

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer de Ovario Epitelial

Tecnología Sanitaria Evaluada: Bevacizumab y Trabectedina.

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Ovario Epitelial. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
Quimioterapia en 1a línea.....	10
Terapia para pacientes con reincidencia, platino resistentes.....	10
Terapia para pacientes con reincidencia, platino sensibles.....	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	11
Bevacizumab .....	11
Trabectedina .....	12
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	13
Pertinencia de la indicación .....	13
Seguridad .....	13
Umbral .....	14
Disponibilidad del Fondo .....	15
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	16
Resultados de búsqueda de evidencia.....	16
Resumen de resultados.....	17
Consideraciones adicionales .....	22
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	23
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	23
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	29
Acuerdos de riesgo compartido .....	37
Precio Máximo Industrial .....	37
Impacto Presupuestario .....	37
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	39

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	41
Repercusiones Éticas.....	41
Repercusiones Sociales .....	41
Repercusiones Jurídicas .....	41
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	44
14. CONCLUSIÓN .....	45
REFERENCIAS .....	46
ANEXO SEGURIDAD .....	49
Bevacizumab .....	49
Trabectedina .....	65



## **CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL**

### **1. SOLICITUD**

Bevacizumab y Trabectedina para Cáncer de Ovario Epitelial.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Cáncer de Ovario Epitelial.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Bevacizumab y Trabectedina.

#### 4. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer epitelial de ovario es una alteración celular que se origina en el tejido proveniente del epitelio celómico de este órgano, representando al 85% de los tumores ováricos y su incidencia aumenta con la edad, ocurriendo la mitad de los casos en mujeres mayores de 65 años con un promedio de 55 años. Se clasifican en tumores potenciales benignos, de malignidad baja o borderline, y malignos.

Este informe evalúa bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado (primera línea) o recurrente/resistente a platino (segunda línea), y trabectedina para cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino (segunda línea).

##### **Eficacia de los tratamientos**

Se utilizaron 14 revisiones sistemáticas, las cuales incluyeron evidencia de efectividad de bevacizumab (5 estudios primarios) y trabectedina (1 estudio primario), en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

La terapia de bevacizumab más quimioterapia no tiene efecto importante comparado con quimioterapia sola al medir la mortalidad al largo plazo en pacientes con cáncer ovárico epitelial avanzado o recurrente. Esto debido a que el estudio OCEANS reporta que no hay diferencia entre los grupos estudiados y el estudio ICON7 reporta una diferencia mínima que bordea la similitud de ambos brazos del estudio.

Bevacizumab más quimioterapia tendría poca o ninguna diferencia comparado con quimioterapia sola, al medir la progresión de la enfermedad a corto y largo plazo en pacientes con cáncer ovárico avanzado o recurrente.

En cuanto a la terapia de trabectedina más doxorubicina, ésta probablemente reduce levemente la mortalidad y la progresión de la enfermedad, comparado con la terapia de solo doxorubicina, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

##### **Análisis Económico**

La mayoría de los estudios de costo efectividad encontrados sugieren que bevacizumab se encuentra dominado o no es costo-efectivo en aquellos países en donde se realizaron evaluaciones económicas. Dos estudios (desde la perspectiva de Medicare y Canadá) mencionan que podría ser costo efectivo. No se encontraron estudios de costo efectividad realizados en América Latina que evalúen el uso bevacizumab para cáncer de ovario avanzado.

No se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo-efectividad de la trabectedina en cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente en países de América Latina. Todas las evaluaciones económicas incluidas corresponden a países de altos ingresos, y presentaron un RCEI (Razón de Costo Efectividad Incremental) superior al umbral publicado por el autor para cada país. Sin embargo las evaluaciones financiadas por el productor de la tecnología consideran que el agregado de trabectedina a doxorubicina vs doxorubicina sola, podría ser costo-efectiva.

La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina no cubren el bevacizumab para cáncer de ovario avanzado, con excepción de Argentina y México. La mayoría de los financiadores pertenecientes a países de altos ingresos brindan cobertura para para pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio (estadíos FIGO, IIIB, IIIC y IV) en combinación con carboplatino, y paclitaxel, o gemcitabina, en primera línea luego de cirugía, o ante la primera recurrencia, en pacientes que presenten buen estado funcional (ECOG 0-2) y una expectativa de vida mayor a un año al momento de iniciar el tratamiento.

No se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina que incluyan a la trabectedina en cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente. Las políticas de cobertura relevadas pertenecientes a países de altos ingresos no brindan cobertura para la trabectedina en esta condición de salud.

El cálculo de impacto presupuestal arroja que bevacizumab, en 2018, para 1ª línea tendría un costo de \$MM 13.801, en 2ª línea de \$MM 6.370, y trabectedina de \$MM 1.815.

### **Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Existe red de atención para dar respuesta a este problema de salud, pero con ciertas limitaciones en apoyo diagnóstico y resolución quirúrgica. Se especifica que para su implementación se necesitan ginecólogos, oncólogos, anátomo patólogos, además de exámenes como biopsias. La red potencial de atención sería la misma que ya se encuentra disponible para atender a esta condición de salud como Garantía Explícita de Salud.

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Cáncer de ovario	Bevacizumab 1ª línea	Si	No favorable	Impacto presupuestario	El impacto de esta línea de tratamiento supera la disponibilidad del fondo
Cáncer de ovario	Bevacizumab 2ª línea	Si	Favorable	No se excluye	
Cáncer de ovario	Trabectedina	Si	Favorable	No se excluye	

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer epitelial de ovario es una alteración celular que se origina en el tejido proveniente del epitelio celómico de este órgano, representando al 85% de los tumores ováricos y su incidencia aumenta con la edad, ocurriendo la mitad de los casos en mujeres mayores de 65 años con un promedio de 55 años (1). Se clasifican en tumores potenciales benignos, de malignidad baja o borderline y malignos (2).

Es el más frecuente de los cánceres ginecológicos, siendo la séptima causa de incidencia a nivel mundial con 221.747 casos nuevos por año, así como la séptima causa de muertes en mujeres con 73.854 casos (1). La incidencia esperada de cáncer epitelial de ovario en mujeres en Estados Unidos en el 2012 fue de aproximadamente 22.280 (15.500 muertes) y en Europa en 2008 se estimó en 69.565 casos de pacientes (44.280 muertes) (3). En el Reino Unido, según datos analizados por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), se reportan al 2008, 5.092 mujeres portadoras de cáncer de ovario maligno o avanzado en etapas IIIB, IIIC y IV <sup>1</sup>.

En cuanto a la prevalencia del cáncer de ovario (todos sus tipos) en Chile al 2012, ésta corresponde a 28.6 casos por cada 100.000 mujeres (incidencia acumulada a 5 años), equivalentes a 1995 casos de cáncer de ovario en alguno de sus tipos (4).

En Chile, para el año 2010 el carcinoma epitelial de ovario constituyó la novena causa de muerte en la mujer, alcanzando el segundo lugar del total de tumores ginecológicos. Por otro lado, para el período 2003-2007, la tasa ajustada de incidencia de este cáncer en Chile fue de 6.4 por 100.000 mujeres por año (1).

