

## BEVACIZUMAB

En combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia)

Fecha xx/xx/xx

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

**Fármaco:** Bevacizumab

**Indicación clínica solicitada:** En combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

**Autores / Revisores:**

**Tipo de informe:**

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia

**Servicio:**

**Justificación de la solicitud:**

**Posicionamiento terapéutico sugerido:**

**Fecha recepción de la solicitud:** 11/10/2017

**Petición a título:** Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

#### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Bevacizumab

**Nombre comercial:** Avastin®

**Laboratorio:** Roche Registration Limited

**Grupo terapéutico:** agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC07

**Vía de administración:** intravenoso

**Tipo de dispensación:** hospitalario

**Información de registro:** centralizado EMEA

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción del problema de salud	
Definición (1)	Se origina en la unión pavimentoso-cilíndrica; puede incluir las células escamosas externas, las células glandulares internas o ambas. La lesión precursora es una displasia: neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o adenocarcinoma <i>in situ</i> , que posteriormente se puede tornar en cáncer invasivo. La extensión del tumor en el cuello uterino puede manifestarse, en último término, como una ulceración, un tumor exofítico o la infiltración extensa del tejido subyacente, incluso la vejiga o el recto.
Principales manifestaciones clínicas (1)	En estadio temprano es posible que no cause signos ni síntomas perceptibles. Los principales signos y síntomas suelen ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia vaginal.</li> <li>- Flujo vaginal inusual.</li> <li>- Dolor pélvico.</li> <li>- Dispareunia.</li> <li>- Hemorragia poscoital.</li> </ul>
Incidencia y prevalencia (3,4)	El cáncer de cérvix es el segundo tumor más comúnmente diagnosticado en mujeres y la tercera causa de muerte por cáncer en países menos desarrollados. Se estiman 527600 nuevos casos y 265700 muertes de acuerdo a los datos de Globalcan 2012. En Europa, son diagnosticados 58000 nuevos casos/año, y mueren unos 24000 pacientes/año.
Evolución / Pronóstico (3)	La supervivencia en las mujeres de Europa es aproximadamente a 5 años de un 62 % (datos 2000-2007). La supervivencia global disminuye con la edad: 81% para mujeres entre 15-44 años y 34% para pacientes con una edad $\geq 75$ años. La principal causa es la infección por papilomavirus persistente en un 99% de los casos, particularmente los subtipos oncogénicos HPV 16 y 18.
Grados de gravedad / Estadiaje (3)	La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) clasifica el estadiaje del cáncer de cérvix basándose en el examen clínico incluyendo el tamaño del tumor (estadio IA, B), afectación vaginal o parametrial (estadio IIA-IIIB), extensión a vejiga o recto (estadio IVA), y metástasis a distancia (estadio IVB). La enfermedad avanzada se caracteriza normalmente por grandes tumores pélvicos centrales que son necróticos y que a menudo son la causa de sangrado significativo y de la afectación de los órganos pélvicos adyacentes (vagina, vejiga, recto, uréteres).

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (2,3)**

El tratamiento viene determinado por el estadio FIGO (Figura 1, ESMO 2017), de manera que en los estadios iniciales del cáncer de cérvix (FIGO IA-IB / II) consiste en cirugía o radioterapia, mientras que en la enfermedad avanzada (IIB-IV) el tratamiento de elección se basa en la quimiorradioterapia basada en platino. Hasta un 50% de pacientes con enfermedad avanzada tendrán una o más recaídas, que generalmente son consideradas incurables, sobre todo si hay metástasis distantes.

La quimiorradioterapia se podría considerar en la enfermedad metastásica o recurrente en las pacientes que no hayan sido tratadas previamente con radioterapia o que la recurrencia esté fuera del campo previamente irradiado.

Sin embargo, el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de cérvix metastásico, recurrente inoperable o persistente donde la quimiorradioterapia no está indicada, el tratamiento de elección es la quimioterapia en monoterapia o en combinación. En pacientes con metástasis distantes (estadio IVB), la quimioterapia es esencialmente paliativa, y aunque el esquema óptimo no ha sido definido, la terapia basada en una combinación con platino se considera el estándar de tratamiento. El carboplatino o esquemas sin platino (e.g. paclitaxel o topotecán) son opciones de tratamiento para pacientes que no pueden tolerar el cisplatino. El agente citotóxico considerado más efectivo en monoterapia es el cisplatino.

En algunas pacientes sólo se puede considerar el tratamiento de apoyo con el objetivo de paliar los síntomas, mejorar la supervivencia global y / o la calidad de vida.

La neovascularización tumoral está asociada con un curso agresivo del cáncer de cérvix. La EMA aprobó la indicación del agente antiangiogénico bevacizumab en combinación con cisplatino + paclitaxel o topotecán + paclitaxel en el tratamiento del cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

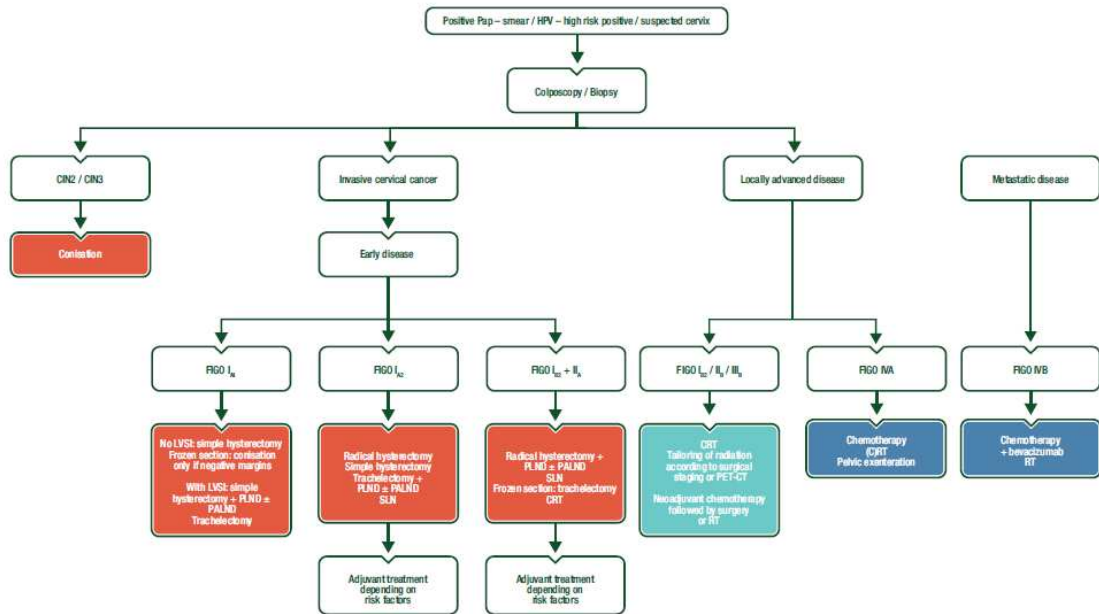


Figure 1. Treatment algorithm for cervical cancer.

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CRT, chemoradiotherapy; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HPV, human papillomavirus; LVS, lymphovascular space invasion; PALND, para-aortic lymph node dissection; Pap, Papanicolaou; PET-CT, positron emission tomography/computed tomography; PLND, pelvic lymph node dissection; RT, radiotherapy; SLN, sentinel lymph node.

