: 04 RS vigentes
Alternativas en el PNUME[2]:	Cisplatino/Carboplatino + Paclitaxel

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Datos epidemiológicos[3]

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna más común en las mujeres de todo el mundo, con un estimado de 570,000 casos nuevos y 311,000 muertes en el 2018.

En Europa, hubo un estimado de 58,000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2012. La incidencia de cáncer de cuello uterino en los EE.UU. ha disminuido gradualmente. Se ha estimado que en 2021 habrá 14,480 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y 4.290 muertes por cáncer de cuello uterino en los EE.UU.

El cáncer de cuello uterino se diagnostica con mayor frecuencia en la mediana edad (con mayor frecuencia en mujeres de 35 a 44 años, según datos de 2013 a 2017). La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 50 años.

En el Perú, el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad, con una prevalencia a 5 años (todas las edades) de 67.82 por 100,000 personas.[4]

1.1.2. Descripción de la Condición Clínica[3]

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia maligna relacionada con el virus del papiloma humano (VPH), que se puede prevenir mediante la vacunación contra el VPH, la detección y el tratamiento de la displasia de alto grado.

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de consulta: Junio 2022
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Perú - 2018.
[3] BMJ Best Practice. Cervical cancer. Last updated: Mar 02, 2022. Access date: junio 2022. https://bestpractice.bmj.com/
[4] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 [Internet]. WHO; [citado junio de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf

La detección del cáncer de cuello uterino solo mediante citología (prueba de Papanicolaou), la prueba conjunta de Papanicolaou y VPH o la prueba primaria de VPH pueden detectar enfermedades preinvasivas.

Las pacientes son comúnmente asintomáticas en la presentación y se identifican después de la detección. Las pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar síntomas como sangrado vaginal anormal, sangrado poscoital, flujo vaginal, dolor pélvico o de espalda, dispareunia o uropatía obstructiva.

La estadificación según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se basa únicamente en la evaluación clínica. Cuando están disponibles, se utilizan modalidades de imágenes avanzadas (imágenes por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones [PET], PET/tomografía computarizada [CT], CT) para evaluar la extensión local de la enfermedad y detectar metástasis, lo que puede guiar la planificación del tratamiento. Para la enfermedad microinvasiva, se recomienda el tratamiento con conización o histerectomía simple (extrafascial).

Etiología[5]

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el factor etiológico más importante; la mayoría de los tumores (99,7 %) contienen ADN del VPH. La infección por VPH se transmite por contacto sexual de piel a piel. Los VPH-16 y 18 son los tipos de alto riesgo más comunes que se detectan en más del 70 % de los tumores malignos.

La incidencia máxima de infección en las mujeres es al final de la adolescencia y principios de los 20, pero en el 90 % de los pacientes de este grupo de edad, la infección se resuelve dentro de los 2 años (y la eliminación suele ocurrir 6 meses después de la infección).

El cáncer de cuello uterino ocurre en ausencia de una infección por VPH demostrable, pero es extremadamente raro, y la prueba de VPH parece ser más sensible y superior que la prueba de Papanicolaou estándar.

1.1.3. Tratamiento

El tratamiento del cáncer cervicouterino invasivo se basa en el estadio. Los planes de tratamiento se basan en las pautas de práctica clínica, la experiencia local y los recursos disponibles, y la discusión individualizada entre el paciente y el médico. Generalmente, los adenocarcinomas se tratan de la misma manera que los carcinomas de células escamosas. En pacientes que desean preservar el potencial fértil o el estado funcional, los ajustes al tratamiento pueden ser apropiados en circunstancias específicas.

1.2. Descripción de la tecnología de interés[6]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Bevacizumab 25 mg/mL Concentrado para solución para perfusión
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales
Código ATC: L01XC078

[5] BMJ Best Practice. Cervical cancer. Last updated: Mar 02, 2022. Access date: junio 2022. https://bestpractice.bmj.com/
[6] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica AVANTIN inyectable. Acceso: junio 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

1.2.3. Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV. El ritmo de perfusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

Distribución

El valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73 L para mujeres y 3,28 L para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 L para mujeres y 2,35 L para hombres. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor Vc (+ 20%) que las mujeres.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de ^{125}I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal.

Eliminación

El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 L/día para mujeres y hombres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (+ 17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio.

Valores bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se analizó la farmacocinética poblacional en pacientes adultos y pediátricos para determinar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal
No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática
No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

1.2.4. Dosis[7]

Para el tratamiento del cáncer de cérvix se administra bevacizumab en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable

1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

AUSTRALIA (TGA)[8]

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán es una alternativa aceptable cuando el cisplatino no se tolera o no está indicado. Entre otras indicaciones.

CANADA (HEALTH CANADA)[9]

Bevacizumab no está autorizado para su uso en el cáncer de cuello uterino.

ESTADOS UNIDOS (FDA)[10]

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, en combinación con paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecán. Entre otras indicaciones.

ESPAÑA (AEMPS)[11]

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico. Entre otras indicaciones.

[7] BMJ Best Practice. Cervical cancer. Last updated: Mar 02, 2022. Access date: junio 2022. https://bestpractice.bmj.com/
[8] Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de AVASTIN bevacizumab 100mg/4mL injection vial. [En línea]. Fecha de última Revisión: 10 February 2021. [Fecha de consulta: junio 2022]. URL disponible en: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04263-3&d=20220421172310101
[9] Health Canada, Product monograph AVASTIN bevacizumab 100mg/4mL injection vial [En línea]. Fecha de última Revisión January 14, 2021. [Fecha de consulta: junio 2022]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059621.PDF
[10] Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica. AVASTIN® (Bevacizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: junio 2022]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s337lbl.pdf
[11] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica AVANTIN inyectable. Acceso: junio 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html

1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS

Bevacizumab 25 mg/mL Concentrado para solución para perfusión se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS dentro del grupo farmacoterapéutico: ***21. Preparaciones Oftalmológicas***, indicado para la degeneración macular relacionado a la edad.[12]

1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Bevacizumab 25 mg/mL Concentrado para solución para perfusión se encuentra incluido en el PNUME en el **grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos** (Factor de crecimiento endotelial vascular).[13]

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será el bevacizumab en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino + paclitaxel) más eficaz y seguro comparado con quimioterapia sola, en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico?

Formulación PICO:

Población	Pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico
Intervención	Bevacizumab + Cisplatino + Paclitaxel
Comparador	Cisplatino + Paclitaxel
Outcome (Desenlace)	- Sobrevida global (SG) - Sobre vida libre de progresión (SLP) - Calidad de vida - Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[14] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

[12] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[13] Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.
[14] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>
Se hallaron 03 resultados de interés:
- BESTPRACTICE: Cervical cancer
- DYNAMED: Cervical cancer
- UPTODATE: Management of recurrent or metastatic cervical cancer

<u>Guías de práctica clínica</u>
Se hallaron 02 resultados de interés:
- National Comprehensive Cancer network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

<u>ETS</u>
Se hallaron 03 resultados de interés.
- IETSI
- CATH
- SMC

<u>Revisiones sistemáticas/Meta-análisis</u>
Se halló 01 RS/MA de interés para el presente informe.
- Rosen - 2017

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Se hallaron 02 ECA de interés para el presente informe.
- Tewari – 2014
- Tewari – 2017

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones que a continuación se detallan son en base al ensayo fase III abierto GOG 240 (2013), que compara la eficacia y seguridad entre cisplatino + paclitaxel + bevacizumab vs. cisplatino + paclitaxel.

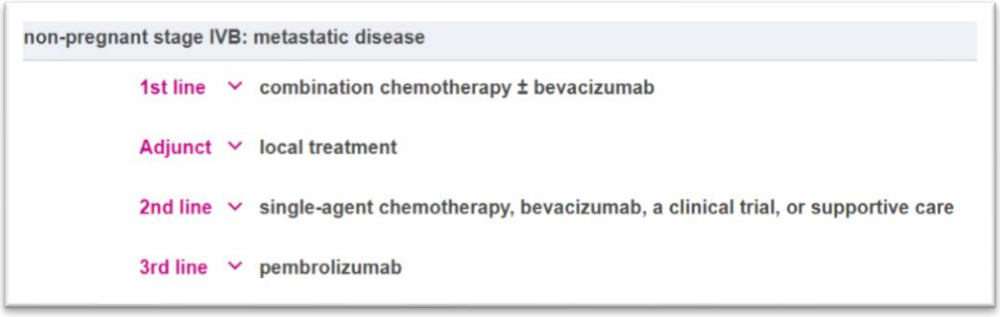
4.1 SUMARIOS

BEST PRACTICE - *Cervical cancer*[15]

La quimioterapia combinada con o sin bevacizumab es el tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica. Las opciones incluyen:

- **Cisplatino con paclitaxel y bevacizumab (Intervención)**
- **Cisplatino y paclitaxel (comparador – PNUME)**
- Topotecán con paclitaxel y bevacizumab
- **Carboplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab (Intervención)**
- Cisplatino y topotecán
- Topotecán y paclitaxel
- Cisplatino y gemcitabina.

La quimioterapia de agente único más activa es el cisplatino (la tasa de respuesta es de aproximadamente 20 a 30%). Si el cisplatino está contraindicado o no se tolera, los agentes únicos alternativos incluyen: carboplatino, paclitaxel, bevacizumab, paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, mitomicina, pemetrexed, topotecán o vinorelbina.



DYNAMED- *Cervical cancer*[16]

Este sumario toma las recomendaciones de la NCCN. Las opciones de terapia combinada de primera línea son:

- regímenes preferidos
  - **cisplatino / paclitaxel / bevacizumab (Categoría 1 de NCCN)**
  - **carboplatino / paclitaxel / bevacizumab (categoría 2A de la NCCN)**

[15] BMJ Best Practice. Cervical cancer. Last updated: Mar 02, 2022. Access date: junio 2022. https://bestpractice.bmj.com/
[16] DynaMed. Cervical Cancer. EBSCO Information Services. Accessed June 17, 2022. Available in: https://www.dynamed.com/condition/cervical-cancer

- otros regímenes recomendados
  - **cisplatino / paclitaxel (categoría 1 de la NCCN)**
  - carboplatino / paclitaxel (Categoría 1 de NCCN para pacientes que previamente recibieron terapia con cisplatino)
  - topotecán / paclitaxel / bevacizumab (Categoría 1 de la NCCN)
  - topotecán / paclitaxel (Categoría 2A de la NCCN)
  - cisplatino / topotecán (Categoría 2A de la NCCN)

Las posibles opciones de quimioterapia de agente único de primera línea incluyen (categoría 2A de la NCCN): Cisplatino de preferencia, Carboplatino, o Paclitaxel.