Cuando el cáncer epitelial de ovario se detecta tempranamente, aproximadamente el 90% sobrevivirá más de cinco años. Sin embargo, su diagnóstico en un 70% se realiza en etapas avanzadas, III y IV, las que tienen mal pronóstico, con sobrevida a cinco años entre un 30 a 35% y 5 a 15%, para cada etapa respectivamente. Por el contrario cuando es unilateral y localizado (etapa I) generalmente es curable (1,2).

### Diagnóstico e identificación de subgrupos

Marcadores tumorales: El marcador tumoral CA-125 es el marcador sérico más utilizado para el tamizaje del cáncer de ovario, principalmente para el tipo epitelial (1,4).

En este informe se considerarán pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en etapas IIIB, IIIC y IV como tratamiento de primera línea, así como también en pacientes con cáncer recidivante, tanto sensibles como resistentes a platino (segunda línea).

<sup>1</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ovarian Cancer: Recognition and Initial Management. 2011;(April):32; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ovarian cancer : the recognition and initial management of ovarian cancer. 2011;(April):1-8

## 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

### Quimioterapia en 1a línea

El tratamiento estándar es de la combinación de un agente platino y un taxano: carboplatino, cisplatino, paclitaxel, docetaxel. También existe la alternativa de doxorubicina liposomal. Para mantenimiento existe la opción de pazopanib, nintedanib (5).

### Terapia para pacientes con reincidencia, platino resistentes

1. Monoterapia con: paclitaxel, doxorubicina liposomal, gemcitabina, topotecan; etoposide, docetaxel, pemetrexed.
2. En combinación: paclitaxel con carboplatino, cisplatino y gemcitabina.
3. Terapia endocrina
4. Terapia intraperitoneal hipertérmica (6)

### Terapia para pacientes con reincidencia, platino sensibles

En primer lugar, se debe considerar terapia de cito reducción. Se recomienda el uso de un agente de platino, y se recomienda terapia en combinación en comparación con monoterapia ya que se asocia con mejor respuesta y progresión libre de enfermedad. Se recomienda, además, seguir terapia de mantenimiento.

1. En combinación: paclitaxel con carboplatino, carboplatino y gemcitabina, carboplatino y doxorubicina liposomal, cisplatino y gemcitabina.
2. Monoterapia: etoposide, topotecan, doxorubicina liposomal, gemcitabina, nabpaclitaxel.
3. Terapia de mantenimiento: cediranib, niraparib, olaparib, rucaparib (7).



## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

### Bevacizumab

Registro e Indicación:

Bevacizumab se encuentra registrado en el ISP con los números de registros indicados e indicado para la condición evaluada, según se muestra en la tabla 1 mostrada a continuación.

Presentación:

Las presentaciones registradas en el ISP se informan en tabla 1, mostrada a continuación.

Laboratorio:

En tabla 1, mostrada a continuación, se informa el laboratorio que registró el medicamento en evaluación, el cual es Roche Chile Ltda.

Tabla 1 Bevacizumab: nombre comercial, laboratorio, indicación, vía administración, presentación

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO Y REGISTRO ISP	INDICACIÓN PARA LA PATOLOGÍA EVALUADA	VÍA ADMINISTRACIÓN	PRESENTACIÓN
Avastin	Roche Chile Ltda. B-1862/15 B-2357/13 B-2358/13 B-1863/15	- ISP: En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer avanzado (etapas III B, III C y IV) epitelial ovárico, de las trompas de Falopio o peritoneal primario. Avastin en combinación con carboplatino y gemcitabina está indicado para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario, el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario recidivante y sensible al platino.	ISP: E.V.	Solución para infusión: 100mg/4ml 400mg/16ml

Posología:

La dosis recomendada es de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Tratamiento de primera línea: Administrarse con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, luego administrarse en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que sea antes el caso.

Tratamiento de la enfermedad recidivante: Administrarse con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos de tratamiento, luego administrarse en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

## Trabectedina

### Registro e Indicación:

Trabectedina se encuentra registrado en el ISP con los números de registros y la condición evaluada, según se muestra en la tabla 2 mostrada a continuación.

### Presentación:

Las presentaciones registradas en el ISP se informan en tabla 2, mostrada a continuación.

### Laboratorio:

En tabla 2, mostrada a continuación, se informa el laboratorio que registró el medicamento en evaluación, el cual es Johnson & Johnson S.A.

Tabla 2 Trabectedina: nombre comercial, laboratorio, indicación, vía administración, presentación

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO Y REGISTRO ISP	INDICACIÓN PARA LA PATOLOGÍA EVALUADA	VÍA ADMINISTRACIÓN	PRESENTACIÓN
Yondelis	Johnson & Johnson S.A. F-17705/14	- ISP: En combinación con doxorubicina liposomal pegilada (PLD) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.	ISP: E.V.	Polvo liofilizado: 1mg

### Posología:

La dosis recomendada para el cáncer de ovario es de 1,1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 3 semanas, durante 6 o más ciclos (se han utilizado hasta 38 ciclos en monoterapia y hasta 21 en terapia combinada). No se han observado toxicidades acumuladas en pacientes a los que se les administraron múltiples ciclos (8).

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Bevacizumab se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 1) e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos de pacientes:

- Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer avanzado (etapas III B, III C y IV) epitelial ovárico, de las trompas de Falopio o peritoneal primario.
- Bevacizumab en combinación con carboplatino y gemcitabina está indicado para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario, el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario recidivante y sensible al platino.

Trabectedina se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 1) e indicado, acorde a ISP, para el siguiente tratamiento:

- Trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (PLD) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.

Por lo tanto, bevacizumab y trabectedina cumplen con el criterio de pertinencia de la indicación.

### **Seguridad**

De acuerdo a esto todos los medicamentos cumplen el criterio, dado que no se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

Solo para trabectedina se encuentra una notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (RAM) en la FDA de extravasación capilar.

Con fecha 13 de febrero de 2017, el ISP notificó el siguiente resumen de información de seguridad de agencias reguladoras de referencia:

- Bevacizumab: la Agencia de Salud Canadiense, informa que se ha detectado fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, por lo que se recomienda suspender la administración del fármaco si se produce una fascitis necrotizante. En la European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) e ISP, sólo presenta modificaciones de las precauciones y advertencias de efectos adversos. Además, este fármaco en uso oftálmico, para lo cual no está indicado, la FDA ha notificado de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por uso intravítreo. Se enfatiza en que no está autorizado para esta indicación.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

El umbral de alto costo se calcula desde la perspectiva del paciente, por lo tanto, los precios aquí considerados, son precios de venta al público general.

El umbral de alto costo para bevacizumab fue calculado con la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente
- Se utilizó la posología indicada de 15mg/kg cada 3 semanas, según lo indicado para cada línea de tratamiento:
  - o Tratamiento de primera línea: Administrarse con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, luego administrarse en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que sea antes el caso.
  - o Tratamiento de la enfermedad recidivante: Administrarse con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos de tratamiento, luego administrarse en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.
- Se consideró un peso promedio de 68,5kg por persona, lo que equivale a 11 viales de 100mg/4ml cada uno, cada 3 semanas.
- El precio utilizado para este cálculo fue de \$265.847 por vial.