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

<b>Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares</b>						
<b>Nombre</b>	<b>CDDP+PTX+B</b>	<b>T+PTX+B</b>	<b>CDDP+PTX</b>	<b>CDDP+T</b>	<b>CBDCA+PTX</b>	<b>CDDP</b>
<b>Presentación</b>	Cisplatino 1mg/mL EFG + Paclitaxel 6 mg/mL EFG + Avastin 25 mg/mL	Topotecan 1mg/mL EFG + Paclitaxel 6 mg/ml EFG +Avastin 25 mg/ml	Cisplatino 1mg/mL EFG + Paclitaxel 6 mg/mL EFG	Cisplatino 1mg/mL EFG + Topotecan 1mg/mL EFG	Carboplatino 10 mg/ml EFG + Paclitaxel 6 mg/ml EFG	Cisplatino 1mg/mL EFG
<b>Posología</b>	CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> PTX 175 mg/m <sup>2</sup> B 15 mg/kg  c/21 días	PTX 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 T 0,75 mg/m <sup>2</sup> días 1-3 B 15 mg/kg día 1  c/21 días	CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> PTX 175 mg/m <sup>2</sup>  c/21 días	CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 T 0,75 mg/m <sup>2</sup> días 1-3  c/21 días	CBDCA AUC 5 PTX 175 mg/m <sup>2</sup>  c/21 días	50 mg/m <sup>2</sup>  c/21 días
<b>Indicación aprobada en FT</b>	<b>Cisplatino:</b> tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia <b>Paclitaxel:</b> no aprobada <b>Bevacizumab:</b> en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan 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	<b>Topotecan:</b> en combinación con cisplatino está indicado para pacientes con carcinoma de cuello del útero recidivante después de la radioterapia y para pacientes con enfermedad en estadio IVB <b>Paclitaxel:</b> no aprobada <b>Bevacizumab:</b> en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan 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	<b>Cisplatino:</b> tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia <b>Paclitaxel:</b> no aprobada	<b>Cisplatino:</b> tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia <b>Topotecan:</b> en combinación con cisplatino está indicado para pacientes con carcinoma de cuello del útero recidivante después de la radioterapia y para pacientes con enfermedad en estadio IVB	<b>Carboplatino:</b> no aprobada <b>Paclitaxel:</b> no aprobada	<b>Cisplatino:</b> tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia
<b>Efectos adversos</b>	Hipertensión, fatiga, diarrea, dolor abdominal, perforación gastrointestinal, náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, hemorragias,	Mielosupresión, hipersensibilidad, hipertensión, retraso en la curación de heridas, alopecia, proteinuria, neuropatía, perforación gastrointestinal,	Hipersensibilidad, neuropatía, artralgia, ototoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión, náuseas, vómitos	Mielosupresión, toxicidad digestiva, alopecia, ototoxicidad, nefrotoxicidad	Hipersensibilidad, neuropatía, mielosupresión, artralgia, náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, toxicidad dermatológica	Ototoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión, toxicidad digestiva

	hipersensibilidad, neuropatía, mielosupresión, retraso en la curación de heridas, proteinuria, tromboembolismo.	artralgia, hemorragias, tromboembolismo				
Utilización de recursos	Requiere de hospital de día.	Requiere de hospital de día.	Requiere de hospital de día.	Requiere de hospital de día.	Requiere de hospital de día.	Requiere de hospital de día.
Conveniencia						
Otras características diferenciales	Coste más elevado	Coste más elevado	Coste bajo	Coste bajo	Coste bajo	Coste bajo

Abreviaturas: CBDCA: carboplatino; CDDP: cisplatino; B: bevacizumab; PTX: paclitaxel; T: topotecán

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.****4.1 Mecanismo de acción. (5)**

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.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**AEMPS (5) y EMA (6)** (26/02/2015): En combinación con paclitaxel y cisplatino o, como alternativa, con paclitaxel y topotecà en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

**FDA (7)** (14/08/2014): En combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecà en el cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración (5).**

- **Posología:** La dosis recomendada de bevacizumab es de 15 mg / kg administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- **Forma de preparación:** se ha de extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 mg/mL de cloruro sódico (0,9%) hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 a 16,5 mg/mL. En la mayoría de casos, la cantidad necesaria se puede diluir hasta un volumen total de 100 ml.

- **Forma de administración:** la dosis inicial debe perfundir en 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda se puede administrar en 60 minutos. Si se tolera bien en 60 minutos, las siguientes se pueden administrar en 30 minutos.

**4.4 Utilización en poblaciones especiales (5).**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes, insuficiencia renal y hepática. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

**4.5 Farmacocinética (5).**

- **Distribución.** El valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73 l (mujeres) y 3,28 l (hombres), dentro del intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Administrado junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 l (mujeres) y 2,35 l (hombres).

- **Metabolismo.** El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a 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 0,188 l/día (mujeres) y 0,220 l/día (hombres). Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento un 17% más alto que las mujeres. La semivida de eliminación es de 18 días (mujeres) y 20 días (hombres). El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con alta carga tumoral.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe de evaluación EPAR de la EMA (6).

Se dispone del estudio pivotal:

- **Estudio GOG-0240/ ML01230/ NCT00803062:** A Randomized Phase III Trial of Cisplatin Plus Paclitaxel With and Without NCI-Supplied Bevacizumab (NSC #704865) Versus the Non-platinum Doublet, Topotecan Plus Paclitaxel, With and Without NCI-Supplied Bevacizumab, in Stage IVB, Recurrent or Persistent Carcinoma of the Cervix. (8,9)

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables empleadas en los ensayos clínicos			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Supervivencia Global (SG)	Tiempo transcurrido desde inicio del tratamiento hasta que se produce la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de Respuestas Objetivas (TRO)	Porcentaje de pacientes que tenían una respuesta objetiva. Una respuesta objetiva era definida como respuesta completa (RC) o parcial (RP) determinada en dos evaluaciones consecutivas del investigador (separadas por $\geq 4$ semanas en pacientes con enfermedad medible al momento basal). Los pacientes sin evaluaciones post-basales se consideraban no respondedores. La evaluación de la TRO se basaba en la evaluación del investigador utilizando los criterios Gynaecology Oncology Group (GOG) RECIST v1.0. No había revisión central ciega.	Intermedia
Variable secundaria	Calidad de vida	Se utilizaron tres instrumentos validados y sensibles para valorar la calidad de vida:  -Cuestionario Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - Cervix (FACT-Cx-TOI) para evaluar el bienestar físico y	Intermedia



		funcional (en una escala de 0 a 4, con las puntuaciones más elevadas indicando peor bienestar). -Neurotoxicity subscale short form (FACT / GOG-NTX) para medir la neurotoxicidad resultante del esquema cisplatino-paclitaxel (en una escala de 0 a 4, con las puntuaciones más elevadas indicando aumento de la neurotoxicidad).  -Brief Pain Inventory (BPI) para medir el dolor (en una escala de 0 a 10, con las puntuaciones más elevadas indicando dolor más grave). Las medidas se hacían en el momento basal, antes del ciclo 2 y 5, y 6 y 9 meses después del ciclo 1.	
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable principal	Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Intermedia

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. Estudio GOG-0240. Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015; 16: 301-11 (9)**

<p>- Nº de pacientes: 452</p> <p>- <b>Diseño:</b> fase 3, aleatorizado (1: 1: 1: 1), abierto, multicéntrico (EEUU y España; 164 centros), factorial 2x2</p> <p>- <b>Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1 (n = 114): cisplatino + paclitaxel: Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 h día 1, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 2; cada 3 semanas Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 2; cada 3 semanas Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 1; cada 3 semanas</li> <li>Grupo 2 (n = 115): cisplatino + paclitaxel + bevacizumab: Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 h día 1, cisplatino 50 mg / m<sup>2</sup> día 2, bevacizumab 15 mg/kg día 2; cada 3 semanas Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 2, bevacizumab 15 mg/kg día 2; cada 3 semanas Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 1, bevacizumab 15 mg/kg día 1; cada 3 semanas</li> <li>Grupo 3 (n = 111): topotecán + paclitaxel: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, topotecán 0,75 mg/m<sup>2</sup> en 30 min. días 1-3; cada 3 semanas</li> <li>Grupo 4 (n = 112): topotecán + paclitaxel + bevacizumab: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h día 1, topotecán 0,75 mg/m<sup>2</sup> en 30 min. días 1-3, bevacizumab 15 mg/kg día 1; cada 3 semanas</li> </ul> <p>El tratamiento se administraba hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o respuesta completa. En caso de respuesta completa la paciente podía recibir 2-3 ciclos de tratamiento adicionales según criterio del investigador.</p> <p>- <b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres ≥ 18 años.</li> <li>Adenocarcinoma o carcinoma de cérvix primario persistente, recurrente o de estadio IVB, no susceptible de tratamiento curativo con cirugía y / o radioterapia.</li> <li>Enfermedad medible.</li> <li>Función hematológica, renal, hepática adecuada. Parámetros de coagulación adecuados y ratio proteínas-creatinina en orina &lt;1.</li> <li>Estado funcional GOG 0-1.</li> <li>Pacientes recuperados de una cirugía, tratamiento con radioterapia o quimioterapia. Al menos 6 semanas desde la última administración de quimiorradioterapia y 3 semanas de la última administración de radioterapia sola. Al menos 6 semanas desde una cirugía mayor.</li> <li>No infección, ni necesidad de tratamiento antibiótico.</li> </ul> <p>- <b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hidronefrosis bilateral que no se puede aliviar con stent ureteral o drenaje percutáneo.</li> <li>Tratamiento previo con quimioterapia excepto si se ha utilizado concomitantemente con radioterapia. Las pacientes que hubieran recibido tratamiento con paclitaxel y / o topotecán concurrentes con radioterapia.</li> <li>Metástasis craneoespinales.</li> <li>Heridas, úlceras o fracturas óseas graves no curadas.</li> <li>Enfermedad sistema nervioso central o antecedentes de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o hemorragia subaracnoidea en los 6 meses anteriores.</li> </ul>
---

- Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.
  - Enfermedad vascular periférica significativa.
  - Tratamiento previo con un fármaco anti-VEGF.
  - Embarazo o lactancia.
- **Pérdidas:** aproximadamente 15% de cada grupo. Grupo1: 15; grupo 2:17; grupo 3: 16; grupo 4:14.
- **Tipo de análisis:** ITT
- **Tamaño muestral:** El estudio fue diseñado para detectar una reducción del 30% en la muerte asociada con cualquiera de los tratamientos, que corresponde a una HR de 0,7. Para detectar una diferencia de este tipo con una potencia del 90%, se requería que se observaran menos 346 muertos en los dos niveles para el factor que se estaba probando. El reclutamiento de pacientes planeado fue de hasta 450 pacientes.  
Se llevaron a cabo dos cortes para el análisis de los datos, uno en febrero de 2012 y el otro en diciembre de 2012.

**Resultados: datos de EPAR: análisis final 12 diciembre 2012; 20.8 meses de seguimiento)**

Variable evaluada en el estudio	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia+bevacizumab (n=227)	Diferencia de medianas o porcentaje	HR (IC 95%)	p
<b>Resultado principal</b>					
- Supervivencia Global (mediana, meses)	12,9 (10,9-15)	16,8 (14,1-19)	3.9	0,74 (0,58-0,94)	<0.05
- Muertes	147 (65,3%)	141 (62,1%)			<0.05
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
- Supervivencia libre de progresión (mediana, meses)	6 (5,2-6,9)	8,3 (7,1-9,7)	2.3	0,66 (0,54-0,81)	<0.05
- Mejor tasa de respuesta global: respondedores	76 (33,8%) (27,6-40,4)	103 (45,4%) (38,8-52,1)	11.6% (2.4-20.8)		<0.05
- Respuesta completa	9 (4%)	19 (8,4%)	4.4%		
- Respuesta parcial	67 (29,8%)	84 (37%)	7.2%		

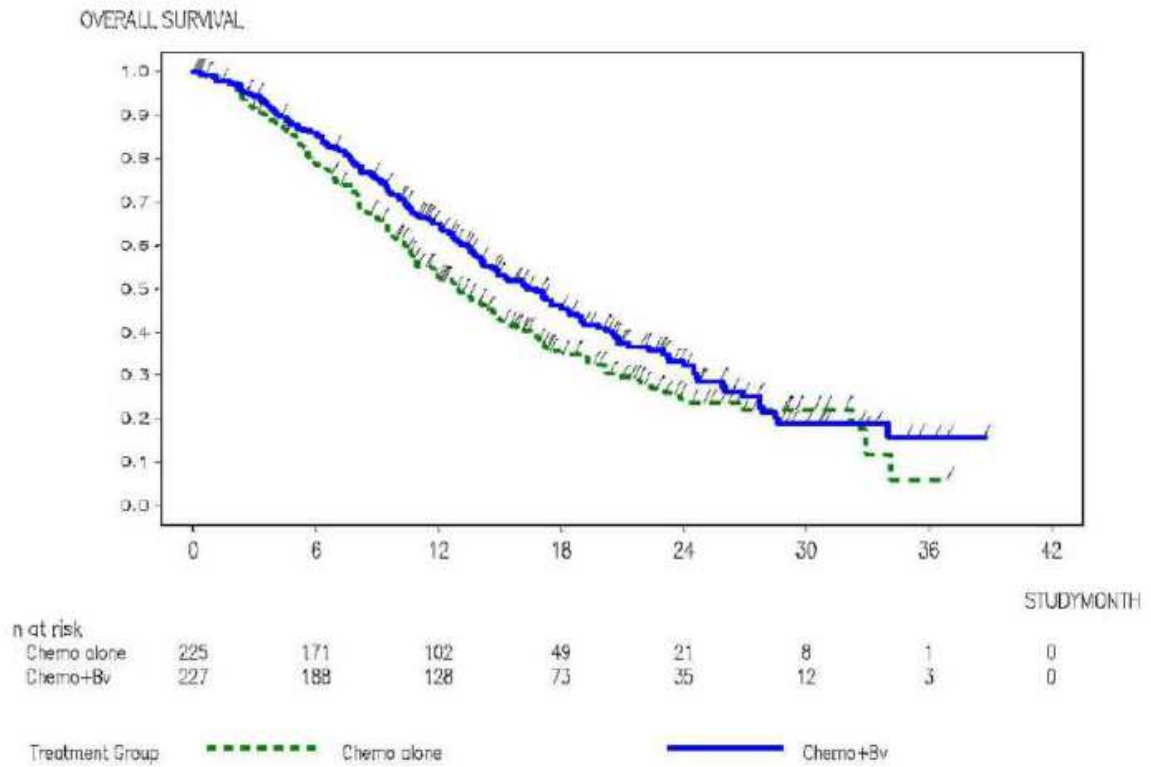
**Resultados según la quimioterapia**

Variable evaluada en el estudio	CDDP+PTX+B (n=229)	T+PTX+B (n=223)	Diferencia de medianas o porcentaje	HR (IC 95%)	p
<b>Resultado principal</b>					
- Supervivencia Global (mediana, meses)	15,5 (13,6-19,2)	13,3 (11,8-16,2)	2.2	1,15 (0,91-1,46)	0,2326
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
- Supervivencia libre de progresión (mediana, meses)	7,9 (6,6-8,8)	5,8 (5,2-7,1)	2.1	1,26 (1,02-1,54)	<0.05
- Mejor tasa de respuesta global: respondedores	103 (45%) (38,4-51,7)	76 (34,1%) (27,9-40,7)	-10,9 (-20,1,-1,7)		<0.05

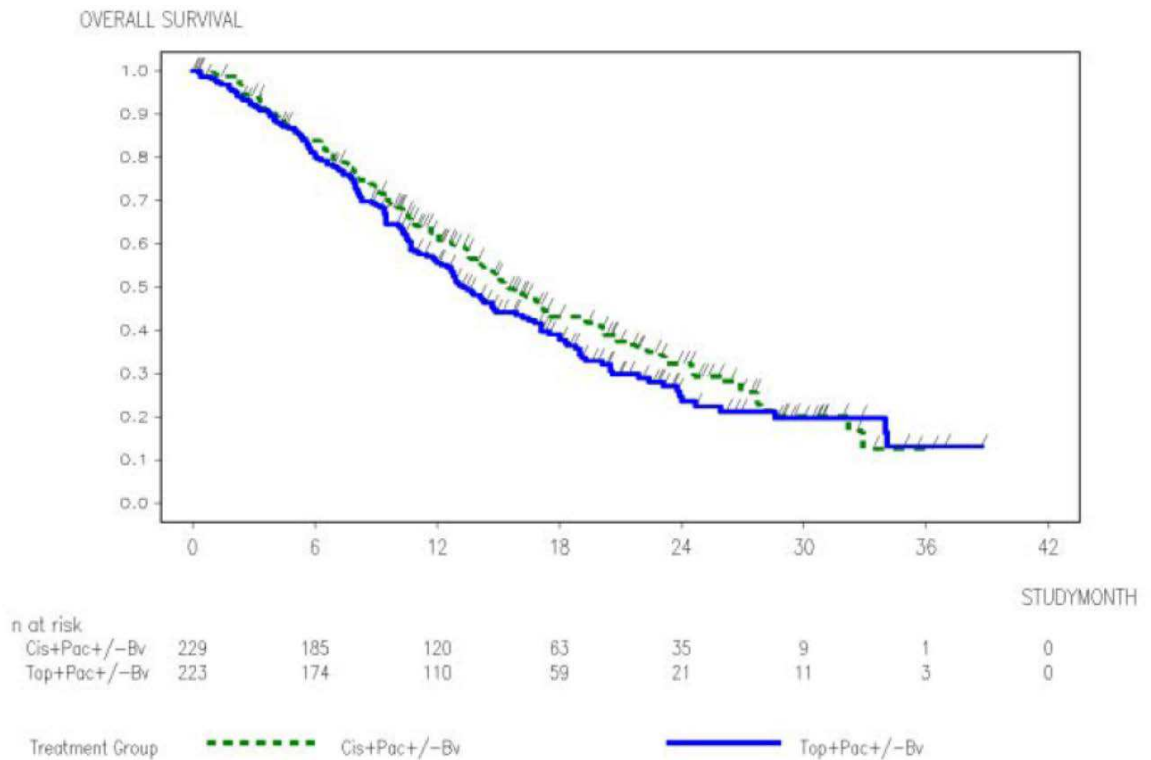
**Análisis según el tratamiento de estudio**