UPTODATE- ***Management of recurrent or metastatic cervical cancer***[17]

Para las mujeres con cáncer de cuello uterino recurrente, las que no son candidatas a cirugía y las que presentan enfermedad metastásica, nuestro enfoque es el siguiente:

- Sugieren una **combinación basada en platino en lugar de un régimen sin platino o cisplatino como agente único (Grado 2B).** Sugieren cisplatino más paclitaxel en lugar de otros regímenes basados en platino (Grado 2C). El carboplatino más paclitaxel es una alternativa razonable, en particular para los pacientes que no son buenos candidatos para el cisplatino (p. ej., debido a una insuficiencia renal preexistente) y los pacientes tratados previamente con quimiorradiación basada en cisplatino.

- **Sugieren el tratamiento de primera línea con quimioterapia más bevacizumab en lugar de quimioterapia sola (Grado 2B).** Sin embargo, los costos de la terapia pueden requerir una evaluación comparativa de los beneficios y riesgos de incorporar bevacizumab en este entorno, especialmente en entornos de bajos recursos.

4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) - 2022[18]

A menudo se recomienda la quimioterapia para pacientes con metástasis extrapélvicas o enfermedad recurrente que no son candidatos para RT o cirugía exenterativa. Los pacientes cuya enfermedad responde a la quimioterapia pueden aliviar el dolor y otros síntomas. Si el cisplatino se usó anteriormente como radiosensibilizador, los regímenes combinados basados en platino son preferibles a los agentes únicos en el entorno de la enfermedad metastásica según varios ensayos aleatorizados de fase III. Sin embargo, las respuestas a la quimioterapia suelen ser de corta duración, y la supervivencia rara vez se incrementa.

Quimioterapia combinada de primera línea

El cisplatino se ha considerado el agente más eficaz para el cáncer de cuello uterino metastásico. Sin embargo, la mayoría de las pacientes que desarrollan enfermedad metastásica recurrente han recibido cisplatino/RT como tratamiento primario y es posible que ya no sean sensibles a la terapia con platino como agente único. En ese sentido se recomienda los regímenes de quimioterapia combinada que contiene cisplatino:

[17] Wright J. Uptodate Inc. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. This topic last updated: Mar 28, 2022. Accessed junio 2022. Available in: www.uptodate.com
[18] NCCN Guidelines. Cervical cancer. Version 1.2022 — October 26, 2021. Consultado: junio 2022. Available in: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

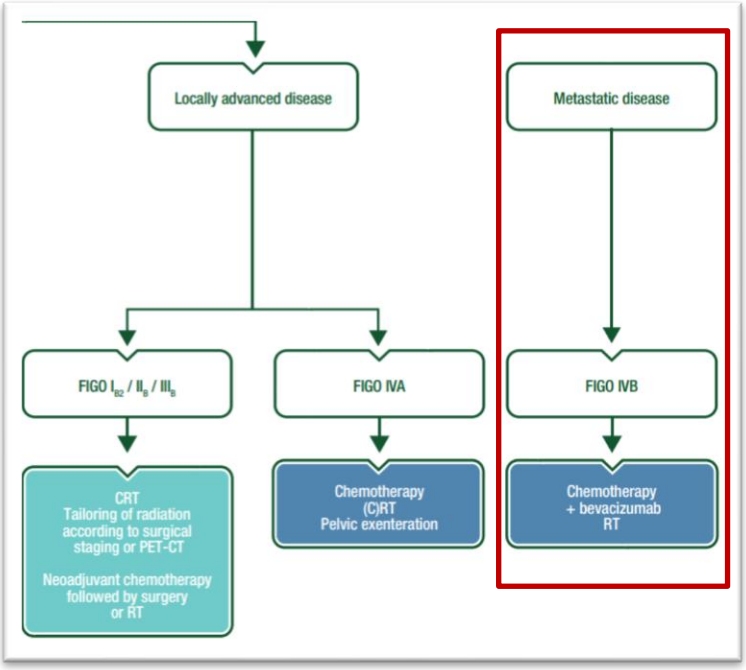
- cisplatino/paclitaxel/bevacizumab (régimen preferido, categoría 1),
- cisplatino/paclitaxel (preferido, categoría 1) y
- cisplatino/topotecán (categoría 2A)

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER[a]

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma			
Chemoradiation	Recurrent or Metastatic Disease		
	First-line Combination Therapy[b,c]	Possible First-line Single-agent therapy[c]	Second-line or Subsequent Therapy[g]
Preferred Regimens • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant	Preferred Regimens • Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)[d,e,f,1] • Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)[d,e,f,1] • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab[d,2] (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab[d] Other Recommended Regimens • Cisplatin/paclitaxel (category 1)[3,4] • Carboplatin/paclitaxel[5,6] (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab[d,2] (category 1) • Topotecan/paclitaxel[2] • Cisplatin/topotecan[7]	Preferred Regimens • Cisplatin[4] Other Recommended Regimens • Carboplatin[8] • Paclitaxel[9,10]	Preferred Regimens • Pembrolizumab for PD-L1–positive or MSI-H/dMMR tumors[e,f,11] • Nivolumab for PD-L1–positive tumors[e,f,12] Other Recommended Regimens (All agents listed here are category 2B unless otherwise noted) • Bevacizumab[d] • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Ifosfamide • Irinotecan • Mitomycin • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Tisotumab vedotin-tftv (category 2A)[13] Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab for TMB-H tumors[e,h] • Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors (category 2B)

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) - 2019 [19]

El paclitaxel y el cisplatino combinados con bevacizumab se consideran el régimen de primera línea preferido en el cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente en función del equilibrio entre el perfil de eficacia y toxicidad [I, A].



[19] European Society for Medical Oncology (ESMO). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. GYNAECOLOGICAL CANCERS| VOLUME 28, SUPPLEMENT 4, IV72-IV83, JULY 01, 2017. Authors: C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo. Date of access: junio 2022. Available in: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/fulltext

La combinación de paclitaxel y carboplatino podría considerarse una alternativa para pacientes que no son candidatos a cisplatino. Aunque un ensayo clínico aleatorizado japonés que comparó los dos regímenes mostró una eficacia similar, la combinación con cisplatino fue superior al carboplatino en pacientes sin exposición previa al cisplatino.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

BEVACIZUMAB

IETSI – ESSALUD (Perú) - 2018[20]

El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente es la quimioterapia a base de platino o topotecán. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioterapia a base de platino.

Toda la evidencia identificada recae en los resultados del ensayo GOG-240 publicado por Tewari et al., 2014 y 2017. El cual es un ensayo fase III, de etiqueta abierta, donde se compara bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, con un diseño factorial de 2x2 que presenta serias limitaciones, tales como la falta de corrección del nivel de significancia al hacer un segundo análisis interino no pre-especificado, y la falta de poder para evaluar los diferentes regímenes de quimioterapia con o sin la presencia de bevacizumab. Adicional a ello, los resultados de sobrevida global, y sobrevida libre de progresión son bastante marginales, lo cual cobra mayor relevancia para la sobrevida libre de progresión al ser un ensayo de etiqueta abierta sujeto a mayor riesgo de sesgo. Esto, y el hecho de no haber un nivel de significancia corregido previamente especificado, no permite proclamar si los resultados respecto a la sobrevida global son estadísticamente significativos. Adicionalmente, el análisis por tipo de quimioterapia no alcanza la significancia estadística. Es de notar que estos resultados son en primera línea de tratamiento y no existe a la fecha evidencia en torno al uso de bevacizumab más quimioterapia para segunda línea de tratamiento.

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

CADTH (Canadian health technology assessment) – 2015[21]

Tal como se menciona en la recomendación final realizada por pERC, luego de evaluarse el uso de bevacizumab se decide recomendar el financiamiento de bevacizumab para

[20] IEISI-ESSALUD. Eficacia y seguridad del uso bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino metastásico, en pacientes que han progresado a primera línea de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_022_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf

[21] CADTH pCODR expert review committee (pERC) - bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastasic carcinoma of the cervix, 2014 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in health 2015). Available in: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastin-cc-fn-cgr.pdf

pacientes con carcinoma de cérvix. Sin embargo, esta recomendación es condicional a la mejora del costo del medicamento hasta que esta se considere aceptable.

El tratamiento debe darse en combinación con quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica (IV-B), persistente, o en pacientes con carcinoma del cérvix recurrente de todos los subtipos histológicos (excepto células pequeñas) que tengan un buen estado de funcionalidad.

Se menciona que esta recomendación realizada por el pERC se dio luego de observar que, comparado con la terapia actualmente utilizada, había un beneficio clínico neto basado en una mejora clínicamente significativa de la sobrevida global por parte de bevacizumab. Así, como una medida de calidad de vida estable, además observa que todo lo mencionado va parcialmente aliando con los valores de los pacientes.

No obstante, el comité notó que bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con quimioterapia sola, en la población de interés evaluada, no puede considerarse costo-efectiva al precio ofertado basándose en el rango de las razones incrementales de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) estimados.

Scottish Medicines Consortium (SMC) advice - 2016[22]

La evidencia presentada proviene de los resultados del ensayo GOG 240. Así, el comité de SMC considera que si bien existió una diferencia en la sobrevida global (SG) de 3.9 meses beneficiando a los grupos que contenían bevacizumab, en la comparación de los grupos de quimioterapia de interés la diferencia de 3.2 no fue estadísticamente significativa. Asimismo, también hace notar que el estudio no tenía el poder suficiente para este análisis de subgrupo. Además, hacen mención con relación a que no se presentó una diferencia en la calidad de vida y que los desenlaces secundarios como la respuesta objetiva o la SG podrían haber estado sesgados al ser un ensayo clínico abierto.

En relación a la seguridad se observó que bevacizumab estuvo asociado a una mayor incidencia de hipertensión, eventos trombóticos serios y fistula gastrointestinal, que lo observado en otros ensayos previos al GOG 240. Asimismo, se incluyó dentro de la evidencia un meta-análisis en red con la finalidad de comparar cisplatino y paclitaxel con carboplatino y paclitaxel, ya que esta última combinación es el estándar de tratamiento en Escocia. Así, se observó que no había diferencias entre cisplatino y paclitaxel con carboplatino y paclitaxel. Sin embargo, se restringe que el uso de bevacizumab sea en combinación con cisplatino más paclitaxel.