Este análisis genera un costo anual para el paciente, para los primeros 6 ciclos equivalente a más de \$37 millones de pesos, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

El umbral de alto costo para trabectedina fue calculado con la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente.
- Se utilizó la posología indicada de 1,1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 3 semanas, durante 6 o más ciclos (se han utilizado hasta 38 ciclos en monoterapia y hasta 21 en terapia combinada), según su indicación.
- Se consideró para el cálculo de superficie corporal 1,64m<sup>2</sup>, lo que da 1,804mg, equivalente a 2 frascos de 1mg cada uno.

- El precio utilizado para este cálculo fue de \$2.280.000 por 1 frasco de 1mg polvo liofilizado.

Este análisis genera un costo anual para el paciente, por los primeros 6 ciclos equivalente a más de \$36 millones de pesos, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

#### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Bevacizumab y trabectedina cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo estimado al alza por este Ministerio de Salud. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de bevacizumab y trabectedina en mujeres con Cáncer de Ovario Epitelial avanzado o recurrente resistente o no a primera línea de tratamiento con platino.

### Resultados de búsqueda de evidencia

Se encontraron 13 revisiones sistemáticas (9–21), publicadas entre los años 2012 al 2017 que evaluaban la efectividad de bevacizumab. Se encontró solo 1 revisión sistemática, que evaluaba trabectedina (22), publicada el año 2015.

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1</p>	<p>Para Bevacizumab se extrajeron los datos de 13 (9–21) revisiones sistemáticas, las cuales incluyeron evidencia de 5 estudios primarios, publicados en 13 referencias.</p> <p>Éstas respondían a diversas preguntas de investigación, por ejemplo, se reportó la efectividad de distintas drogas antigénicas para distintos tipos de cánceres, o en específico de la efectividad de bevacizumab para tumores sólidos o cáncer de ovario. También se encontraron revisiones sistemáticas de la efectividad de drogas antigénicas para el cáncer de ovario en particular.</p> <p>Para trabectedina, se extrajo la información de 1 revisión sistemática (22), la cual muestra los resultados de un artículo primario (23).</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los pacientes incluidos en este reporte son mujeres con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente, pudiendo haber sido resistentes o sensibles a terapias con platino.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>La intervención consistió en quimioterapia tradicional más Bevacizumab. La quimioterapia tradicional fue Carboplatino más Paclitaxel o Topotecán o Gemitabine. El comparador fue la misma quimioterapia tradicional sola o más placebo. La segunda intervención consistió en trabectedina más doxorubicina comparada con doxorubicina sola.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Los desenlaces medidos fueron progresión libre de enfermedad (PLE) y la supervivencia global (SG), ambos medidos en meses. PLE es el tiempo durante y después del tratamiento que un paciente vive con la enfermedad y ésta no empeora. SG equivale al periodo de tiempo, desde el diagnóstico o desde el comienzo del tratamiento, que los pacientes permanecen con vida.</p>
<p>Financiamiento de los estudios</p>	<p>Se identificaron 5 ensayos clínicos aleatorizados registrados en <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> y en el registro <a href="http://www.isrctn.com">ISRCTN</a>. Los estudios incluidos fueron financiados por Hoffmann-La Roche (24,25), Genetech (23), National Cancer Institute EEUU (26,27).</p>

Fuente: Elaboración propia.

**Resumen de resultados**

A continuación, se presentan en las tablas 4 a 6, el resumen de evidencia sobre la efectividad de bevacizumab y de la trabectedina en pacientes con cáncer ovárico avanzado o recurrente, evaluando la certeza de la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE. Además, en las figuras 1 y 2 se pueden apreciar las matrices de Epistemonikos que relacionan estudios primarios con revisiones sistemáticas para los dos tratamientos.

Figura 1. Matriz de evidencia de Epistemonikos para Bevacizumab.

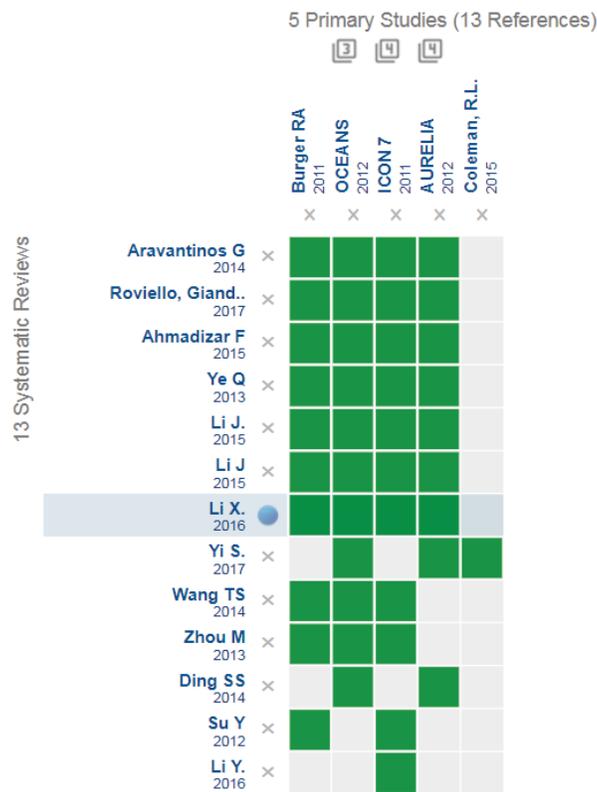


Figura 2. Matriz de evidencia de Epistemonikos para Trabectedina

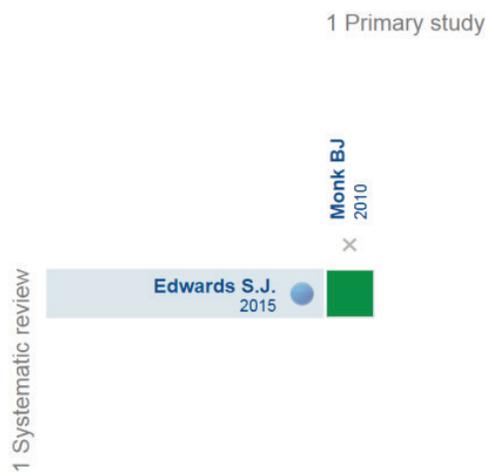


Tabla 4. Resumen de evidencia para Bevacizumab vs placebo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

Resultado	Efecto Relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza de la evidencia	Qué pasa
		Quimioterapia + placebo	Bevacizumab + Quimioterapia	Diferencia		
Mortalidad (largo plazo) 36 a 60 meses	RR 1.00 (0.95 to 1.05) Nº de participantes: 1732 (2 ECAs)	74.6%	74.6%	0.0%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La terapia de bevacizumab más quimioterapia no tiene efecto importante comparado con quimioterapia sola al medir la mortalidad al largo plazo en pacientes con cáncer ovárico epitelial avanzado o recurrente.
Progresión de enfermedad (largo plazo) 18 a 20 meses	RR 0.86 (0.75 to 0.98) Nº de participantes: 1732 (2 ECAs)	79.2%	68.1%	11.1% menos (19.8 menos a 1.6 menos)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	Bevacizumab más quimioterapia tendría poca o ninguna diferencia comparado con quimioterapia sola, al medir la progresión de la enfermedad a largo plazo en pacientes con cáncer ovárico avanzado o recurrente.
<p>* El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). Los riesgos SIN Intervención están basados en los riesgos del grupo control en los estudios                      CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</p> <p>a. Alta heterogeneidad en el meta-análisis (inconsistencia) b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)</p>						

Tabla 5 Resumen de evidencia para bevacizumab vs quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