Tratamientos comparados	Otros fármacos	Mediana SG (meses) HR (ic95%); p	Mediana SLP (meses) HR (IC95%); p
Bevacizumab vs. No bevacizumab	CDDP + PTX	17,5 vs. 14,3 0,72 (0,51-1,02); 0,0609	9,1 vs. 6,9 0,57 (0,42-0,78); 0,0003
	T + PTX	14,9 vs. 11,9 0,76 (0,55-1,06); 0,1061	7,4 vs. 4,9 0,71 (0,53-0,95); 0,0226
T + PTX Vs CDDP + PTX	Bevacizumab	14,9 vs. 17,5 1,15 (0,82-1,61); 0,4146	7,4 vs. 9,1 1,34 (1-1,79); 0,0513
	No bevacizumab	11,9 vs. 14,3 1,13 (0,81-1,57); 0,4825	4,9 vs. 6,9 1,20 (0,90-1,60); 0,2135

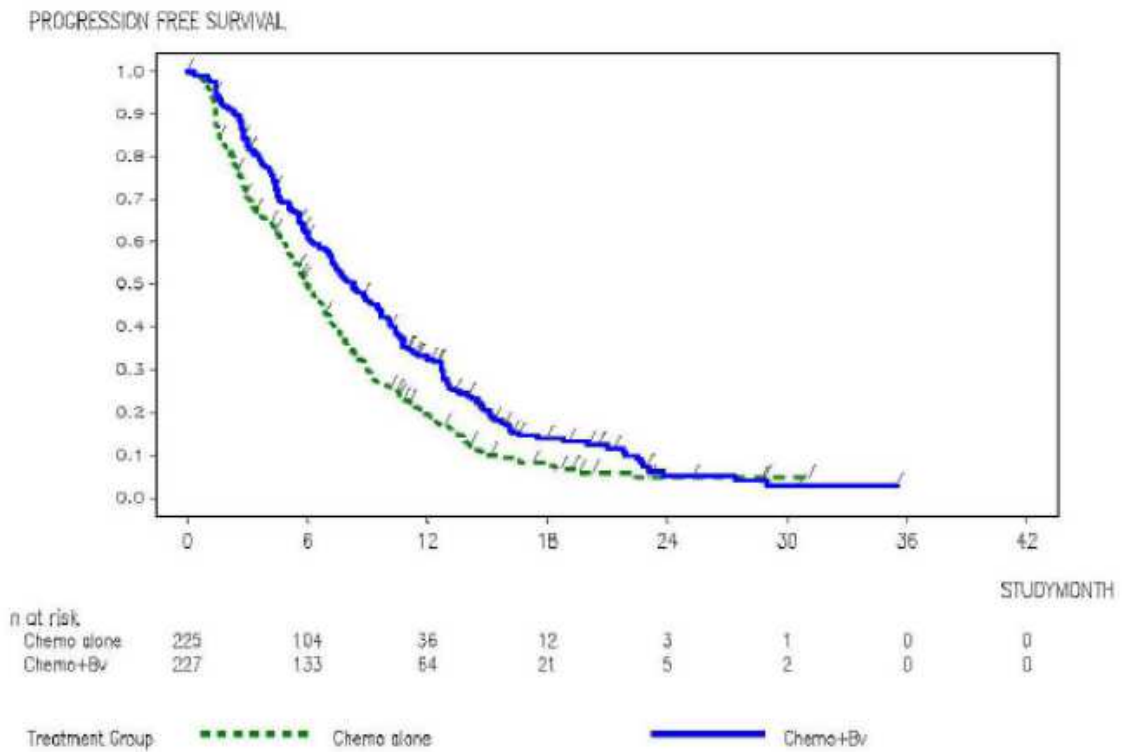
**Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier con tratamiento de bevacizumab:**



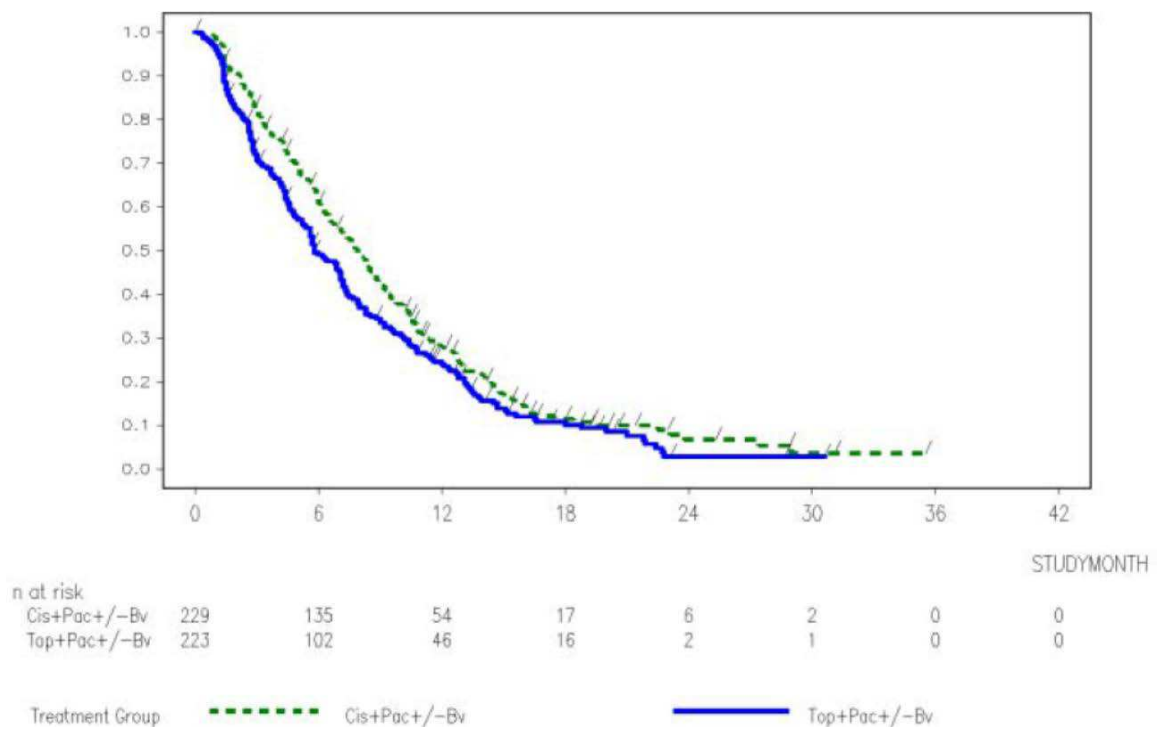
**Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier de bevacizumab en función del tipo de quimioterapia:**



**Curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier con tratamiento de bevacizumab:**



**Curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier de bevacizumab en función del tipo de quimioterapia:**

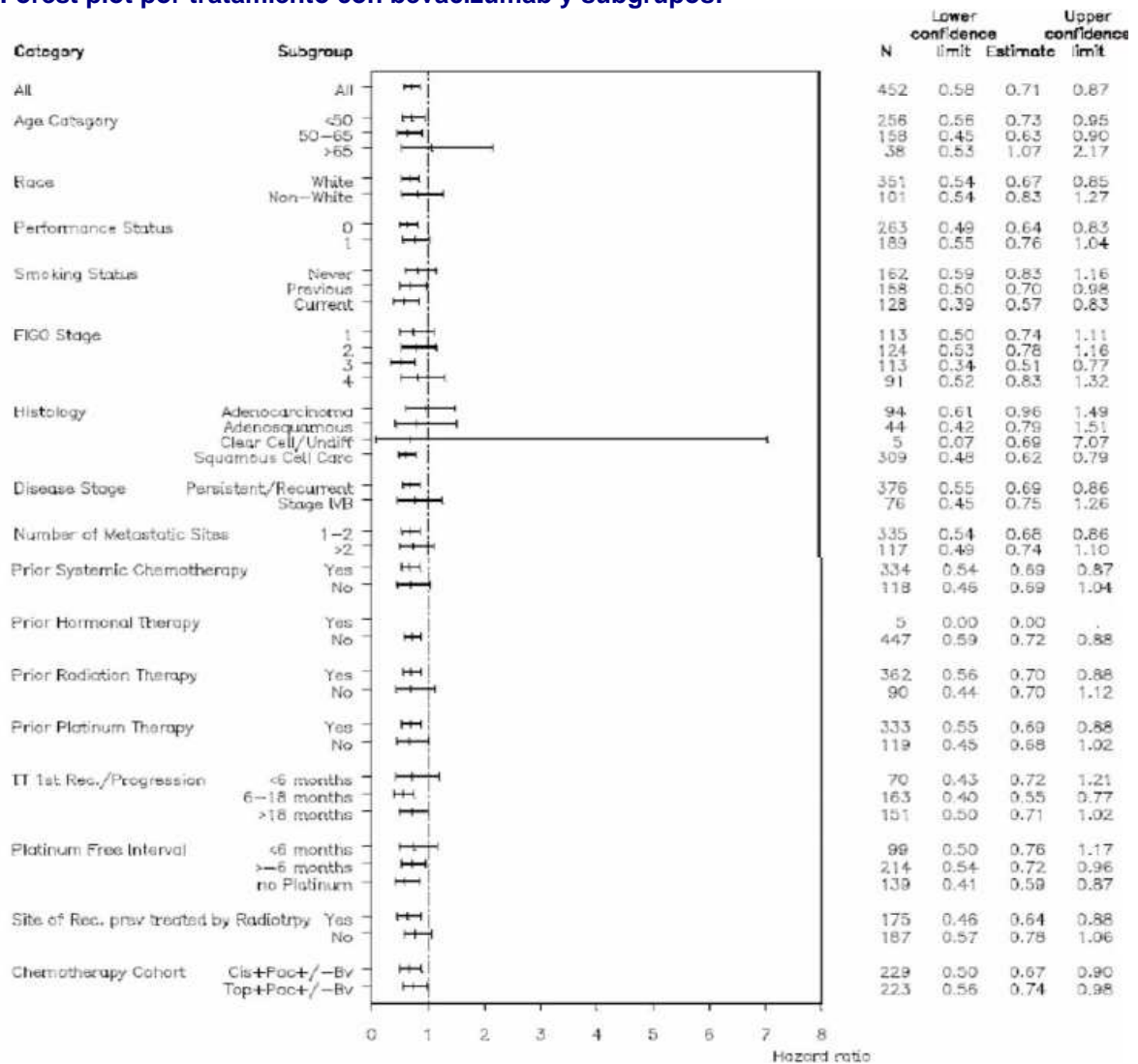


Posteriormente, se realizó un análisis de datos que no estaba planteado (corte de datos 07 de marzo 2014) donde se obtuvo una mediana de SG de 16,8 meses en el grupo de quimioterapia + bevacizumab vs. 13,3 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,76; IC95%: 0,62 hasta 0,94; p = 0,0126). En el subgrupo de cisplatino + paclitaxel la mediana de SG fue de 17,5 meses y 15 meses con y sin bevacizumab (HR 0,75; IC95%: 0,55 a 1,01; p = 0,0584).

En cuanto a las características basales de las pacientes incluidas en el ensayo GOG-0240 cabe destacar que estaban bien equilibradas entre los grupos. La edad media era de 46 años en el grupo de quimioterapia y de 48 años en el grupo de quimioterapia + bevacizumab. Había pocas pacientes > 65 años (8,4%). La mayoría de pacientes tenían histología de carcinoma de células escamosas (68%), enfermedad persistente / recurrente (83%), 1-2 localizaciones metastásicas (74%), afectación de los ganglios linfáticos (53%) y más de 6 meses de intervalo libre de platino (47%). Un 58% de pacientes presentaban un estado funcional GOG de 0.

En cuanto a la mediana de ciclos recibidos de quimioterapia con o sin bevacizumab: las pacientes del grupo de quimioterapia sola recibieron una mediana de 6 ciclos (rango, 0-30), mientras que en el grupo de quimioterapia + bevacizumab recibieron una mediana de 7 ciclos (rango, 0-36).

**Forest plot por tratamiento con bevacizumab y subgrupos:**



**Calidad de vida:**

De las 452 pacientes reclutadas, 390 completaron la evaluación basal y al menos otra evaluación de calidad de vida. Estas pacientes fueron evaluables para la variable de calidad de vida. La cumplimentación de los resultados reportados por las pacientes disminuyó de 426 (94%) de 452 en el momento basal a 193 (63%) de 307 (9 meses post-ciclo 1), pero las tasas de relleno no difirieron significativamente entre los regímenes de tratamiento ( $p = 0,78$ ).

Las puntuaciones basales de FACT-Cx-TOI no difirieron significativamente entre las pacientes que habían recibido bevacizumab respecto aquellas que no lo habían recibido ( $p = 0,27$ ). Las pacientes que recibieron quimioterapia + bevacizumab reportaron puntuaciones de FACT-Cx TOI que eran una media de 1,2 puntos inferiores (IC 98,75%: -4,1 a 1,7;  $p = 0,30$ ) comparado con las pacientes que habían recibido quimioterapia sola.

El porcentaje de pacientes que reportaban síntomas de neurotoxicidad aumentó con el tiempo en ambos grupos. Las pacientes que recibían bevacizumab eran menos propensas a reportar síntomas neurotóxicos que las que no lo recibían (OR 0,58 [IC98,75%: 0,17 a 0,98];  $p = 0,01$ ); sin embargo, la puntuación del FACT/GOG-NTX cuando la neurotoxicidad estaba presente, no difería significativamente (diferencia 0,23 [IC98,75%: -1,19-1,64];  $p = 0,69$ ). En los pacientes tratados con cisplatino + paclitaxel, la incorporación de bevacizumab no se asoció ni a la probabilidad de presentar síntomas neurotóxicos (OR 0,59 [IC98,75%: 0,1 a 1,09];  $p = 0,11$ ) ni con la puntuación de la subescala FACT/GOG-NTX (diferencia 0,15 [IC95%: -1,54-1,84];  $p = 0,86$ ). El grupo de pacientes tratados con topotecán + paclitaxel + bevacizumab tuvo menos probabilidad de sufrir síntomas neurotóxicos (OR 0,51 [IC95%: 0,11 a 0,91];  $p = 0,02$ ) que las que recibieron quimioterapia sola, pero las puntuaciones del FACT/GOG-NTX no difirieron entre los grupos (diferencia 0,17 [IC95%: -1,31-1,65];  $p = 0,72$ ).

Respecto a la escala BPI, bevacizumab no se asoció con la posibilidad de tener dolor con cualquiera de las dos quimioterapias acompañantes. Las pacientes que experimentaban dolor mostraron un grado de gravedad similar y bevacizumab no se asoció con una puntuación reportada en el BPI ni con cisplatino + paclitaxel ni con topotecán + paclitaxel.

Se concluye que las mejoras en SG y SLP atribuidas a la incorporación de bevacizumab a la quimioterapia no iban acompañadas de un deterioro significativo de la calidad de vida relacionada con la salud.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados****A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

El estudio GOG-0240 es un ensayo clínico fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se incluyeron pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o en estadio IVB.