Por último, en esta evaluación además de la evidencia científica también se consideró la opinión de pacientes y clínicos expertos, conocido como PACE, el cual es incluido en evaluaciones bajo la modalidad de tratamiento para el final de la vida y medicinas huérfanas. Así, se le da un mayor peso a la opinión de paciente y clínicos a la toma de decisión de la aprobación de financiamiento del nuevo medicamento. También se consideró el esquema de acceso al paciente, en el cual se establece una reducción del costo del medicamento para con la finalidad de que se mejore la costo-efectividad.

[22] Scottish Medicines Consortium (SMC) advice, 2016- Bevacizumab in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix (Scottish Medicine Consortium 2016). Available in: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1317/bevacizumab__avastin__final_april_2016_for_website.pdf

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Rosen V (2017)[23]

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar ensayos controlados aleatorizados o no aleatorizados de pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente, persistente o metastásico publicados en inglés entre 1999 y 2015, con la finalidad de permitir una comparación entre bevacizumab + quimioterapia con regímenes múltiples de monoterapia o quimioterapia combinada en el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino avanzado, recurrente o persistente.

Se ajustaron modelos de efectos fijos y aleatorios para calcular el cociente de riesgos instantáneos para la sobrevida global (SG) para todas las comparaciones por pares y la clasificación de todas las intervenciones.

Veintitrés (23) artículos (19 ensayos) cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la revisión. Se excluyeron tres (03) artículos porque solo informaron resultados sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Se excluyeron ocho (08) artículos adicionales porque los regímenes de tratamiento no pudieron vincularse con otros estudios en la red. Los 12 artículos restantes, que representan 11 ensayos diferentes, se evaluó la heterogeneidad, incluidas las posibles diferencias en las definiciones y el estadiaje. Se comparó la heterogeneidad de los ensayos que incluyeron los siguientes regímenes de tratamiento: cisplatino, cisplatino-paclitaxel, cisplatino-topotecán, paclitaxel-topotecán, y paclitaxel-carboplatino.

De estos 11 ensayos, solo se incluyeron en la meta-análisis en red (MAR) aquellos que informaron HR o informaron datos que podrían usarse para estimar los HR para la SG. Bajo estos criterios, la red específica del sistema operativo incluyó 11 combinaciones de tratamientos de 5 ensayos publicados en 6 artículos (**Fig. 2**). Las 11 combinaciones de tratamiento incluyeron 7 dobletes, 3 trillizos y 1 régimen cuádruple.

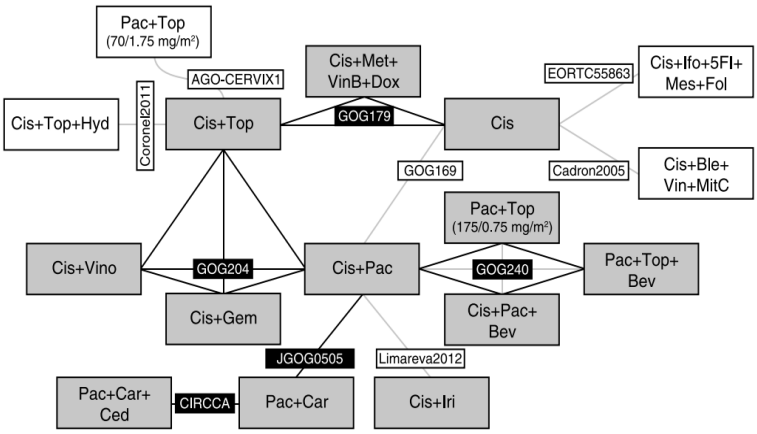


FIGURE 2. Overall survival–specific network. Overall survival–specific network includes only those trials that reported HRs or provided data from which HRs could be estimated. Treatments/trials from the general network subsequently removed from the OS-specific network are shown in the gray boxes.

[23] Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, Shang A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 Jul;27(6):1237-1246. doi: 10.1097/IGC.0000000000001000. PMID: 28448304; PMCID: PMC5499964. Date of access: junio 2022. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499964/

Los HR y lnHR de estos 5 ensayos incluidos se proporcionan en la **Tabla 2**, que muestra los datos extraídos de cada artículo. Roche proporcionó HR adicionales de comparaciones por pares del ensayo GOG240. Estos son los datos de entrada a la NMA.

TABLE 2. Hazard ratios for the OS-specific network

Citation	Study	Treatment	Comparator	HR (95% CI)	lnHR (SE)
Monk et al,[40] 2009	GOG204	Ci + G	Ci + Pa	1.322 (0.91–1.92)	0.279 (0.190)
		Ci + Vr	Ci + Pa	1.147 (0.79–1.67)	0.139 (0.191)
		Ci + T	Ci + Pa	1.255 (0.86–1.82)	0.224 (0.191)
Tewari et al,[12] 2014	GOG240	Pa + T + B	Ci + Pa + B	1.150 (0.85–1.56)	0.141 (0.155)
		Ci + Pa + B	Ci + Pa	0.750 (0.55–1.01)	−0.294 (0.155)
		Pa + T	Ci + Pa	1.080 (0.80–1.45)	0.074 (0.152)
		Pa + T + B	Pa + T	0.790 (0.59–1.07)	−0.230 (0.152)
Kitagawa et al,[36] 2015	JCOG0505	Pa + Ca	Ci + Pa	0.990 (0.79–1.25)*	−0.006 (0.139)
Symonds et al,[42] 2014	CIRCCa	Pa + Ca	Pa + Ca + Ce	0.930 (0.64–1.36)†	−0.069 (0.294)
Long et al,[38] 2005	GOG179	Ci + T	Ci	0.760 (0.59–0.98)	−0.272 (0.128)
Long et al,[39] 2006		Ci + M + Vb + D	Ci	0.700 (0.48–1.01)	−0.362 (0.190)

*90% CI.
†80% CI.
B, bevacizumab; Ca, carboplatin; Ce, cediranib; Ci, cisplatin; D, doxorubicin; G, gemcitabine; ln, natural logarithm; Pa, paclitaxel; SE, standard error; T, topotecan; Vb, vinblastine; Vr, vinorelbine.

Meta-análisis de red del sistema operativo

La **Tabla 3**, representa la mediana posterior de HR e ICs de todas las comparaciones por pares entre cada una de las 11 intervenciones de la NMA de efectos fijos. Los HR se muestran como tratamientos enumerados en columnas que comparan los tratamientos enumerados en filas. Un HR menor a 1 significa un efecto de tratamiento favorito para el tratamiento enumerado en la columna.

TABLE 3. Pairwise comparison of OS results (fixed-effects model)

	Median HR (95% CrI)										
Reference	Pa + T + B	Pa + T	Ci	Ci + M + Vb + D	Pa + Ca	Pa + Ca + Ce	Ci + Pa + B	Ci + T	Ci + Vr	Ci + G	Ci + Pa
Pa + T + B	1.00	1.20 (0.90–1.60)	1.83 (1.07–3.13)	1.28 (0.72–2.26)	1.11 (0.74–1.65)	1.19 (0.59–2.41)	0.83 (0.62–1.11)	1.39 (0.87–2.24)	1.28 (0.80–2.06)	1.47 (0.92–2.37)	1.12 (0.83–1.49)
Pa + T	0.83 (0.63–1.11)	1.00	1.53 (0.89–2.62)	1.06 (0.60–1.88)	0.92 (0.62–1.38)	0.99 (0.49–2.01)	0.69 (0.51–0.93)	1.16 (0.72–1.87)	1.07 (0.66–1.72)	1.23 (0.76–1.98)	0.93 (0.69–1.25)
Ci	0.55 (0.32–0.94)	0.66 (0.38–1.13)	1.00	0.70 (0.48–1.01)	0.61 (0.36–1.03)	0.65 (0.30–1.43)	0.45 (0.26–0.78)	0.76 (0.59–0.98)	0.70 (0.45–1.09)	0.81 (0.52–1.25)	0.61 (0.39–0.96)
Ci + M + Vb + D	0.78 (0.44–1.39)	0.94 (0.53–1.68)	1.44 (0.99–2.08)	1.00	0.87 (0.50–1.53)	0.93 (0.42–2.09)	0.65 (0.37–1.17)	1.09 (0.79–1.50)	1.00 (0.62–1.64)	1.16 (0.71–1.88)	0.87 (0.54–1.44)
Pa + Ca	0.90 (0.61–1.34)	1.08 (0.72–1.62)	1.65 (0.97–2.79)	1.15 (0.65–2.01)	1.00	1.07 (0.60–1.91)	0.75 (0.50–1.13)	1.26 (0.79–2.00)	1.16 (0.73–1.83)	1.33 (0.84–2.11)	1.01 (0.77–1.32)
Pa + Ca + Ce	0.84 (0.42–1.69)	1.01 (0.50–2.03)	1.54 (0.70–3.36)	1.07 (0.48–2.39)	0.93 (0.52–1.66)	1.00	0.70 (0.34–1.41)	1.17 (0.56–2.45)	1.08 (0.51–2.25)	1.24 (0.59–2.59)	0.94 (0.50–1.77)
Ci + Pa + B	1.20 (0.90–1.61)	1.45 (1.07–1.95)	2.20 (1.27–3.79)	1.54 (0.86–2.73)	1.34 (0.89–2.01)	1.43 (0.71–2.91)	1.00	1.68 (1.04–2.72)	1.54 (0.95–2.49)	1.77 (1.10–2.87)	1.34 (0.99–1.82)
Ci + T	0.72 (0.45–1.15)	0.86 (0.53–1.39)	1.31 (1.02–1.69)	0.91 (0.67–1.26)	0.80 (0.50–1.27)	0.85 (0.41–1.79)	0.60 (0.37–0.97)	1.00	0.92 (0.64–1.33)	1.06 (0.73–1.52)	0.80 (0.55–1.16)
Ci + Vr	0.78 (0.49–1.25)	0.94 (0.58–1.51)	1.43 (0.91–2.22)	1.00 (0.61–1.62)	0.87 (0.55–1.38)	0.93 (0.44–1.95)	0.65 (0.40–1.05)	1.09 (0.75–1.57)	1.00	1.15 (0.80–1.65)	0.87 (0.60–1.26)
Ci + G	0.68 (0.42–1.09)	0.82 (0.50–1.32)	1.24 (0.80–1.94)	0.87 (0.53–1.40)	0.75 (0.47–1.20)	0.80 (0.39–1.70)	0.56 (0.35–0.91)	0.95 (0.66–1.36)	0.87 (0.61–1.25)	1.00	0.76 (0.52–1.10)
Ci + Pa	0.90 (0.67–1.20)	1.08 (0.80–1.45)	1.64 (1.04–2.57)	1.14 (0.70–1.87)	0.99 (0.76–1.31)	1.06 (0.57–2.02)	0.75 (0.55–1.01)	1.25 (0.86–1.82)	1.15 (0.79–1.66)	1.32 (0.91–1.92)	1.00

B, bevacizumab; Ca, carboplatin; Ce, cediranib; Ci, cisplatin; D, doxorubicin; G, gemcitabine; M, methotrexate; Pa, paclitaxel; T, topotecan; Vb, vinblastine; Vr, vinorelbine.