Resultado	Efecto Relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza de la evidencia	Qué pasa
		Quimioterapia	Bevacizumab + Quimioterapia	Diferencia		
Mortalidad (corto plazo) 18 meses	RR 0.89 (0.75 a 1.05) Nº de participantes: 361 (1 ECA)	65.4%	58.2%	7.2% menos (16.3 menos a 3.3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	La mortalidad de los pacientes sometidos a bevacizumab probablemente tiene poca o ninguna diferencia respecto del grupo sometido a quimioterapia sola.
Mortalidad (largo plazo) 60 meses	RR 0.99 (0.95 a 1.03) Nº de participantes: 1528 (1 ECA)	84.7%	83.8%	0.8% menos (4.2 menos a 2.5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	La terapia con bevacizumab probablemente hace poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad a los 60 meses, comparada con quimioterapia sola, en los pacientes con cáncer ovárico epitelial avanzado o recurrente.
Progresión de enfermedad (corto plazo) 9 meses	RR 0.82 (0.74 a 0.90) Nº de participantes: 361 (1 ECA)	89.0%	73.0%	16.0% menos (23.1 menos a 8.9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Bevacizumab más quimioterapia probablemente hace poca o ninguna diferencia comparado con quimioterapia sola, al medir la progresión de la enfermedad a los 9 meses en pacientes con cáncer ovárico avanzado o recurrente.
Progresión de enfermedad (largo plazo)	RR 0.99 (0.93 a 1.05) Nº de participantes: 1470	74.0%	73.2%	0.7% menos (5.2 menos a 3.7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Bevacizumab más quimioterapia probablemente hace poca o ninguna diferencia

20 meses	(1 ECA)					comparado con quimioterapia sola, al medir la progresión de la enfermedad a los 20 meses en pacientes con cáncer ovárico avanzado o recurrente.
<p>* El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). Los riesgos SIN Intervención están basados en los riesgos del grupo control en los estudios.                  CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</p> <p>a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión) b. Estudio probablemente no ciego</p>						

Tabla 6. Resumen de evidencia para trabectedina más doxorubicina vs doxorubicina, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

Resultado	Efecto Relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza de la evidencia	Qué pasa
		Doxorubicina	Trabectedina + doxorubicina	Diferencia		
Mortalidad (corto plazo) 21 meses	RR 0.97 (0.91 to 1.04) Nº de participantes: 672 (1 ECA)	85.7%	83.1%	2.6% menos (7.7 menos a 3.4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	La terapia de trabectedina más doxorubicina probablemente reduce levemente la mortalidad comparado con la terapia de solo doxorubicina en las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.
Progresión de enfermedad (corto plazo) 10 meses	RR 0.87 (0.79 to 0.96) Nº de participantes: 417 (1 ECA)	85.1%	74.1%	11.1% menos (17.9 menos a 3.4 menos)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	La terapia de trabectedina podría aumentar ligeramente la proporción de pacientes que logran disminuir la progresión de la enfermedad.

\* El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). Los riesgos SIN Intervención están basados en los riesgos del grupo control en los estudios.  
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

a. Sin claridad en cómo se realizó la aleatorización de pacientes b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)

**Consideraciones adicionales**

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis. Se puede observar que pese a que los desenlaces principales reportados por los estudios fueron sobrevida global y libre de progresión, estos datos fueron transformados para presentar mortalidad y progresión de la enfermedad, de manera de facilitar la comprensión de cada resultado.

Por último, todos los estudios contemplados en esta síntesis son ECAs. No se encontraron estudios observacionales que fueran reportados en revisiones sistemáticas que abordaran la eficacia de bevacizumab y trabectedina en cáncer de ovario.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evalúa bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado (primera línea) o recurrente/resistente a platino (segunda línea), y trabectedina para cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino (segunda línea).

### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

#### **Bevacizumab**

Las evaluaciones económicas que evalúan el agregado de bevacizumab al tratamiento estándar (carboplatino y paclitaxel) como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado se basan en la evidencia de un solo ensayo clínico (ICON 7: sobrevida libre de progresión (HR 0.64 IC95% 0.48-0.85). A pesar que la adición de bevacizumab podría aumentar la sobrevida libre de progresión y la calidad de vida, la mayoría de los estudios encontrados sugieren que el mismo se encuentra dominado o no es costo-efectivo en aquellos países en donde se realizaron evaluaciones económicas. Dos estudios (desde la perspectiva de Medicare o Canadá) mencionan que el mismo podría ser costo efectivo.

No se encontraron estudios de costo efectividad realizados en América Latina que evalúen el uso bevacizumab para cáncer de ovario avanzado.

#### **Trabectedina**

No se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo-efectividad de la trabectedina en cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente en países de América Latina.

Todas las evaluaciones económicas incluidas corresponden a países de altos ingresos, y presentaron un ICER superior al umbral publicado por el autor para cada país. Sin embargo las evaluaciones financiadas por el productor de la tecnología (Fisher 2013 (28) y Montalar 2012 (29)) consideran que el agregado de trabectedina a DLP (doxorubicina liposomal pegilada) vs DLP como monoterapia podría ser costo-efectiva.

**Tabla 7 Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Bevacizumab**

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Metodología	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	Diferencia de costos Diferencia beneficio ICER ICER/PBI per capita	Umbral de CE del país del estudio *	Conclusiones del autor
Lesnock2011.(30)	Estados Unidos	Pacientes con Cáncer de ovario avanzado o cáncer residual pos cirugía	Transición de Markov	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel y paclitaxel mantenimiento vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Recurrencia y sobrevida global QALY Costos	10 años	Sistema de salud	No reporta	Carboplatino (150 mg):268,75 USD. Paclitaxel (6mg):155,16 USD Bevacizumab( 25 mg) :2191,95 USD por ciclo., Seguimiento clínico:3269 USD Eventos adversos(perforación intestinal, neuropatía):39000 USD	Análisis de sensibilidad univariado en pacientes con buena o regular evolución luego de cirugía reductora, Ingresando distintos costos de los tratamientos y de los eventos adversos	Diferencia de costos: USD 94103  Diferencia de efectividad: 0,05 QALY  Dominio del bevacizumab por menor efectividad y alto costo	USD 100,000 por QALY	El tratamiento con carboplatino +paclitaxel + bevacizumab es más costoso y menos efectivo cuando se compara con Carboplatino +paclitaxel
Barnett J 2013(31)	Estados Unidos	Pacientes con cáncer de ovario subóptimo o avanzado	Modelo Markov modificado	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel y paclitaxel mantenimiento vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Sobrevida Global (basado en resultados de ECA ICON 7)	3 años	Financiado de Salud (USA)	NO	Carboplatino más Paclitaxel : USD 508 por ciclo Bevacizumab USD 3266 por ciclo Complicaciones (perforación intestinal, eventos trombóticos): USD37000	Valores de sobrevida Y de calidad de vida	Diferencia Costos: USD 14651  Diferencia efectividad: 0,09 QALY  Dominio del bevacizumab por menor efectividad y alto costo	USD 200,000 por QALY	El tratamiento selectivo de las mujeres con cáncer de ovario subóptimo y /o en estadio IV es costo-efectivo con la adición de bevacizumab vs el tratamiento con carboplatino y paclitaxel, pero no se encuentra dentro de los límites de los umbrales comunes de disposición a pagar.