El diseño del estudio se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de dos combinaciones de quimioterapia (cisplatino + paclitaxel y topotecán + paclitaxel) (aún no comparadas directamente) y el efecto potencial de añadir el anticuerpo monoclonal bevacizumab a ambas combinaciones.

El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar. Dicha variable fue la supervivencia global (SG), que se considera adecuada al ser una variable robusta. A menudo las pacientes con cáncer de cérvix avanzado no tienen una respuesta sostenida a la quimioterapia y no pueden recibir múltiples líneas de quimioterapia debido a los efectos secundarios. Por este motivo, se consideró factible valorar la SG.

El estudio era abierto y las variables secundarias (supervivencia libre de progresión (SLP), y tasa de respuesta global (TRO)) sólo fueron evaluadas por el investigador utilizando los criterios GOG RECIST v1.0, lo que podría introducir un sesgo.



En el informe EPAR se comenta que se seleccionó cisplatino + paclitaxel y topotecán + paclitaxel como combinaciones de quimioterapia acompañante por las altas tasas de respuesta y larga duración de la remisión en enfermedad avanzada observadas en estudios previos con estas combinaciones. Las dosis de quimioterapia utilizadas se basan en las de los estudios publicados y las indicaciones aprobadas en ficha técnica. A los grupos de quimioterapia sola, las pacientes tenían dos opciones de posología para paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> en 24 h o 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h) que se escogía según el criterio del investigador. Ambas posologías son consideradas equivalentes de acuerdo con un metaanálisis realizado por Cochrane Gynaecological Cancer Group, a excepción de que la infusión de 24 horas podría presentar más efectos adversos y toxicidad.

El uso de topotecán + paclitaxel como brazo control se decidió en base a los datos previos que mostraban sinergia entre topotecán y los agentes que actúan a nivel de los microtúbulos y los datos de un ensayo de fase 2 de Tiersten et al. (10) en que el esquema de tratamiento era activo en pacientes que habían recibido previamente radioterapia.

Los resultados de eficacia se presentaron por un lado según el uso de bevacizumab o no independientemente del esquema de quimioterapia y por otro comparando las diferentes quimioterapias con independencia del uso de bevacizumab o no en combinación.

El estudio alcanzó su objetivo principal, al demostrar que la adición de bevacizumab a la quimioterapia se asociaba con un aumento de la SG, la SLP y TRO en comparación con la quimioterapia sola.

El análisis principal mostró una HR = 0,74 (IC95%: 0,58 a 0,94; p = 0,0132), con una diferencia de 3,9 meses en la mediana de SG a favor de bevacizumab + quimioterapia. Esta mejora es mayor que la obtenida en el análisis de SG según la quimioterapia acompañante, que indicó que añadir bevacizumab en cualquiera de los regímenes no llevaba a un incremento estadísticamente significativo de SG. Sin embargo, hay que destacar que el estudio no tenía suficiente potencia para el análisis de estos subgrupos.

En el subgrupo de cisplatino + paclitaxel, la adición de bevacizumab aumentó la mediana de SG en 3,2 meses sin ser estadísticamente significativa. El brazo de topotecán + paclitaxel tuvo resultados inferiores en comparación con el brazo de cisplatino + paclitaxel. Aunque el beneficio en supervivencia con cisplatino + paclitaxel + bevacizumab fue numéricamente mayor que con topotecán + paclitaxel + bevacizumab, el número de respondedores fue similar y la EMA concluyó que la combinación de topotecán + paclitaxel + bevacizumab es una alternativa valiosa para pacientes que no pueden ser tratados con cisplatino.

En el EPAR se comenta que el echo de que la adición de bevacizumab resulte en un aumento inferior de la mediana de SG en el análisis por grupo de tratamiento en comparación con el análisis agrupado (3,2 y 3 meses en el análisis según grupo de quimioterapia vs 3,9 meses en el análisis agrupado), estaría producido principalmente por la inferior mediana de SG obtenida con el régimen basado en topotecán. Según la EMA, este hallazgo podría generar dudas sobre la validez de los resultados del análisis agrupado, sin embargo considera que queda justificada cuando se tiene en cuenta la totalidad de la evidencia. Además, las HR en los brazos de quimioterapia individuales estaban en línea con la estimación general.

Por otra parte, en comparación con cisplatino + paclitaxel (con o sin bevacizumab), topotecán + paclitaxel se asoció con un riesgo significativamente mayor de progresión.

En general, el beneficio del tratamiento con bevacizumab en los diferentes subgrupos estudiados fue consistente con el de la población global. Los pacientes con carcinoma de células escamosas presentaban mejor eficacia que los de adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso. Sin embargo, era un subgrupo exploratorio con un número pequeño de pacientes. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos esquemas de quimioterapia en el subgrupo de pacientes con exposición previa a platino y en el subgrupo sin exposición previa al platino.

Se evaluó la calidad de vida. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el FACT-Cx TOI, FACT/GOG-NTX y el BPI, lo que indicaba que no había un deterioro de la calidad de vida con la adición de bevacizumab.

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

## 5.2.b.2 Tabla 3

## CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Se utilizan combinaciones de quimioterapia con altas tasas de respuesta y larga duración de la remisión de la enfermedad.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La diferencia de mediana de SG a favor de bevacizumab + quimioterapia ha sido de 3.9 meses con HR = 0,74 (IC95%: 0,58 a 0,94; p = 0,0132), mediana considerada clínicamente relevante por la EMA.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se utilizó la SG como variable de eficacia primaria, siendo considerada una variable robusta.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son adecuados si bien en la práctica clínica habitual no todos los pacientes tienen un ECOG 0-1
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	El estudio era abierto y las variables secundarias (supervivencia libre de progresión (SLP), y tasa de respuesta global (TRO)) sólo fueron evaluadas por el investigador utilizando los criterios GOG RECIST v1.0, lo que podría introducir un sesgo

## C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En la población de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o de estadio IVB, que está asociada a un peor pronóstico, la diferencia observada en términos de SG en el brazo quimioterapia + bevacizumab es considerada por la EMA como clínicamente relevante .

En el brazo de quimioterapia + bevacizumab no se vieron efectos negativos en cuanto a la calidad de vida, que es un aspecto importante en un estadio avanzado de la enfermedad en que actualmente las opciones de tratamiento son paliativos.

## C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

## C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Actualmente, no se disponen de estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No se dispone de revisiones ni comparaciones indirectas publicados hasta la fecha.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias



**5.4.1 Guías de Práctica clínica****GUÍA SEOM (3):**

Indica que bevacizumab en combinación con quimioterapia debería considerarse como el nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de cérvix recurrente y / o metastásico (nivel de evidencia Ib; grado de recomendación A).

**GUÍA ESMO (2):**

Indica que paclitaxel y cisplatino combinado con bevacizumab es considerado el esquema de elección en cáncer de cérvix metastásico o recurrente basado en el balance entre eficacia y el perfil de toxicidad (nivel de recomendación IA).

**GUÍA NCCN (11):**

En su versión 1.2018 considera las siguientes opciones de tratamiento en primera línea del cáncer de cérvix recurrente o metastásico según sea combinado o en monoterapia:

**SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR CERVICAL CANCER†  
(Strongly consider clinical trial)****Chemoradiation (preferred regimens)**

- Cisplatin
- Cisplatin/fluorouracil

**Recurrent or Metastatic Disease****First-line combination therapy††,\***

- Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>1</sup> (category 1)
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)<sup>2,3</sup>
- Topotecan/paclitaxel/bevacizumab<sup>1</sup> (category 1)
- Carboplatin/paclitaxel<sup>4,5</sup> (Category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy)
- Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab
- Cisplatin/topotecan<sup>6</sup>
- Topotecan/paclitaxel<sup>1</sup>
- Cisplatin/gemcitabine (category 3)<sup>7</sup>

**Possible first-line single-agent therapy\***

- Cisplatin (preferred as a single agent)<sup>3</sup>
- Carboplatin<sup>8</sup>
- Paclitaxel<sup>9,10</sup>

**Second-line therapy\*\***

- (All agents listed here are category 2B)
- Bevacizumab
  - Albumin-bound paclitaxel
  - Docetaxel
  - 5-FU (5-fluorouracil)
  - Gemcitabine
  - Ifosfamide
  - Irinotecan
  - Mitomycin
  - Pemetrexed
  - Topotecan
  - Vinorelbine
  - Pembrolizumab (for MSI-H/dMMR tumors)

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes****NICE:**

No se ha realizado evaluación.