Por ejemplo, la mediana de HR de cisplatino-paclitaxel-bevacizumab en comparación con paclitaxel-cisplatino es de 0.75 con un IC de 0.55 a 1.01; esto quiere decir que Ci+Pa+Be tiene beneficio en la SG comparado con Ci+Pa solo, sin diferencia concluyente.

Adicionalmente, la mediana de HR de cisplatino-topotecan en comparación con cisplatino-paclitaxel es de 1.25 con un IC de 0.86 a 1.82; esto quiere decir que no hay diferencia entre ambos tratamientos.

Los resultados de NMA sugieren que es probable que cisplatino-paclitaxel-bevacizumab (rango de mediana de HR, 0,45–0,75) prolonga la SG en comparación con todas las terapias que no contienen bevacizumab. Para la mayoría de las otras comparaciones, los resultados son inciertos porque los IC incluyeron un valor de 1. Los IC grandes son el resultado de un par de factores: el número de ensayos incluidos en la NMA es pequeño, cada comparación está informada por solo 1 ensayo y el número de eventos de SG es relativamente pequeño entre los ensayos.

Por **clasificación de las terapias**, cisplatino-paclitaxel-bevacizumab tuvo la probabilidad más alta de ser el más eficaz en comparación con todos los demás regímenes (68,1 %; rango medio, 1; IC 95% 1–4), y la monoterapia con cisplatino tuvo la más baja (0 %; rango medio, 11; IC 95% 7–11) (**Tabla 4**). Otras clasificaciones mostraron una alta variabilidad, con las puntuaciones de cisplatino-paclitaxel con la quinta probabilidad más alta de ser el más eficaz y el cisplatino-topotecan con la octava probabilidad más alta de ser el tratamiento más eficaz.

TABLE 4. OS ranking by treatment regimen

Outcome/ Treatment Regimen	Fixed-Effects Model	
	Probability Best	Median Rank (95% CrI)
Ci + Pa + B	0.681	1 (1–4)
Pa + Ca + Ce	0.138	6 (1–11)
Pa + T + B	0.068	3 (1–8)
Ci + M + Vb + D	0.050	7 (1–10)
Pa + Ca	0.036	4 (1–10)
Ci + Vr	0.018	7 (2–10)
Ci + Pa	0.004	5 (2–8)
Pa + T	0.002	6 (2–11)
Ci + G	0.002	9 (4–11)
Ci + T	0.002	8 (3–10)
Ci	0.000	11 (7–11)

B, bevacizumab; Ca, carboplatin; Ce, cediranib; Ci, cisplatin; D, doxorubicin; G, gemcitabine; M, methotrexate; Pa, paclitaxel; T, topotecan; Vb, vinoblastine; Vr, vinorelbine.

Los resultados de la NMA deben interpretarse teniendo en cuenta una serie de limitaciones. Una limitación pertinente de este estudio es el pequeño número de ensayos en la red con muchos regímenes de tratamiento diferentes. Debido a que cada comparación se basó en un solo estudio clínico, no se pudo realizar un análisis estadístico completo de la heterogeneidad. Esta limitación también impidió cualquier análisis estadístico sofisticado (p. ej., metarregresión). En cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios, muchos artículos no incluyeron detalles metodológicos importantes que habrían permitido una evaluación más completa del estudio. Además, las posibles fuentes de sesgo incluyeron los criterios de inclusión/exclusión específicos del estudio y las proporciones de pacientes sin tratamiento previo con platino, así como el sesgo de publicación inherente al proceso de revisión sistemática de la literatura.

6.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados

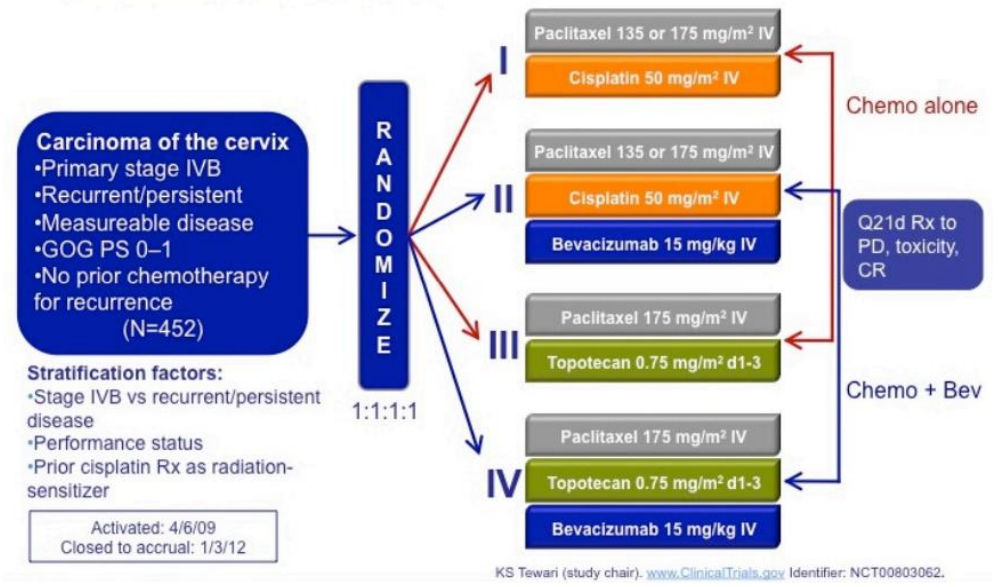
Tewari K (2014)[24] – GOG 240

En GOG 240, un ensayo aleatorizado de fase 3 realizado en los Estados Unidos y en España a través del Gynecologic Oncology Group (GOG) y el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, investigamos la incorporación de bevacizumab y el uso de una combinación sin platino quimioterapia en el tratamiento del cáncer cervicouterino avanzado. El estudio fue patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer, que proporcionó bevacizumab sin cargo.

Los pacientes con carcinoma cervical metastásico, persistente o recurrente fueron elegibles para el estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro regímenes intravenosos que se repitieron en intervalos de 21 días. El tratamiento de control consistió en cisplatino (a una dosis de 50 mg/m^2) más paclitaxel (a una dosis de 135 o 175 mg/m^2 el día 1). La quimioterapia de combinación sin platino consistió en topotecán (en una dosis de 0,75 mg/m^2 en los días 1 a 3) más paclitaxel (en una dosis de 175 mg/m^2 en el día 1). Cada uno de estos regímenes se estudió con y sin bevacizumab (a una dosis de 15 mg/kg el día 1). El tratamiento se interrumpió al inicio de la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos tóxicos inaceptables, o si el paciente tenía una respuesta completa.

Entre abril de 2009 y enero de 2012 se matricularon un total de 452 mujeres de 164 instituciones de Estados Unidos y España. Los congelamientos de datos ocurrieron el 6 de febrero de 2012 y el 12 de diciembre de 2012. Las características demográficas y los factores clínicos y patológicos se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento.

Figure S1: Protocol Schema



[24] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010094/

En cuanto a la eficacia, en el momento del análisis intermedio (el primer corte), el 62% de los pacientes estaban vivos, con una mediana de seguimiento de 12.5 meses. En comparación con cisplatino-paclitaxel (con o sin bevacizumab), topotecan-paclitaxel se asoció con un riesgo significativamente mayor de progresión (HR 1,39; IC 95% 1,09 a 1,77) (**Figura 2A**), pero no afectó significativamente la sobrevida global (SG) (HR 1,20; IC 99% 0,82 a 1,76) (**Figura 2B**). Tampoco hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los regímenes de quimioterapia en el subgrupo de pacientes con exposición previa al platino (RR 1,18; IC 95% 0,84 a 1,65) y en el subgrupo sin exposición previa al platino (RR 1,35; IC 95% 0,68 a 2,69).