Chan JK 2014 (32)	Estados Unidos	Pacientes con cáncer de ovario avanzado de alto riesgo	Estados de Transición de Markov	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Costo por año de vida ganado	46 meses	Financiador salud (medicare)	NO	Carboplatino más Paclitaxel : USD 535 por ciclo Bevacizumab USD 3760 por primeros 6 ciclos más 3225p o 12 ciclos de mantenimiento	Valores de sobrevida global y sobrevida(HR 0.64 IC95% 0.48-0.85 libre de progresión (HR 0,68 IC95% 0.55-0.85)	Diferencia costos:USD3225  Diferencia efectividad:0,05 por año de vida ganado  ICER: USD 167,771 por año de vida ganado  ICER/PBI per cápita:0,30	USD 200,000 por año de vida ganado	Basado en los resultados del ECA ICON 7 el agregado de bevacizumab es costo efectivo para Medicare.
Mehta 2014(33)	Estados Unidos	Pacientes con cáncer de ovario avanzado de alto riesgo	Estados de Transición de Markov	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Costo por año de vida ganado (ICON 7 y GOG-218)		Financiador de salud	NO	Carboplatino más Paclitaxel : USD 70158 tratamiento completo Carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab USD 201426 por tratamiento completo	No informado	USD 2,420,691 por QALY ganado (ECA GOG_218)  USD 225,515 por QALY ganado (ICON 7)  No informa diferencia de costos y efectividad	No informado	Solo es costo efectiva si se basan en resultado del estudio ICON 7 sólo en pacientes cáncer de ovario avanzado
Cohn 2015(34)	Estados Unidos	Pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado	Estados de Transición de Markov	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Calidad de vida ajustado a costo-utalidad	60 meses	Financiador de salud (Medicare)	No	Carboplatino más Paclitaxel : USD 449 por ciclo Bevacizumab USD 7127 por ciclo Carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab y mantenimiento con bevacizumab ; USD 14121	Diferentes costos de bevacizumab y calidad de vida	Diferencia costo USD 6672  Diferencia efectividad 0,05 QALY  Dominio del bevacizumab por menor efectividad y alto costo	USD 150,000 por año de vida ganado	La incorporación bevacizumab al tratamiento estándar no es costo efectivo ni cuando se usan modelos con diferentes rangos de mejoría la calidad vida en análisis de sensibilidad

Duong 2016(35)	Canadá	Pacientes con cáncer de ovario avanzado (primera línea )	Estados de Transición de Markov	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Sobrevida libre de progresión/ QALY	10 años	Sistema público Canadiense	Hoffmann–La Roche Ltd	Carboplatino más Paclitaxel : USD 15348 Carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab USD 2653	Diferentes valores de supervivencia libre de progresión (ICON 7 (HR 0.64 IC95% 0.48-0.85)	No informa diferencia de costos y efectividad  ICER: USD 95492 por QALY  ICER/PBI per cápita :2,2	USD 100,000 por QALY	El bevacizumab es costo efectiva usando un umbral de USD 100.000 por QALY. El agregado de bevacizumab es rentable en el 56% de los escenarios que probaron
Hinde 2016(36)	Reino Unido	Pacientes con cáncer de ovario avanzado	Modelo	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Sobrevida libre de progresión/ QALY(ICON 7)	5 años	Sistema Salud Ingles	NO	Carboplatino más Paclitaxel : £4368 Carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab £ 9848	Diferentes valores del bevacizunab	Diferencia costos £17,760  Diferencia de efectividad:0,38 QALY  ICER £48,975 por QALY  ICER /PBI per cápita:1,11	£20,000 – £30,000 por QALY	El uso de bevacizumab es no costo efectivo para el tratamiento de pacientes de cáncer de ovario avanzado. Se requiere acuerdo de precios.
Wysham 2017(37)	Estados Unidos	Pacientes con cáncer de ovario avanzado	Modelo	Carboplatino +paclitaxel vs carboplatino +paclitaxel + bevacizumab	Sobrevida libre de progresión/ QALY (ECA Aurelia)	15 meses	Sistema de salud publico	No	Carboplatino más Paclitaxel : USD 366 por ciclo Carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab USD 9806 por ciclo	Diferentes costos de bevacizumab y costos de eventos adversos	Diferencia costos USD 9366 Diferencia de efectividad 0,56 años libre de enfermedad  ICER USD 410,455 por QALY ganado  ICER/PBI per cápita 7,3	USD 50,000- USD 100000 Por QALY	A pesar de los QALY ganados y de mejor supervivencia libre de progresión con el agregado de bevacizumab al tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado no es costo efectivo

**Tabla 8 Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Trabectedina**

Autor (año)	País, moneda, año	Población	Metodología	Comparadores	Outcome	Horizonte de equipo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de Sensibilidad	Diferencia de costo Diferencia de efectividad ICER/PBI per cápita <sup>1</sup>	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del autor
Edwards (2015)(22)	UK, £	Mujeres con cáncer de ovario recurrente y sensibles a platinos	Modelo	Trabectedina y DLP vs DLP	Costo, SLP, SG, QALY e ICER	Toda la vida	Servicio Nacional de Salud	NHS	Trabectedina: £1366 per 1mg vial; £363 per 0,25mg vial y DLP: £712,49 per 50mg; £360,23 per 20mg vial	La influencia de la supervivencia global y el horizonte de tiempo fueron los parámetros más sensibles en el diagrama de tornado. Sin embargo no se presentan sus valores.	Resultados probabilísticos: Costo adicional de £8.798. QALY adicional de 0,399. ICER £85.353 por QALY (excluyendo las opciones dominadas). ICER/PBI: 1.94 per cápita. Resultados determinísticos: Costo adicional de £8.847. QALY adicional de 0,4. ICER £85.212 por QALY (excluyendo las opciones dominadas). ICER/PBI: 1.94 per cápita	£30,000 por QALY adicional	Trabectedina más DLP es poco probable que se considere costo-efectiva en comparación con DLP
Fisher(2013)(28)	UK, £	Mujeres con cáncer de ovario recurrente y sensibles a platinos	Modelo	Trabectedina y DLP vs DLP	Costo, QALY e ICER	Toda la vida	Servicio Nacional de Salud y Servicio Social Personal	PharmaMar	Trabectedina: £1366 per 1mg vial; £363 per 0,25mg vial y DLP: £712,49 per 50mg; £360,23 per 20mg vial.	La influencia del intervalo libre de platinos fue considerable (ICER máximo de £107,621) cuando se presenta como variable categórica (sensibles a platino vs resistentes a platinos)	Costo adicional de £18.476. QALY adicional de 0,49 ICER: £38.026 por QALY. ICER/PBI: 0,90 per cápita.	£30,000 por QALY adicional	El análisis estimó una mejora significativa el costo incremental por QALY comparado con el calculado en la evaluación original del NICE, que se basó en datos de supervivencia inmadura
Montalar (2012)(29)	España, €	Mujeres con cáncer de ovario recurrente y sensibles a platinos	Modelo	Trabectedina y DLP vs DLP	Costo, QALY e ICER	Toda la vida	Servicio Nacional de Salud	PharmaMar	Trabectedina: €1994 per 1mg vial; €530 per 0,25mg vial y DLP: €369,86 per 20mg vial. Efectos de	El costo de la medicación, reflejado en el costo por vial y el número de ciclos administrados,	Costo adicional de €22.501. QALY adicional de 0,49 ICER: €45.592 por QALY. ICER/PBI: 1,60 per cápita	€45.000 por QALY adicional	En comparación con DLP solo, la combinación de trabectedina más DLP es una terapia eficaz que excede ligeramente el