**SMC (Scottish Medicines Consortium (2016) (12):**

El SMC ha aceptado bevacizumab en cáncer de cérvix como uso restringido en el ámbito de la NHS Scotland. Sólo se ha aceptado la combinación de bevacizumab con cisplatino y paclitaxel.

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.****6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Se dispone del informe de evaluación EPAR de la EMA (6).

Se dispone del estudio pivotal:

- **Estudio GOG-0240/ ML01230/ NCT00803062:** A Randomized Phase III Trial of Cisplatin Plus Paclitaxel With and Without NCI-Supplied Bevacizumab (NSC #704865) Versus the Non-platinum Doublet, Topotecan Plus Paclitaxel, With and Without NCI-Supplied Bevacizumab, in Stage IVB, Recurrent or Persistent Carcinoma of the Cervix. (8,9)

**6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos**

En la tabla siguiente se detallan los efectos adversos (EA) más frecuentes descritos en el estudio pivotal:

<b>Referencia: Estudio GOG-0240. Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015; 16: 301-11 (9)</b>				
<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Quimioterapia (n=219)</b>	<b>Quimioterapia + bevacizumab (n=220)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Gastrointestinales, excluyendo fístulas (grado ≥2)	96 (44%)	114 (52%)	1,38 (0,93-2,04)	0,10
Fístula (grado ≥3):	1 (<1%)	13 (6%)	13,69 (2,01-584)	0,02
-Gastrointestinal	0	7 (3%)	NA (1,90-∞)	0,02
-Genitourinaria	1 (<1%)	6 (3%)	6,11 (0,73-282)	0,12
Hipertensión (grado ≥2)	4 (2%)	54 (25%)	17,50 (6,23-67,5)	<0,001
Proteinuria (grado ≥3)	0	4 (2%)	NA (0,90-∞)	0,12
Dolor (grado ≥2)	62 (28%)	71 (32%)	1,21 (0,79-1,85)	0,41
Neutropenia (grado ≥4)	57 (26%)	78 (35%)	1,56 (1,02-2,40)	0,04
Neutropenia febril (grado ≥3)	12 (5%)	12 (5%)	1 (0,40-2,48)	1
Tromboembolismo (grado ≥3)	3 (1%)	18 (8%)	6,42 (1,83-34,4)	0,001
Hemorragia del SNC (grado ≥3)	0	0	NA	
Hemorragia gastrointestinal (grado ≥3)	1 (<1%)	4 (2%)	4,04 (0,39-200)	0,37

Hemorragia genitourinaria (grado $\geq 3$ )	1 (<1%)	6 (3%)	6,11 (0,73-282)	0,12
NA: no aplicable				

Las reacciones adversas de bevacizumab más graves que han ido apareciendo en los diferentes estudios clínicos han sido perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar / hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y tromboembolismo arterial, si bien, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia fueron: hipertensión, fatiga o astenia y dolor abdominal.

En cuanto a los efectos adversos de hipertensión y proteinuria, los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que su incidencia durante el tratamiento con bevacizumab son probablemente dosis-dependientes.

En el estudio pivotal, cuarenta pacientes (18%) del grupo de quimioterapia + bevacizumab y 56 pacientes (25,7%) del grupo de quimioterapia sola experimentaron EA que llevaron a la suspensión del tratamiento. Un 33% de los pacientes de cisplatino + paclitaxel + bevacizumab suspendieron el tratamiento en comparación con un 18,3% de pacientes de topotecán + paclitaxel + bevacizumab. 5 pacientes (2,3%) tuvieron EA fatales en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia sola y 9 pacientes (4,1%) que recibían quimioterapia + bevacizumab.

El análisis de seguridad según el brazo de quimioterapia mostró que había ligeramente más EA graves y muertes en el grupo de topotecán + paclitaxel + bevacizumab. Sin embargo, hubo más discontinuación en el brazo de cisplatino + paclitaxel + bevacizumab.

Los EA más frecuentes fueron la hipertensión, la toxicidad gastrointestinal, fístulas genitourinarias y el tromboembolismo. No se observaron diferencias en las tasas de neutropenia y proteinuria. La hemorragia gastrointestinal y genitourinaria fue poco frecuente.

Hubo más casos de alteraciones gastrointestinales, alteraciones vasculares (principalmente hipertensión y trombosis) y dolor (dolor pélvico) al grupo de cisplatino + paclitaxel + bevacizumab, mientras que hubo ligeramente más casos de infección en el grupo de topotecán + paclitaxel + bevacizumab.

Los resultados de seguridad de quimioterapia + bevacizumab y quimioterapia sola son los esperados teniendo en cuenta los datos de seguridad ya disponibles en otros estudios. Sin embargo, las tasas de perforación gastrointestinal (incluyendo fístula vaginal), tromboembolismo venoso grado  $\geq 3$  y hemorragias de grado  $\geq 3$  en pacientes tratados con bevacizumab fueron superiores a las observadas en ensayos previos de bevacizumab. Se detectó una incidencia aumentada de fístulas rectovaginal en el grupo de quimioterapia + bevacizumab vs quimioterapia sola (8,2% vs 0,9%), pero sin un riesgo incrementado de sepsis / muerte.

La EMA considera que a pesar del aumento de eventos tromboembólicos y fístulas (vaginales) observados con la adición de bevacizumab a la quimioterapia, el beneficio observado en SG supera los riesgos. En este sentido, la EMA concluye que el balance beneficio-riesgo es positivo.

## **6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

No disponibles.

## **6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

No disponibles.

#### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo

### **Precauciones**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes, insuficiencia renal y hepática. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis.

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso del fármaco.

### **Monitorización de efectos adversos**

- Perforaciones gastrointestinales. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento.
- Fístulas. Si fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento.
- Complicaciones en la cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento.
- Hipertensión. Se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia y controlarla con antihipertensivo adecuado para cada paciente. En pacientes que reciban cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos. Si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva debe interrumpirse la administración de bevacizumab.
- Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP). Tratamiento de los síntomas específicos del SERP: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.
- Proteinuria. Monitorizar mediante análisis de orina e interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico).
- Tromboembolismo arterial. Precaución cuando se traten de pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o mayores de 65 años, e interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.
- Tromboembolismo venoso. Si grado 4, interrumpir tratamiento y si  $\leq$  grado 3, monitorización rigurosa.

- Hemorragia. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento en casos de hemorragia intracraneal.
- Hemorragia pulmonar/hemoptisis. Si hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (enfermedad arterial coronaria, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente).
- Neutropenia e infecciones. Precaución en pacientes tratados con quimioterapia mielotóxica (principalmente con platino o taxanos) junto con Avastin.
- Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión. Se recomienda observación estrecha del paciente durante y después de la administración. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y administrar los tratamientos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.
- Osteonecrosis del maxilar (ONM). Precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Avastin y bifosfonatos por vía intravenosa. Antes de comenzar el tratamiento se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva.

## 7. AREA ECONÓMICA

### *Coste eficacia incremental. Estudios publicados*

Se disponen de 2 estudios de coste efectividad de bevacizumab en cáncer de cérvix avanzado:

- 1) Minion LE et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):490-6. (13)
- 2) Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136(1):43-7. (14)

En el primer estudio de Minion et al (13), el objetivo fue evaluar la relación costo-efectividad de bevacizumab en cáncer cervical recurrente / persistente y cáncer metastásico utilizando datos de supervivencia y toxicología. Realizaron un árbol de decisión de Markov basado en el ensayo aleatorizado Gynecologic Oncology Group 240. En dicho modelo (figura 1) las pacientes pasaban por los siguientes estados: respuesta, progresión, complicaciones menores, complicaciones severas y muerte.