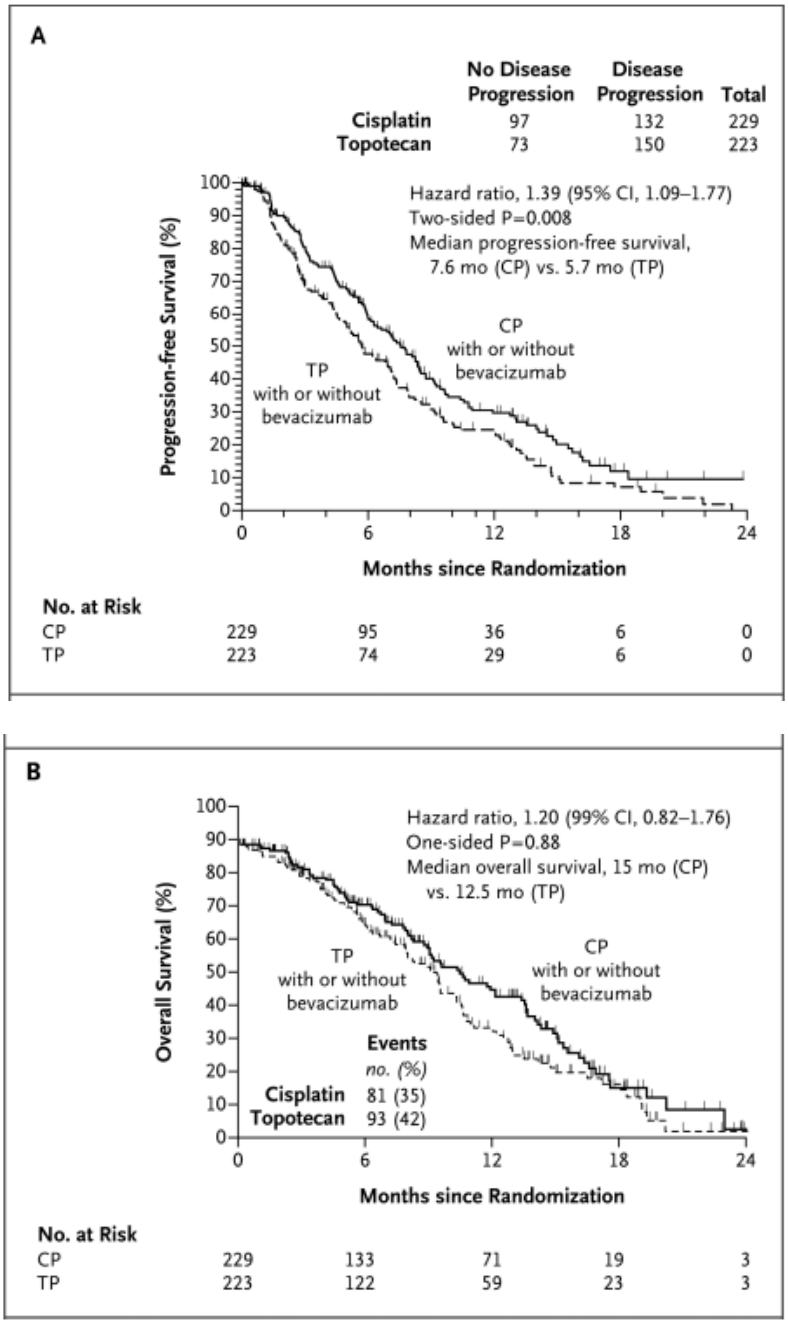
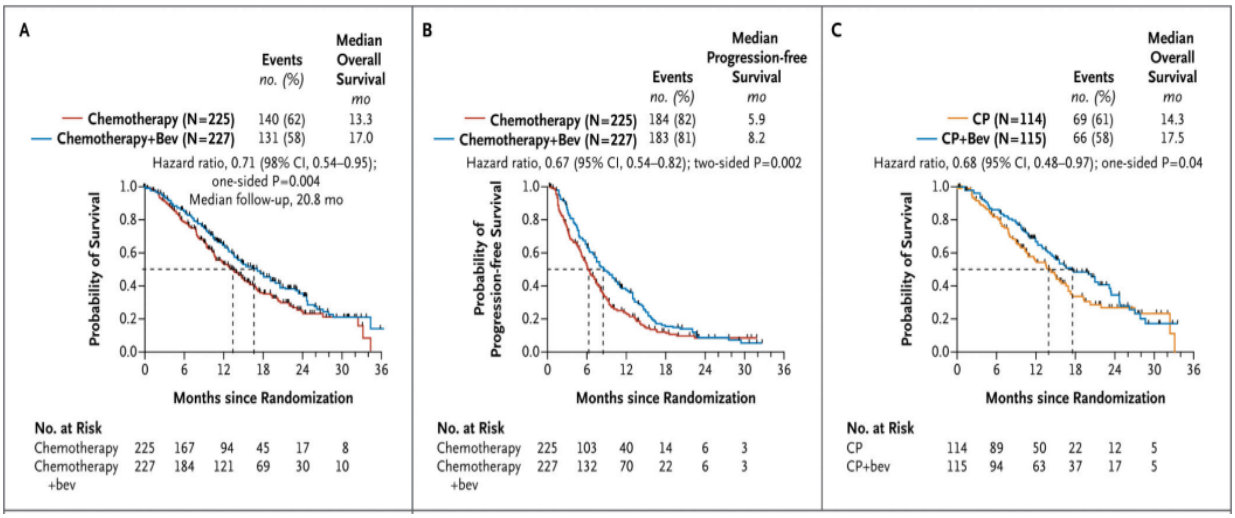


Figure 2. Progression-free and Overall Survival, According to the Chemotherapy Regimen.

Con una mediana de seguimiento de 20,8 meses, se informaron 271 muertes (60% de la población total del estudio), y los resultados de la segunda congelación de datos se publicaron parcialmente después de una recomendación del comité de monitoreo de datos y seguridad. El término de interacción no fue significativo, lo que indica que no hubo interacción entre los dos regímenes de tratamiento bajo investigación. La incorporación de bevacizumab mejoró la mediana de la sobrevida global (SG) en comparación con la quimioterapia sola (17.0 meses frente a 13.3 meses; HR 0,71; IC 98% 0,54 a 0,95) (**Figura 3A**). También se observó una mejora en la sobrevida libre de progresión (SLP) (8.2 frente a 5.9 meses; HR 0,67; IC 95% 0,54 a 0,82) (**Figura 3B**). La tasa de respuesta fue mayor entre los pacientes que recibieron bevacizumab que entre los que no recibieron bevacizumab (48 % frente a 36 %) (OR 1,35; IC 95% 1,08 a 1,68; P=0,008, dos veces prueba lateral). Entre los pacientes que recibieron bevacizumab, 28 tuvieron una respuesta completa y entre los que recibieron quimioterapia sola, 14 tuvieron una respuesta completa (P = 0,03). Se interrumpió el tratamiento en 21 pacientes que tuvieron una respuesta completa.

El tratamiento con cisplatino-paclitaxel-bevacizumab, en comparación con cisplatino-paclitaxel solo, se asoció con un HR de riesgo de muerte de 0.68 (IC 95% 0,48 a 0,97) (**Figura 3C**). Las tasas de respuesta fueron del 50 % (cisplatino, paclitaxel, bevacizumab) y del 45 % (cisplatino, paclitaxel) (p = 0,51, prueba bilateral); 17 pacientes y 9 pacientes tuvieron una respuesta completa, respectivamente.



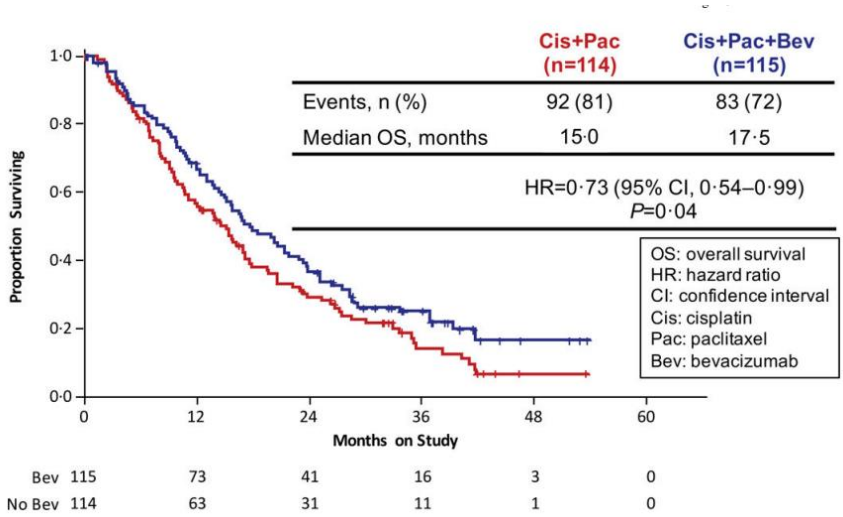
Tewari K (2017)[25]

Es el análisis final del objetivo primario, sobrevida global (SG) del ensayo GOG 240, ensayo aleatorizado de fase III con un diseño factorial 2×2 para determinar si la quimioterapia intravenosa [(cisplatino más paclitaxel) o (topotecán más paclitaxel)] con o sin bevacizumab, mejora la SG en el cáncer de cuello uterino recurrente, persistente o metastásico.

El 7 de marzo de 2014, con 348 muertes, se superaron las 346 muertes especificadas en el protocolo. Durante el período posterior al segundo análisis intermedio que condujo a

[25] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293. Date of access: junio 2022. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714293/

348 eventos, un total de 20 pacientes que habían sido asignados al azar para recibir tratamiento con quimioterapia sola recibieron terapia de rescate con bevacizumab al progresar o fueron tratados con bevacizumab cuando se determinó que el estudio había alcanzado su desenlace principal y que se habían tomado medidas para suministrar bevacizumab a pacientes que solo recibían quimioterapia. En un análisis final por intención de tratar de la SG, los brazos que administraron bevacizumab continuaron demostrando una mejora con respecto a la quimioterapia sola: 17.5 meses frente a 15.0 meses; HR 0,73 (IC 95 %, 0,54–0,99; p=0,04) (Figura 2A).



El análisis final de la respuesta demostró que aproximadamente el 48 % de los pacientes respondieron con cisplatino-paclitaxel con y sin bevacizumab, y topotecán-paclitaxel-bevacizumab, mientras que los pacientes con topotecán-paclitaxel solo tenían una probabilidad de respuesta del 25 % (p = 0,0004). Debido a que el término de interacción es significativo, el impacto de bevacizumab en la probabilidad de respuesta depende de si el régimen contiene cisplatino o topotecán. Aunque la administración de bevacizumab afecta significativamente la SG y la SLP, tiene un mayor impacto en la tasa de respuesta cuando se administra con topotecán y paclitaxel que cuando se administra con cisplatino y paclitaxel (**Tabla 2**).

Table 2

Comparison of response rates among all four treatment arms at final overall survival analysis.

	Tumor Response over Entire Course of Treatment by Regimen				
Count (%)	**Cis+Pac**	**Cis+Pac+Bev**	**Top+Pac**	**Top+Pac+Bev**	**Total**
Complete Response	11 (9.65)	18 (15.65)	6 (5.41)	13 (11.61)	48
Partial Response	41 (35.96)	40 (34.78)	22 (19.82)	41 (36.61)	144
Stable Disease	45 (39.47)	42 (36.52)	54 (48.65)	43 (39.39)	184
Progressive Disease	12 (10.53)	7 (6.09)	21 (18.92)	6 (5.36)	46
Indeterminate	5 (4.39)	8 (6.96)	8 (7.21)	9 (8.04)	30
Total	114	115	111	112	452

Cis: cisplatin; Pac: paclitaxel; Bev: bevacizumab; Top: topotecan

CARBOPLATINO

En cuanto a carboplatino, no contamos con un artículo directo, solo con uno relacionado al contexto de interés del presente informe (Ishikawa, 2018)[26] el cual es un ensayo controlado aleatorizado que evalúa la eficacia y la seguridad de paclitaxel más carboplatino (ddTC) semanal en dosis densas con o sin bevacizumab en comparación con paclitaxel más carboplatino (cTC) trisemanal convencional con o sin bevacizumab, en carcinoma de cuello uterino metastásico o recurrente no susceptible a la terapia curativa local (**JCOG1311**), cuyos primeros iniciales ya han sido publicados (Ishikawa, 2021)[27] los cuales muestran que el estudio no cumplió con el desenlace principal de la parte de la fase II, así como que el paclitaxel más carboplatino semanal en dosis densas no es prometedor para el carcinoma cervicouterino metastásico o recurrente.