									efectos adversos; trabectedina: €431, DLP: €206. Manejo médico: trabectedina:€1 8269 y DLP: €14069	fueron los parámetros más sensibles. El número de ciclos con variación de 4 a 8 ciclos obtuvo una variación de +/- 27,4% de ICER			umbral común
Papaioannou (2011)(38)	UK, £	Mujeres con cáncer de ovario recurrente	Modelo	Trabectedina y DLP vs DLP	Costo, SLP, SG, EA y QALY	Toda la vida	Servicio Nacional de Salud	No	No figuran	No figura	ICER: £70.076 por QALY, ICER/PBI: 1,70 per cápita	£30,000 por QALY adicional	Las estimaciones de costo-efectividad presentadas por el productor son limitadas debido a los supuestos utilizados y las limitaciones del modelo presentado. A pesar del trabajo adicional, todavía existen incertidumbres, ya que no se proporcionó ninguna comparación entre la quimioterapia basada en platino (agente único o en combinación) y la trabectedina

## Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

### Bevacizumab

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura de diferentes países de Latinoamérica y el mundo identificadas. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 9 y luego se resumen los documentos hallados, en primer lugar los de Latinoamérica y luego los del resto del mundo, separándolos por entidades públicas y privadas.

Tabla 9: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiado r o Institución	País	Año	Cáncer de ovario epitelial o endotelial recidivante
Políticas de Cobertura	Latinoamérica			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	2016	Sí
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2017	NO
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2017	NO
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2016	NO
	POS (#)	Colombia	2017	NO
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2016	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2017	NM
	Otros países			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2013	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2013	SI
	Provincial Funding Summary	Canadá	2012	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2014	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2013	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2013	Si
	Aetna	EE.UU.	2016	Sí
	Anthem	EE.UU.	2017	Sí
	Cigna	EE.UU.	2017	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2013	NO

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada. En el caso de los listados positivos (#), debido a que la no mención significa la negación de la cobertura, en esos casos se coloca "No".

La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina no cubren el bevacizumab para cáncer de ovario avanzado. Sólo se dan cobertura en Argentina y México. La mayoría de los financiadores pertenecientes a países de altos ingresos relevados brindan cobertura para para pacientes con cáncer de ovario epitelial, tropa de Falopio (estadios FIGO, IIIB, IIIC y IV en combinación con

carboplatino, y paclitaxel, o gemcitabina, en primera línea luego de cirugía o ante la primera recurrencia, en pacientes que presenten buen estado funcional (ECOG 0-2) y una expectativa de vida mayor a un año al momento de iniciar el tratamiento.

## Latinoamérica

### Públicos

1. **Programa Médico Obligatorio, Argentina (2002).**<sup>2</sup> No menciona el uso bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante.
2. **Sistema Único de Reintegro, Argentina (2016).**<sup>3</sup> El bevacizumab se encuentra incluido en el listado de drogas posible de reintegro. Indicado para pacientes con cáncer de ovario epitelial, tropa de Falopio (estadios FIGO, IIIB, IIIC y IV en combinación con carboplatino, y paclitaxel, o gemcitabina, en primer línea luego de cirugía o ante la primera recurrencia, en pacientes que presenten buen estado funcional (ECOG 0-2) y una expectativa de vida mayor a un año al momento de iniciar el tratamiento.
3. **Sistema Único de Salud (SUS). Brasil (2017).**<sup>4</sup> No contempla la cobertura bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante.
4. **Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS). Brasil(2009).**<sup>5</sup> No contempla la cobertura de bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante.
5. **Garantías Explícitas en Salud. Chile (2016).**<sup>6</sup> No contempla la cobertura de bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante.
6. **Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia (2016).**<sup>7</sup> No contempla la cobertura de bevacizumab en cáncer ovário epitelial o endotelial recidivante.
7. **Cuadro Básico y Catálogo de Instrumental y Equipo Médico. México (2016).**<sup>8</sup> El bevacizumab se encuentra incluido en el listado de drogas para pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en etapa FIGO

<sup>2</sup> Ministerio de Salud. Salud Pública Argentina. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio. Anexo II Catálogo de Prestaciones. 2004. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/73649/res201-2002MS-anexoII.htm>.

<sup>3</sup> Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de reintegro resolución 400/16 2016 <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>. Accessed 25 marzo 2017

<sup>4</sup> Agência Nacional de Saúde Suplementar. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para o câncer de próstata. 2009 <http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/20091105radioterapiaimrt.pdf>. Accessed 25 marzo 2017

<sup>5</sup> Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Câncer de próstata. 2017 <http://conitec.gov.br/busca?searchword=C%C3%A2ncer%20de%20Pr%C3%B3stata&searchphrase=all>. Accessed 25 marzo 2017

<sup>6</sup> Ministerio de Salud Chile. Listado de prestaciones Especificas 2016. [http://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\\_2016\\_RECTIFICATORIO.pdf](http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf)

<sup>7</sup> Plan Obligatorio de Salud (POS) Colombia. Radioterapia de Intensidad Modulada. 2017 <https://www.minsalud.gov.co/salud/layouts/15/osssearchresults.aspx?u=https%3A%2F%2Fwww%2Eminsalud%2Egov%2Eco%2Fsalud%26k=Radioterapia%20de%20Intensidad%20Modulada>. Accessed 25 marzo 2017

<sup>8</sup> Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) Mexico. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. 2010. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/140\\_GPC\\_CA\\_PROSTATA/Gpc\\_ca\\_prostata.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/140_GPC_CA_PROSTATA/Gpc_ca_prostata.pdf). Accessed 25 marzo 2017

IV, en etapa FIGO III con tumor residual mayor a 1 cm posterior a la cirugía citorrreductora, o pacientes inoperables.

8. **Fondo Nacional de Recursos (FNR). Uruguay (2017).**<sup>9</sup> No contempla la cobertura de bevacizumab en cáncer ovárico epitelial o endotelial recidivante.

#### Privados

No se encontraron políticas de cobertura de financiadores privados de Latinoamérica.

### Otros países del mundo

#### Públicos

1. **Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), País Alemania (2013).**<sup>10</sup> contempla la cobertura de bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante.
2. **Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme). Australia (2017).**<sup>11</sup> Contempla la cobertura de bevacizumab sin especificar en qué tipo de cánceres.
3. **Agencia de Salud Pública, Canadá (2016).**<sup>12</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Contemplan la cobertura de bevacizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario con alto riesgo de recaída (pacientes en estadio III o en estadio III no resecables o en estadio IV).
4. **Alta Autoridad de Salud Francesa (HAS, del Francés Haute Autorité de Santé), Francia (2012).**<sup>13</sup> Contemplan la cobertura de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de estadios avanzados de cáncer epitelial ovárico, trompas de falopio o peritoneal primario en pacientes adultos.
5. Centro para servicios de Medicare y Medicaid (CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services), Estados Unidos (2015). Dan cobertura pacientes con cáncer de ovario epitelial aceptando su uso fuera de prospecto. No aprobado por FDA para esta indicación.