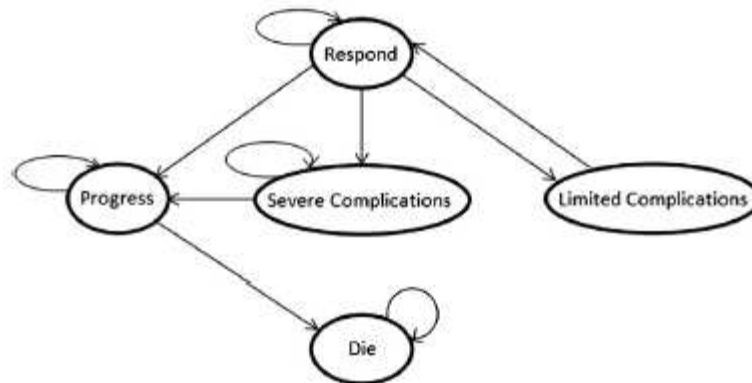


Figura 1.- Modelo Markov.

Se calcularon los pacientes que experimentan una utilidad de salud por mes según la efectividad del tratamiento. Los resultados, por tanto, se informaron en los meses y años de vida con cáncer de cervix de calidad ajustada (QAL mes, QALY)

El costo total estimado de la terapia con bevacizumab es aproximadamente 13.2 veces el de quimioterapia sola, agregando \$ 73,791 por 3.5 meses (0.29 años) de vida ganados, lo que resulta en un incremento relación coste-efectividad (ICER) de \$ 21.083 por mes de vida adicional. Con 75% reducción de costos de bevacizumab, supondría un cose de \$ 23,580 para 3.5 meses (0.29 años) de ganancia en OS.

Como conclusiones destaca que el aumento de los costos está relacionado principalmente con el costo del medicamento y no por el desarrollo de complicaciones inducidas por bevacizumab. Las reducciones de costos en bevacizumab resultan en disminuciones importantes en el ICER, sugiriendo que la reducción de costos en el cáncer de cuello uterino avanzado puede ser posible a través de la disponibilidad de biosimilares y/o agentes antiangiogénicos menos costosos e igualmente eficaces

En el segundo estudio (14), se construyó un modelo de decisión de costo-efectividad utilizando los resultados recientemente publicados de un estudio de fase III del Grupo de Ginecología Oncológica, que compara un régimen de quimioterapia estándar con el régimen experimental (quimioterapia + bevacizumab).

El coste de quimioterapia + bevacizumab fue de \$ 53,784 en comparación con \$ 5,688 para el brazo de quimioterapia sola. La ventaja de obtener de 3.7 meses de supervivencia global con quimioterapia + bevacizumab se obtuvo con una relación costo-efectividad incremental (ICER) de \$ 155000 por año de vida ajustado por calidad (QALY). La combinación sería rentable con un ICER  $\leq$  \$ 100000 en análisis de sensibilidad cuando el coste de bevacizumab obtiene un descuento  $>$  37.5% o la dosis se reduce de 15 a 7.5 mg/kg, una dosis efectiva en el cáncer de ovario.

Por tanto, concluyen con que un ICER de \$ 155000/QALY, la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar se acerca a los estándares comunes de costo-efectividad. El descuento moderado del costo de bevacizumab o el uso de una dosis más pequeña altera significativamente su asequibilidad.

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

Se trata de una administración IV cada 3 semanas de mayor número de ciclos (hasta progresión) en lugar de cada 3 semanas 6 ciclos del tratamiento habitual (cisplatino + paclitaxel sin bevacizumab).

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Análisis de eficacia:

El estudio GOG-0240 es un ensayo fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Se incluyeron pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o en estadio IVB que no habían recibido tratamiento sistémico previo en este contexto de la enfermedad, a excepción de cisplatino concomitante con radioterapia. El estudio estaba diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos combinaciones de quimioterapia (cisplatino + paclitaxel y topotecán + paclitaxel) que no habían sido directamente comparadas en este contexto y el efecto de añadir bevacizumab a estas dos combinaciones. Los resultados de eficacia se presentaron por un lado según el uso de bevacizumab o no independientemente del esquema de quimioterapia y de la otra comparando las diferentes quimioterapias con independencia del uso de bevacizumab o no en combinación.

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG), que se considera adecuada al ser una variable robusta.

En el análisis final (diciembre 2012, seguimiento 20,8 meses), la mediana de SG de quimioterapia + bevacizumab fue de 16,8 meses vs. 12,9 meses para quimioterapia (Diferencia = 3,9 meses; HR 0,74;  $p = 0,0132$ ). Se hizo un análisis de datos posterior, no planeado (corte de datos 07 de marzo 2014), donde se obtuvo una mediana de SG de 16,8 meses en el grupo de quimioterapia + bevacizumab vs. 13,3 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,76;  $p = 0,0126$ ). Esta mejora en SG en el carcinoma de cérvix en este contexto de mal pronóstico y supervivencia inferior a los 12 meses, es clínicamente relevante.

Se evaluó la calidad de vida. En el brazo de quimioterapia + bevacizumab no se vio un empeoramiento de la calidad de vida respecto a quimioterapia. Este es un aspecto importante en un estadio avanzado de la enfermedad en que actualmente las opciones de tratamiento son paliativas.

No se dispone de evidencia del uso de bevacizumab en monoterapia después de haber suspendido la quimioterapia acompañante.

- Análisis de la seguridad:



Las reacciones adversas observadas más frecuentemente con bevacizumab son hipertensión, fatiga o astenia y dolor abdominal.

El grupo de cisplatino + paclitaxel + bevacizumab mostró un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos, mientras que el grupo topotecán + paclitaxel + bevacizumab presentó un riesgo aumentado de infecciones.

Los resultados de seguridad de quimioterapia + bevacizumab y quimioterapia sola son los esperados teniendo en cuenta los datos de seguridad ya disponibles en otros estudios. No obstante, las tasas de perforación gastrointestinal (incluyendo fístula vaginal), tromboembolismo venoso grado  $\geq 3$  y hemorragias de grado  $\geq 3$  en pacientes tratados con bevacizumab fueron superiores a las observadas en ensayos previos de este fármaco.

Se detectó una incidencia aumentada de fístulas rectovaginal en el grupo de quimioterapia + bevacizumab vs. quimioterapia sola (8,2% vs 0,9%), pero sin un riesgo incrementado de sepsis / muerte. No se han identificado factores bien establecidos que permitan seleccionar las pacientes con un mayor riesgo de desarrollar una fístula rectovaginal.

## 9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

## 9.3 Condiciones de uso

En combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico, cumpliendo los siguientes criterios:

- Histología: carcinoma epidermoide o adenocarcinoma.
- Primera línea de quimioterapia para tumor persistente, recurrente o metastásico.
- ECOG 0-1
- No patología cardiovascular grave o HTA mal controlada. Buena función renal y hepática y cifras hematológicas adecuadas.
- Ausencia de las siguientes contraindicaciones
  - Perforación u obstrucción intestinal reciente.
  - Cirugía o radioterapia hace menos de un mes.
  - Coagulopatía.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Incluir las referencias utilizadas en el informe de evaluación, según su orden de aparición en el texto y siguiendo las normas Vancouver

- 1.- Instituto Nacional del Cáncer (NISH). <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq>
- 2.- Marth C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28 (supplement 4): iv72–iv83.
- 3.- Oaknin A, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. Clin Transl Oncol. 2015; 17:1036-42.
- 4.- Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr> (acceso el 26/10/2017).



- 5.- Ficha técnica Avastin. (Acceso el 26 de octubre de 2017). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
- 6.- Avastin-H-C-582-II-41: EPAR- Assesment Report-Variation. (Acceso el 26 de octubre de 2017). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000582/WC500120123.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500120123.pdf)
- 7.- Ficha técnica Avastin FDA.(Acceso el 26 de octubre de 2017). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf)
- 8.- Tewari KS, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014; 370:734-43.
- 9.- Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015; 16: 301-11.
- 10.- Tiersten AD, et al. Phase II study of topotecan and paclitaxel for recurrent, persistent or metastático cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2004; 92: 635-8.
- 11.- NCCN Guidelines Versión 1.2018: Cervical cancer. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)
- 12.- Bevacizumab (Avastin®). Scottish Medicines Consortium. SMC No 1135/16. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab\\_Avastin\\_FINAL\\_April\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin_FINAL_April_2016_for_website.pdf)
- 13.- Minion LE et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):490-6.
- 14.- Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? Gynecol Oncol. 2015 Jan;136(1):43-7.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:**
- **Institución en la que trabaja:**
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.  
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA**

**FIRMA**