Por otro lado, el Grupo de Estudio de Cáncer Ginecológico (GCSG) del Grupo de Oncología Clínica de Japón (JCOG) realizó un estudio (**JCOG0505**) que demostró que paclitaxel más carboplatino (TC) era factible y no inferior a paclitaxel más cisplatino (TP) en términos de sobrevida global (SG) en carcinoma cervicouterino metastásico o recurrente.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Ensayos Clínicos Aleatorizados

Tewari K (2014)[28]

La **Tabla 1**, muestra la frecuencia de eventos adversos potencialmente asociados con bevacizumab.

- La hipertensión de grado 2 o superior fue significativamente más común con los regímenes que contenían bevacizumab que con los regímenes que no contenían bevacizumab (25% frente a 2%, P <0,001), pero ningún paciente suspendió el bevacizumab debido a la hipertensión.
- Las fístulas gastrointestinales o genitourinarias de grado 3 o superior aumentaron significativamente con los regímenes que contenían bevacizumab (6 % frente a 0 %, P=0,002), al igual que los eventos tromboembólicos de grado 3 o superior (8 % frente a 1 %, P= 0,001).
- No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de neutropenia de grado 4 o superior, neutropenia febril de grado 3 o superior y dolor de grado 2 o superior.
- La proteinuria de grado 3 o superior fue rara.
- El sangrado gastrointestinal y genitourinario fue poco frecuente, y no se produjo hemorragia del sistema nervioso central clínicamente relevante.
- Se informaron eventos adversos fatales en cuatro pacientes (1,8 %) que recibieron quimioterapia sola y en cuatro pacientes (1,8 %) que recibieron quimioterapia más bevacizumab (P = 1,0)

[26] Ishikawa M, Nakamura K, Shibata T, Tanaka K, Kitagawa R, Kobayashi H, Yaegashi N; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab vs dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1311). Jpn J Clin Oncol. 2018 Dec 1;48(12):1096-1100. doi: 10.1093/jjco/hyy137

[27] Ishikawa M, Shibata T, Iwata T, Nishio S, Takada T, Suzuki S, et al. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis. Gynecol Oncol. 2021 Aug;162(2):292-298. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.007. Epub 2021 May 18. PMID: 34016453.

[28] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010094/

Table 1

Selected Adverse Events among the Study Patients, According to Treatment Group.*

Event	Chemotherapy Alone (N = 219)	Chemotherapy plus Bevacizumab (N = 220)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
no. of patients (%)				
Gastrointestinal events, excluding fistulas (grade ≥2)	96 (44)	114 (52)	1.38 (0.93–2.04)	0.10
Fistula (grade ≥3)				
Gastrointestinal	0	7 (3)	NA (1.90–∞)	0.02
Genitourinary	1 (<1)	6 (3)	6.11 (0.73–282.00)	0.12
Total†	1 (<1)	13 (6)	13.69 (2.01–584.00)	0.002
Hypertension (grade ≥2)‡	4 (2)	54 (25)	17.50 (6.23–67.50)	<0.001
Proteinuria (grade ≥3)	0	4 (2)	NA (0.90–∞)	0.12
Pain (grade ≥2)	62 (28)	71 (32)	1.21 (0.79–1.85)	0.41
Neutropenia (grade ≥4)	57 (26)	78 (35)	1.56 (1.02–2.40)	0.04
Febrile neutropenia (grade ≥3)	12 (5)	12 (5)	1.00 (0.40–2.48)	1.00
Thromboembolism (grade ≥3)	3 (1)	18 (8)	6.42 (1.83–34.4)	0.001
CNS bleeding (grade ≥3)	0	0	NA	
Gastrointestinal bleeding (grade ≥3)§	1 (<1)	4 (2)	4.04 (0.39–200.00)	0.37
Genitourinary bleeding (grade ≥3)§	1 (<1)	6 (3)	6.11 (0.73–282.00)	0.12

Tewari K (2017)[29]

En el análisis final, la incidencia global de fístula fue del 14,5% (n=32) entre los pacientes tratados con bevacizumab, todos los cuales habían recibido radioterapia previa (**Tabla 3**). La aparición de fístula clínicamente significativa y/o grave (es decir, grado 3) fue del 5,9% (n=13). Ninguna fístula resultó en emergencias quirúrgicas, sepsis o muerte, y además de la irradiación pélvica, otros factores asociados con la fístula incluyeron enfermedad pélvica, hipertensión preexistente y consumo actual de tabaco.

Table 3

Updated toxicology observed on the chemotherapy alone and chemotherapy plus bevacizumab arms at final overall survival analysis of Gynecologic Oncology Group protocol 240.

Adverse Event	Chemotherapy Alone n=220 (%)	Chemotherapy + Bevacizumab n=220 (%)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Genitourinary fistula grade 2	1 (0.45)	8 (3.64)	8 (1.01 ~ 63.4)	0.037
Genitorurinary fistula grade 3	1 (0.45)	6 (2.7)	6 (0.73 ~ 49.4)	0.12
GI fistula, grade 2	1 (0.45)	11 (5.00)	11 (1.43 ~ 84.5)	0.006
GI fistula, grade 3	0	7 (3.2)	n/a	0.015
Hypertension, grade ≥ 2	4 (1.8)	55 (25)	13.8 (5.07~ 37.3)	<0.001
Neutropenia, grade ≥ 4	58 (26)	80 (36.4)	1.37 (1.04 ~ 1.83)	0.0308
Febrile neutropenia, grade ≥ 3	12 (5.5)	12 (5.5)	1.0 (0.46 ~ 2.18)	1.000
GI bleeding grade ≥ 3	1 (0.45)	4 (1.8)	4.0 (0.45 ~ 35.5)	0.37
Proteinuria, grade ≥ 3	0	5 (2.3)	n/a	0.06
Thrombosis/embolism, gr ≥ 3	4 (1.8)	18 (12.7)	4.5 (1.55 ~ 13.1)	0.004
Pain grade ≥ 2	63 (28.7)	72 (32.7)	1.1 (0.86 ~ 1.51)	0.41

Following this page, materials for the Online Supplement appear.

[29] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293. Date of access: junio 2022. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714293/

Al examinar la toxicología relacionada con bevacizumab con un análisis exploratorio post-hoc de la SG entre los tratados con terapia antiangiogénica, la aparición de neutropenia de grado 2 o superior podría estar asociada con una mejor SG (HR 0,75; IC 95 %, 0,60–0,93; p=0,0089), lo que sugiere que la neutropenia puede representar un biomarcador sustituto para la supervivencia. Por el contrario, el desarrollo de tromboembolismo de grado 3 o superior y fístula de grado 3 o superior puede estar asociado con una desventaja en la supervivencia. El protocolo estipulaba que los pacientes que desarrollaran fístula o tromboembolismo fueran retirados del estudio y no tratados más con terapia antiangiogénica.

7.2 Micromedex[30]

Los efectos adversos reportados por el uso de Bevacizumab son:

Efectos adversos comunes

- Cardiovascular: hipertensión, todos los grados (19% a 42%)
- Metabólico endocrino: hiperglucemia (26 % a 31 %), hipomagnesemia (24% a 27%), disminución de peso (11% a 21%)
- Gastrointestinales: Dolor abdominal (12% a 61%), Estreñimiento (13% a 40%), Diarrea (19% a 39%), Indigestión (17% a 24%), Pérdida de apetito (34% a 43%), Náuseas (58% a 72%), Estomatitis (15% a 33%), Sentido del gusto alterado (14% a 21%), Vómitos (33% a 52%)
- Hematológicos: hemorragia, todos los grados, neutropenia, todos los grados (cáncer de cuello uterino, 12%; cáncer de ovario, 30,7%), trombocitopenia, todos los grados (carcinoma colorrectal, 5%; cáncer de ovario, 58%)
- Inmunológico: enfermedad infecciosa (cáncer de cuello uterino, de ovario y de pulmón de células no pequeñas, 10% a 13,6%; glioblastoma, 55%)
- Musculoesquelético: Artralgia (28% a 45%)
- Neurológico: dolor de cabeza (22% a 49%)
- Renal: proteinuria, todos los grados (5% a 20%)
- Respiratorio: sangrado de la nariz (10% a 55%), disnea (25% a 30%), infección de las vías respiratorias superiores (40% a 47%)
- Otro: Fatiga (33% a 82%)

Efectos adversos graves

- Cardiovascular: Hipertensión, Grados 3 a 5 (5% a 18%)
- Dermatológicos: Deterioro de la cicatrización de heridas (5% a 15%), extravasación en el lugar de la inyección, fascitis necrosante, dehiscencia de la herida
- Gastrointestinales: várices esofágicas sangrantes, várices gastroesofágicas sangrantes, fístula gastrointestinal (hasta 4,1%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), perforación gastrointestinal (0,3% a 3%), fístula traqueoesofágica
- Hematológicos: tromboembolismo arterial (5%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), neutropenia febril, grados 3 a 5 (5% a 6,2%), hemorragia, grado 3 o mayor (0,4% a 7%), leucopenia , grado 3 o 4 (37% a 51%), linfocitopenia, grado 3 o 4 (6%), anemia hemolítica microangiopática, neutropenia, grados 3 a 5 (cáncer de cuello uterino,

[30] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. T918044, Bevacizumab; [Last Modified: January 28, 2022, Accessed April, 2022.]. Available from https://www.dynamed.com/drug-monograph/bevacizumab

7,8%; cáncer colorrectal y de pulmón, 21% a 27%), Trombocitopenia, Grado 3 o 4 (21% a 40,1%), Microangiopatía trombótica
- Hepático: fístula del conducto biliar
- Inmunológico: reacción de hipersensibilidad
- Neurológico: hemorragia intracraneal (1,2% a 5%), síndrome de encefalopatía posterior reversible (menos del 0,5%)
- Renal: fístula vesical, fístula de la pelvis renal, síndrome nefrótico (menos del 1%), proteinuria, grados 3 a 5 (3% al 10%), creatinina sérica elevada (13% al 1 %)
- Reproductivo: Sangrado vaginal no menstrual (4%), Hallazgo de fístula vaginal
- Respiratorio: Fístula broncopleural, Perforación del tabique nasal, Hemorragia pulmonar (4% a 31%), Hipertensión pulmonar

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[31]

El CENAFyT, al 10 de abril de 2022, tiene registrado **284 reportes** de casos de reacciones adversas asociadas al principio activo bevacizumab, a nivel nacional.