<sup>9</sup> Fondos Nacional de Recursos Uruguay. Técnicas. 2017 <http://www.fnr.gub.uy/search/node/IMRT>. Accessed 27 marzo 2017.

<sup>10</sup> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). 2013. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-865/2015-05-28\\_Modul2\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-865/2015-05-28_Modul2_Olaparib.pdf). Accessed 2 sept 2017.

<sup>11</sup> Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS PBSA. Intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. 2017. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=intensity+modulated+radiotherapy+for+prostate+cancer>. Accessed 27 marzo 2017.

<sup>12</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Proton Beam Therapy versus Photon Radiotherapy for Adult and Pediatric Oncology Patients: A Review of the Clinical and Cost Effectiveness. 2016.

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0779%20Proton%20Beam%20Therapy%20Final.pdf>. Accessed 27 marzo 2017

<sup>13</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD n° 30 : Cancer de la prostate. 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_prostate\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf). Accessed 25 marzo 2017.

6. **Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence), Reino Unido (2014).**<sup>14</sup> No recomiendan el uso de Bevacizumab en combinación con gemcitabina y carboplatino por no estar autorizado su uso.

Privados

1. **Aetna, Estados Unidos (2016).**<sup>15</sup> Contemplan la cobertura de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de estadios avanzados de cáncer epitelial ovárico, trompas de falopio o peritoneal primario en pacientes adultos
  
2. **Anthem, Estados Unidos (2017).**<sup>16</sup> Contempla la cobertura del bevacizumab en individuos con cáncer de ovario epitelial recurrente, metastásico, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente cuando se cumplen todos los criterios siguientes:
  - Bevacizumab se usa solo o en combinación con otra quimioterapia; y
  - Bevacizumab se utiliza para la enfermedad recaída o refractaria.

Y como tratamiento de mantenimiento en el tratamiento de individuos con cáncer de ovario epitelial metastásico recurrente, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario cuando se cumplen todos los criterios siguientes:

  - Bevacizumab combinada con otros agentes quimioterapéuticos de primera línea y Bevacizumab puede ser utilizado en pacientes con la progresión de la enfermedad.
  
3. **Cigna, Estados Unidos (2016).**<sup>17</sup> No menciona el uso bevacizumab en cáncer ovario epitelial o endotelial recidivante

<sup>14</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence ( NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment uidelines [CG175]. 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>. Accessed 25 marzo 2017.

<sup>15</sup> Aetna. Intensity modulated radiation therapy 2016. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500\\_599/0590.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0590.html). Accessed 25 marzo 2017.

<sup>16</sup> Anthem. 2017 [https://www.anthem.com/search/?q=Embolization\\_Ovarian%2520and%2520Iliac%2520Veins](https://www.anthem.com/search/?q=Embolization_Ovarian%2520and%2520Iliac%2520Veins). Accessed 20 agost 2017.

<sup>17</sup> Cigna. Intensity modulated radiation therapy 2015 <https://www.cigna.com/healthwellness/hw/medical-topics/radiation-therapy-for-prostate-cancer-hw76948>. Accessed 25 marzo 2017.

## Trabectedina

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura de diferentes países de Latinoamérica y el mundo identificadas. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 10 y luego se resumen los documentos hallados, en primer lugar los de Latinoamérica y luego los del resto del mundo, separándolos por entidades públicas y privadas.

Tabla 10: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiator o Institución	País	Año	Cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente
Políticas de Cobertura	Latinoamérica			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	2004/2016	NM*/NM*
	Banco Nacional de drogas del Ministerio de Salud de la Nación (#)	Argentina	2017	NM*
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2017	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2016	NM*
	POS (#)	Colombia	2017	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2017	NM*
	Otros países			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2017	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2017	NM*
	Provincial Funding Summary	Canadá	2017	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2016	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2016	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2017	NM
	Aetna	EE.UU.	2017	No
	Anthem	EE.UU.	2017	No
	Cigna	EE.UU.	2017	No
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2016	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada. En el caso de los listados positivos (#), debido a que la no mención significa la negación de la cobertura, en esos casos se coloca "NM\*" en color rojo.

No se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina que incluyan a la trabectedina en cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente. Las políticas de cobertura relevadas pertenecientes a países de altos ingresos no brindan cobertura para la trabectedina en cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente.

## Latinoamérica

### Públicos

1. Programa Médico Obligatorio, Argentina (2004).<sup>18</sup>  
No menciona el uso de trabectedina.
2. Sistema Único de Reintegro, Argentina (2017).<sup>19</sup>  
No menciona el uso de trabectedina para cáncer ovárico epitelial o endotelial recurrente resistente.
3. Banco Nacional de drogas del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina (2017).<sup>20</sup>  
La trabectedina no se encuentra incluida en el listado de drogas oncológicas o citostáticas para pacientes sin cobertura social.
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS, (CONITEC-SUS), Brasil (2017).<sup>21</sup>  
No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.
5. Agência Nacional de Saúde Suplementar, Brasil (2017).<sup>22</sup>  
No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.
6. Garantías Explícitas en Salud, Chile (2016).<sup>23</sup>  
No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.
7. Plan Obligatorio de Salud (POS), Colombia (2017).<sup>24</sup>  
No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.
8. Cuadro Básico y Catálogo de Instrumental y Equipo Médico (CSG), México (2016).<sup>25</sup>

<sup>18</sup> Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O). Resolución 310/2004. <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed September 1, 2017.

<sup>19</sup> Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000-269999/266970/res400-5.pdf>. Accessed September 1, 2017.

<sup>20</sup> Banco Nacional de drogas del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina <http://www.msal.gob.ar/images/stories/tramites-servicios/banco-drogas/18-05-2017-vademecum-oncologico.pdf>. Accessed September 1, 2017.

<sup>21</sup> Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías No Sus. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=trabectedina&searchphrase=all>. Accessed September 1, 2017.

<sup>22</sup> Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasilia2017. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=trabectedin&Search=>. Accessed September 1, 2017.

<sup>23</sup> Garantías Explícitas en Salud AUGE-GES. [http://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wpcontent/uploads/2016/07/LEP\\_2016\\_RECTIFICATORIO.pdf](http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf). Accessed September 1, 2017.

<sup>24</sup> Plan Obligatorio de Salud (POS). <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=trabectedina&scope=Todos>. Accessed September 1, 2017.

No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

9. Fondo Nacional de Recursos (FNR), Uruguay (2017). 26

No mencionan el uso de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

#### Privados

No se encontraron políticas de cobertura de financiadores privados argentinos.

### Otros países del mundo

#### Públicos

1. **Federal Joint Committee (G-BA, del alemán Der Gemeinsame Bundes-ausschuss), Alemania (2015).**<sup>27</sup>

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

2. **Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme), Australia (2017).**<sup>28</sup>

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

3. **Provincial Funding Summary, Canadá (2017) y Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Canadá (2016).**<sup>29</sup>

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente. El CADTH en el año 2016 no recomendó el reembolso de trabectedina para el tratamiento de leiomiomas o liposarcoma debido a que no ha demostrado beneficio clínico comparado con dacarbazina.

4. **Alta Autoridad de Salud Francesa (HAS, del Francés Haute Autorité de Santé), Francia (2016).**<sup>30</sup>

<sup>25</sup> Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Ciudad de México: Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/CB2014/index/EDICION\\_2016\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf). Accessed September 1, 2017.