Las reacciones adversas más frecuentes fuweon: muerte, fármaco ineficaz, malestar, fatiga, hipertensión y náuseas.

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN LA CALIDAD DE VIDA

8.1. Ensayos Clínicos

Tewari (2014)[32]

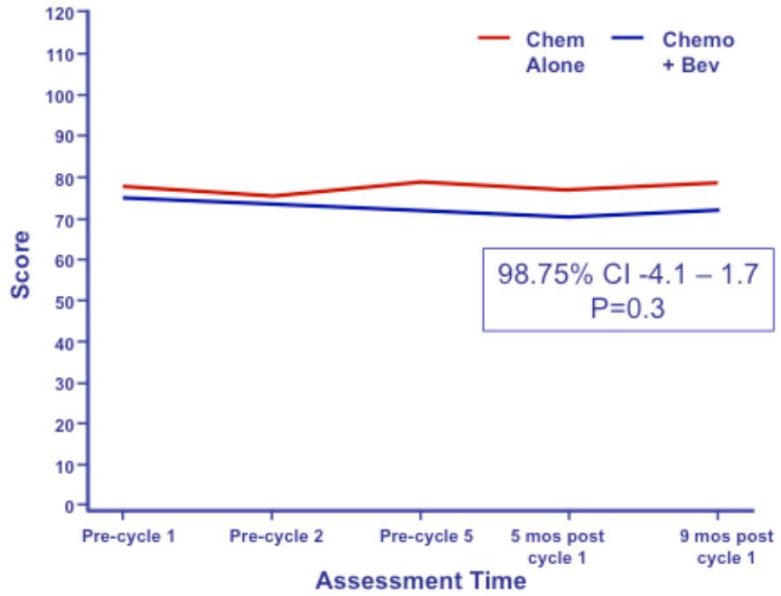
El índice de resultados de prueba de la evaluación funcional de la terapia del cáncer (FACT) - cuello uterino es la suma de las subescalas de bienestar físico, bienestar funcional y cáncer de cuello uterino. Un cambio clínicamente significativo para las comparaciones de grupos es de aproximadamente 4-5 puntos.

La tasa de cumplimiento de las encuestas de calidad de vida relacionada con la salud fue del 96 %, 84 %, 78 %, 67 % y 63 % entre los pacientes en los ciclos 1, 2 y 5, y a los 6 y 9 meses de seguimiento, respectivamente, y se equilibró entre los grupos de tratamiento (P = 0,67). Las puntuaciones medias de FACT-Cx TOI (por el inglés, *Trial Outcome of Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy*) superaron los 70 en cada momento en cada grupo.

Las estimaciones del modelo mixto ajustado para las puntuaciones FACT-Cx-TOI y BPI (del inglés, *Brief Pain Inventory*) indicaron que la adición de bevacizumab no afectó negativamente la calidad de vida relacionada con la salud; las puntuaciones de los pacientes que recibieron terapia antiangiogénica fueron, en promedio, 1.2 puntos más bajas que las puntuaciones de los pacientes que no recibieron dicha terapia, aunque la diferencia no fue significativa (IC del 99 %, -4,1 a 1,7; P = 0.30).

[31] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [actualizado al 10 de abril de 2022, citado Abril 2022]. Disponible en https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[32] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010094/

Figure S5: The Trial Outcome Index of the FACT-Cervix.



Chase D (2020)[33]

Estudio que tuvo como objetivo resumir el grado de toxicidad y la calidad de vida relacionada con la salud dentro del mes posterior a la interrupción del tratamiento para las mujeres que reciben quimioterapia con bevacizumab (GOG240).

Cuando se recuperaron los datos el 11 de agosto de 2018, 148 (65%) pacientes con quimioterapia más bevacizumab interrumpieron el tratamiento, (90 [61%] debido a progresión y 58 [39%] por toxicidad), y 155 pacientes con quimioterapia sola interrumpieron el tratamiento (117 [75%] por progresión y 38 [25%] por toxicidad). Un paciente podría tener progresión de la enfermedad y toxicidades en el momento de la interrupción; sin embargo, solo se documentó una razón para la interrupción del tratamiento como la razón principal o que contribuyó a la interrupción.

La mayoría de los pacientes que descontinuaron debido a toxicidades habían experimentado una toxicidad de grado 3 a 5, el 88% de los pacientes con quimioterapia más bevacizumab y el 76% de los pacientes con quimioterapia sola. Las toxicidades de grado 3 a 5 fueron menores en aquellos que discontinuaron debido a la progresión (54% en ambos brazos). Es de destacar que la mayoría de las toxicidades de grado 3 a 4 fueron hematológicas, GI y dolor en aquellos que interrumpieron la terapia debido a la toxicidad. Se observaron tendencias de toxicidad similares en aquellos que suspendieron la terapia debido a la progresión. Las toxicidades de grado 1 a 2 más comunes incluyeron constitucionales, metabólicas/de laboratorio y neurológicas. En cuanto a la formación de fístulas en el momento de la suspensión del tratamiento.

Se programaron evaluaciones de la calidad de vida, pero es posible que los puntos temporales de evaluación no hayan sido en el momento exacto de la interrupción del tratamiento, lo cual es una limitación de este análisis. Por ejemplo, de los pacientes que interrumpieron debido a la progresión, solo el 54% (49/90) con quimioterapia más

[33] Chase D, Huang HQ, Monk BJ, Ramondetta LM, Penson RT, Gil K, et al. Patient-reported outcomes at discontinuation of anti-angiogenesis therapy in the randomized trial of chemotherapy with bevacizumab for advanced cervical cancer: an NRG Oncology Group study. Int J Gynecol Cancer. 2020 May;30(5):596-601. doi: 10.1136/ijgc-2019-000869. Epub 2020 Feb 28. Erratum in: Int J Gynecol Cancer. 2020 Aug;30(8):1267. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780262/

bevacizumab y el 66% (77/117) con quimioterapia sola tuvieron una evaluación de la calidad de vida dentro de un mes de la interrupción del tratamiento.

Los cambios en las puntuaciones de calidad de vida desde el inicio hasta el mes posterior a la interrupción del tratamiento se presentaron para ambos grupos en **Tabla 3.** Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la toxicidad tuvieron un mayor deterioro de la calidad de vida desde el inicio que aquellos que interrumpieron el tratamiento debido a la progresión, especialmente aquellos que recibieron quimioterapia más bevacizumab y lo interrumpieron cerca del ciclo 5.

Table 3.

QOL score declines from baseline within one month of treatment discontinuation due to progression or toxicities (95% CI)

	Patients on Chemo + Bev		
QOL Instrument	Due to progression N=49	Due to toxicities N=35	Due to toxicities – due to progression
Physical Well Being	0.8 (−1.1~2.7)	5.3 (3.4~7.2)	5.1 (2.3~8.0)
Social Well Being	0.9 (−0.3~2.0)	−0.4 (−2.0~1.1)	−1.0 (−3.0~0.9)
Emotional Well Being	−1.7 (−3.0~−0.4)	0.3 (−1.0~1.7)	1.7 (−0.2~3.6)
Functional Well Being	0.7 (−0.8~2.2)	4.1 (2.1~6.1	3.2 (0.7~5.6)
Cervix Cancer Subscale	1.6 (−0.6~3.8)	6.1 (−0.7~3.9)	0.2 (−3.3~3.7)
FACT-Cx TOI	3.2 (−1.2~7.6)	11.0 (5.9~16.1)	8.5 (1.5~15.4)
FACT/GOG-Ntx subscale (short)	2.2 (0.9~3.6)	4.1 (2.3~5.9)	1.7 (−0.4~3.8)
BPI single item on worst pain	0.9 (0.01~1.8)	−0.8 (−1.9~0.3)	−1.9 (−3.3~−0.4)
	Patients on Chemo Alone		
QOL Instrument	Due to progression N=77	Due to toxicities N=23	Due to toxicities – due to progression
Physical Well Being	1.10.0~2.2)	4.4 (1.8~7.0)	3.3 (0.8~5.7)
Social Well Being	0.0 (−0 7~08)	2.3 (−0.6~5.1)	2.0 (−0.04~4.1)
Emotional Well Being	−1.3 (−2.2~−0.4)	−0.5 (−2.5~1.5)	0.8 (−1.2~2.9)
Functional Well Being	0.6 (−0.6~1.8)	2.4 (0.4~4.5)	1.9 (−0.6~4.5)
Cervix Cancer Subscale	0.7 (−0.6~2.0)	0.6 (−1.3~2.5)	0.3 (−2.3~2.9)
FACT-Cx TOI	2.4 (−0.7~5.0)	7.5 (2.6~12.3)	5.5 (0.1~10.8)
FACT/GOG-Ntx subscale (short)	3.0 (2.0~4.1)	4.8 (2.3~7.2)	1.7 (−0.4~3.8)
BPI single item on worst pain	0.5 (−0.3~1.4)	0.6 (−0.5~1.7)	0.3 (−1.3~1.8)

QOL=Quality of life; SD=Standard deviation; FACT-Cx TOI=Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian-Trial Outcome Index; FACT/GOG-Ntx=Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; BPI=Brief Pain Inventory; The change in QOL scores is calculated as subtract from baseline score so a positive change suggests decline in QOL, worsen in NTX, or improvement on worst pain. The least squared mean difference in QOL scores is estimated after adjusting for the QOL assessment time points.

Después de ajustar los puntos temporales de la evaluación, los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab y que interrumpieron el tratamiento debido a toxicidades tuvieron 8.5 puntos (IC 95%: 1,5~15,4; p=0,018) más de disminución en promedio en las puntuaciones de FACT-Cx que aquellos que interrumpieron el tratamiento debido a la progresión. La disminución de la calidad de vida se debió a la disminución del bienestar físico y funcional en el momento de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a toxicidades también tuvieron un empeoramiento de la neurotoxicidad y el dolor desde el inicio del tratamiento que aquellos que interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad.

9. DATOS DE CONSUMO

Producto Farmacéutico	Unidades consumidas
	MINSA[34] (Mayo 2021 - Abril 2022)
Bevacizumab 25 mg/mL Iny 16 mL	729
Bevacizumab 25 mg/mL Iny 4 mL	866
Cisplatino 50mg/mL Iny	17,720
Paclitaxel 100 mg Iny	23,641

10. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

El equipo técnico de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias del Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) de la DIGEMID realizó el análisis de costo efectividad para Bevacizumab 25 mg/mL Inyectable, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel), seguido como agente único de mantenimiento, para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico[35].

Bevacizumab

El análisis de costo efectividad desarrollado para Bevacizumab 400 mg/16 mL, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel), seguido como agente único de mantenimiento, para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente recurrente metastásico, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico GOG 240, los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 112,031.65 soles y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el producto farmacéutico no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el producto farmacéutico presenta evidencia de ser costo efectivo.

Mientras que para Bevacizumab 100 mg/4 mL en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel), seguido como agente único de mantenimiento, para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente recurrente metastásico, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico GOG 240, los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 28,834.47 soles y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el producto farmacéutico no es costo efectivo. Sin

[34] DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumes de medicamentos de Mayo 2021 a Abril 2022. [Fecha de consulta: Abril 2022].
[35] DIGEMID-MINSA. Análisis de costo efectividad para Bevacizumab 25 mg/mL inyectable en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel) seguido como agente único de mantenimiento como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. Evaluación económica de tecnología sanitaria Nº 012-2022-LC-Medicamentos Oncológicos. Lima, Perú. Julio de 2022.

embargo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que solo en el escenario optimista presenta evidencia de ser costo efectivo.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que Bevacizumab 400 mg/16 mL y Bevacizumab 100 mg/4 mL podrán ser considerados productos farmacéuticos costo efectivos siempre que el costo de tratamiento con estas alternativas se reduzca en promedio 79% y 29%, respectivamente, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad. Por otro lado, de la revisión de la evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al tratamiento con Bevacizumab, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como India y Colombia superan ampliamente el umbral de costo efectividad nacional y la recomendación generalizada es no considerar a estas alternativas como productos farmacéuticos costo efectivos.

Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para la costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Bevacizumab 400 mg/16 mL y Bevacizumab 100 mg/4 mL, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel), seguido como agente único de mantenimiento, para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente recurrente metastásico, sean alternativas costo efectivas.

11. RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia maligna relacionada con el virus del papiloma humano (VPH), que se puede prevenir mediante la vacunación contra el VPH, la detección y el tratamiento de la displasia de alto grado. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna más común en las mujeres de todo el mundo, con un estimado de 570,000 casos nuevos y 311,000 muertes en 2018. En el Perú, el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad, con una prevalencia a 5 años (todas las edades) de 67.82 por 100,000 personas.

El tratamiento del cáncer cervicouterino invasivo se basa en el estadio. Los planes de tratamiento se basan en las pautas de práctica clínica, la experiencia local y los recursos disponibles, y la discusión individualizada entre el paciente y el médico. Generalmente, los adenocarcinomas se tratan de la misma manera que los carcinomas de células escamosas. En pacientes que desean preservar el potencial fértil o el estado funcional, los ajustes al tratamiento pueden ser apropiados en circunstancias específicas.

La actividad antitumoral de topotecán se basa en la inhibición de la topoisomerasa-I, una enzima íntimamente implicada en la replicación del ADN, que libera a las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación. Topotecán inhibe la actividad de la topoisomerasa-I al estabilizar el complejo covalente entre la enzima y la hebra mellada de ADN, que es un producto intermedio del proceso catalítico. La consecuencia a nivel celular de la inhibición de la topoisomerasa-I por topotecán es la inducción de fragmentos de hebras simples de ADN asociados a la proteína.

Los sumarios considerados en el análisis del presente informe, dentro de las opciones de tratamiento refiere cisplatino/paclitaxel/bevacizumab (Categoría 1 de NCCN), carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (categoría 2A de la NCCN), cisplatino/paclitaxel

(categoría 1 de la NCCN), entre otros. Es importante señalar que, las recomendaciones mencionadas son en base al ensayo fase III abierto GOG 204 (estudio completado, 2018), y en GPC que se basan en este mismo ensayo, el cual compara la eficacia y seguridad entre cuatro brazos de tratamiento en el tratamiento del cáncer de cuello uterino avanzado y recurrente (cisplatino más paclitaxel, cisplatino más vinorelbina, cisplatino más gemcitabina, y cisplatino más topotecán).

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) consideradas en el análisis del presente informe, refieren que el cisplatino se ha considerado el agente más eficaz para el cáncer de cuello uterino metastásico. Sin embargo, la mayoría de las pacientes que desarrollan enfermedad metastásica recurrente han recibido cisplatino/RT como tratamiento primario y es posible que ya no sean sensibles a la terapia con platino como agente único. En ese sentido se recomienda los regímenes de quimioterapia combinada que contiene cisplatino, como: cisplatino/paclitaxel/bevacizumab (preferido, categoría 1), cisplatino/paclitaxel (preferido, categoría 1) y cisplatino/topotecán (categoría 2A). Es importante señalar que las recomendaciones mencionadas son en base al ensayo fase III abierto GOG 204 (estudio completado, 2018).

Las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) consideradas en el análisis del presente informe, refiere que los resultados del ensayo GOG-240 (un ensayo fase III, de etiqueta abierta) publicado por Tewari et al., 2014 y 2017, y que si bien existió una diferencia en la sobrevida global (SG) de 3.9 meses beneficiando a los grupos que contenían bevacizumab, en la comparación de los grupos de quimioterapia de interés la diferencia de 3.2 no fue estadísticamente significativa, lo cual cobra mayor relevancia para la sobrevida libre de progresión al ser un ensayo de etiqueta abierta sujeto a mayor riesgo de sesgo. Así mismo, las limitaciones que este ensayo presenta, tales como la falta de corrección del nivel de significancia al hacer un segundo análisis interino no preespecificado,la falta de poder para evaluar los diferentes regímenes de quimioterapia con o sin la presencia de bevacizumab, y el hecho de no haber un nivel de significancia corregido previamente especificado; no permite proclamar si los resultados respecto a la sobrevida global son estadísticamente significativos. Adicionalmente, el análisis por tipo de quimioterapia no alcanza la significancia estadística.

En cuanto a eficacia comparativa, se halló dos resultados de interés, ambos provenientes del ensayo GOG-240 (un ensayo fase III, de etiqueta abierta), Tewari et al., 2014 y Tewari et al., 2017. Según los resultados de estos estudios, en cuanto a la sobrevida global (SG), la diferencia fue modesta, entre el brazo al que se le adicionó Bevacizumab y el brazo de quimioterapia (QT), 17.0 meses frente a 13.3 meses (HR 0.71, IC 98% 0,54 a 0,95), respectivamente. Así mismo, se observó diferencia modesta en la supervivencia libre de progresión (SLP) (8.2 frente a 5.9 meses; HR 0.67, IC 95% 0,54 a 0,82). En un análisis final (2017) por intención de tratar de la SG, los brazos que administraron bevacizumab continuaron demostrando una mejora con respecto a la quimioterapia sola: 17.5 meses frente a 15.0 meses; HR 0,73 (IC 95 %, 0,54–0,99; p=0,04). También se halló una revisión sistemática, que incluía un único ensayo de interés, el cual era GOG-240. Es importante tener en cuenta las limitaciones de este ensayo, mencionado en el párrafo anterior.

En cuanto a la seguridad comparativa, según los resultados del ensayo GOG 204, La hipertensión de grado 2 o superior fue significativamente más común con los regímenes que contenían bevacizumab que con los regímenes que no contenían bevacizumab (25% frente a 2%, P <0,001), pero ningún paciente suspendió el bevacizumab debido a la hipertensión. Las fístulas gastrointestinales o genitourinarias de grado 3 o superior aumentaron significativamente con los regímenes que contenían bevacizumab (6% frente a 0%, P=0,002), al igual que los eventos tromboembólicos de grado 3 o superior (8%

frente a 1%, P= 0,001). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de neutropenia de grado 4 o superior, neutropenia febril de grado 3 o superior y dolor de grado 2 o superior. La proteinuria de grado 3 o superior fue rara. Se informaron eventos adversos fatales en cuatro pacientes (1,8 %) que recibieron quimioterapia sola y en cuatro pacientes (1,8 %) que recibieron quimioterapia más bevacizumab (P = 1,0).

El equipo técnico de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias de la DIGEMID realizó el análisis de costo-efectividad para Bevacizumab 25 mg/mL Inyectable, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel), seguido como agente único de mantenimiento, para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. En base a los resultados del análisis de costo efectividad, al análisis de la sensibilidad de los resultados, las estimaciones de costos y precios máximos para la costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada; concluyeron que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Bevacizumab 400 mg/16 mL y Bevacizumab 100 mg/4 mL, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel) seguido como agente único de mantenimiento, sean alternativas costo efectiva para la condición clínica de interés.

12. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al producto farmacéutico Bevacizumab 25 mg/mL Inyectable para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico recurrente a radioterapia, en combinación con quimioterapia (cisplatino/carboplatino y paclitaxel) y seguido como agente único de mantenimiento; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el producto farmacéutico a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no ser costo-efectivo.

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

SUMARIOS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Best Practice	"cervical cancer"	**01**
Dynamed	"cervical cancer"	**01**
UpToDate	"cervical cancer"	**01**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
NCCN	"cervical cancer"	**01**
European Society for Medical Oncology (ESMO)	"cervical cancer"	**01**

EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
IETSI-ESSALUD	"cervical cancer"	**01**
CTHA	"cervical cancer"	**01**
SMC	"cervical cancer"	**01**

ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "cervical cancer" OR "cervix cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "carcinoma of the uterine cervix" OR "carcinoma of the cervix" OR "metastatic cervical cancer" OR "advanced cervical cancer") AND ("Bevacizumab"[Mesh] OR "avastin" OR "topotecan") AND ("paclitaxel" OR "cisplatin") **Fecha de búsqueda: 22 Junio de 2022** Resultados: 153 Humanos: 136 *Filters applied:* *Meta-Analysis, Systematic Review:04* *Randomized Controlled Trial: 18*	**RS/MA (01)** Rosen (2021) **ECA (02)** Teware K (2014) Teware K (2017)