<sup>26</sup> Fondo Nacional de Recursos. [http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\\_con\\_medicamentos](http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos). Accessed September 1, 2017.

<sup>27</sup> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). <https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Accessed September 1, 2017.

<sup>28</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing?initial=t>. Accessed September 1, 2017.

<sup>29</sup> Provincial Funding Summary. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_provfund\\_trabectedin\\_yondelis\\_lipo-leio.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_trabectedin_yondelis_lipo-leio.pdf). Accessed September 1, 2017.

<sup>30</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/yondelis\\_ct\\_5252.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/yondelis_ct_5252.pdf) [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14798\\_YONDELIS\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT14798.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14798_YONDELIS_PIC_REEV_Avis3_CT14798.pdf). Accessed September 1, 2017.

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente. A partir del año 2008 está aprobado su uso en pacientes con sarcoma de tejidos blandos en los que el tratamiento basado en antraciclinas e ifosfamida han fracasado, a pesar de concluir que no ofrece ningún beneficio real en el tratamiento en estos pacientes. En el año 2016 este dictamen fue reconfirmado por el Comité de Transparencia.

5. **Centro para servicios de Medicare y Medicaid (CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services), Estados Unidos (2017).**<sup>31</sup>

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

6. **Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence), Reino Unido (2017).**<sup>32,33</sup>

En el año 2016 no recomendó para tratamiento de la primera recurrencia de cáncer de ovario sensible al platino, la combinación de trabectedina con doxorubicina liposomal pegilada. Contempla su cobertura para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos avanzados si las antraciclinas e ifosfamida ha fallado, o no se pueden tolerar, o si estas son inadecuadas.

Privados

1. **Aetna, Estados Unidos (2017).**<sup>34</sup>

Considera que Yondelis® es experimental para pacientes con cáncer de ovario.

2. **Anthem, Estados Unidos (2017).**<sup>35</sup>

No se menciona la cobertura de trabectedina para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial o endotelial recurrente resistente.

3. **Cigna, Estados Unidos (2017).**<sup>36</sup>

Contempla la cobertura de trabectedina en aquellas situaciones medicamente necesarias para las cuales fue aprobada por FDA y recomendada por la Red de Centros para el tratamiento integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, National Comprehensive Cancer Network).

<sup>31</sup> Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Accessed September 1, 2017.

<sup>32</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta389/chapter/1-Recommendations>. Accessed September 1, 2017.

<sup>33</sup> National Cancer Drugs Fund list. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/nhs-england-drugs-list-v12.pdf>. Accessed September 1, 2017.

<sup>34</sup> Aetna. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900\\_999/0903.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0903.html). Accessed September 1, 2017.

<sup>35</sup> Anthem. [https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content\\_path=provider/f2/s3/t0/pw\\_a111727.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=By%20Alpha#P456\\_21840](https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s3/t0/pw_a111727.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=By%20Alpha#P456_21840). Accessed September 1, 2017.

<sup>36</sup> Cigna. [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_1403\\_coveragepositioncriteria\\_oncology.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf). Accessed September 1, 2017.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

No se identificaron acuerdos de precios públicos para el bevacizumab y trabectedina para el cáncer de ovario epitelial avanzado entre los financiadores consultados.

La oferta recibida de bevacizumab no realizará reajuste del IPC hasta el 2018. La oferta recibida de Trabectedina ofrece un 30% de descuento cuando la compra incluya más de 100 unidades.

### **Precio Máximo Industrial**

#### Bevacizumab

El precio de referencia internacional para bevacizumab (solución inyectable de 100mg/4ml) se calculó promediando los precios máximos de venta de Brasil y Colombia, los cuales, a diciembre del año 2016, fueron 1.398 reales y \$767.478,12 colombianos respectivamente, lo que en pesos chilenos equivale a \$285.637 y \$170.180 respectivamente. El promedio de ambos precios es \$227.909, lo que se considera el precio de referencia internacional por 4 mL de Avastin.

El precio mínimo encontrado en Mercado Publico en los últimos 3 años, para Bevacizumab (100mg/4ml) fue de \$303.060 año 2017.

Considerando el precio recibido por cotización del laboratorio, el Precio Máximo Industrial de 4 mL de Bevacizumab 100 mg es de \$218.205.

#### Trabectedina

El precio de referencia internacional, obtenido como promedio de los precios de los países de Brasil, Ecuador y Colombia para Trabectedina (1mg polvo liofilizado para inyección) es de \$938.641.

El precio mínimo encontrado en Mercado Publico en los últimos 3 años, para Trabectedina (1mg polvo liofilizado para inyección) fue de \$1.710.000 año 2017.

Considerando el precio de la oferta recibida por parte del laboratorio, el Precio Máximo Industrial por 1 mg para inyección de trabectedina es de \$1.324.321.

### **Impacto Presupuestario**

Se estimó que unos 268 pacientes podrían utilizar bevacizumab cada año para el tratamiento en cuestión. Esta estimación parte de una incidencia cáncer de ovario de 6,4 mujeres cada 100.000 (desde 20 años de edad), por año. De éstas, un 90% sería cáncer de ovario epitelial, y el 67% sería en etapa III o IV. Se estimó que 201 podrían utilizar bevacizumab en segunda línea ya que se estima que un 75% tienen reincidencia después de la primera línea. Además, que 40 podrían utilizar trabectedina ya que de las 268 mujeres con cáncer ovárico epitelial en etapa III o IV, y de las 75% que tienen reincidencia después de tratamiento en primera línea, unas 20% serían

sensibles a platino. Cada paciente consume 11 presentaciones de 100 mg de Bevacizumab por ciclo y 2 de Trabectedina por ciclo.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Los precios considerados en esta estimación para Trabectedina (1mg polvo liofilizado para inyección) fue \$1.710.000 valor neto (la oferta ofrece un 30% de descuento con una venta de 100 o más unidades, lo cual no fue contemplado para este impacto presupuestario), según oferta recibida y para Bevacizumab (100mg/4ml) fue de \$218.205 valor neto, según oferta recibida. La estimación para el impacto presupuestario arrojó los resultados que muestra la tabla 11.

Tabla 11 Proyección Presupuestaria (M\$)

	2018	2019	2020	2021	2022
Bevacizumab 1a línea	13.801.436	14.215.479	14.641.943	15.081.201	15.533.637
Bevacizumab 2a línea	6.369.893	6.560.990	6.757.820	6.960.554	7.169.371
Trabectedina	1.815.227	1.869.684	1.925.774	1.983.547	2.043.054

Miles de pesos chilenos



## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Cáncer de Ovario.

**Garantía:** Acceso a tratamiento farmacológico (EV).

**Población Bajo Control:** Se adjunta Tabla pacientes GES cáncer de Ovario.

Casos Vigentes Cáncer de Ovario GES acumulado al 7 de Julio 2017 Fuente Sigges FONASA							
Servicios de Salud	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total general
Aconcagua		2		1			3
Antofagasta		15	22	10	27	10	84
Araucanía Sur		28	67	34	38	22	189
Arica		2	2	6	5	4	19
Aysen					2		2
BioBio		10	1	7	13	6	37
Concepcion		56	51	28	29	28	192
Coquimbo		15	13	12	13	16	69
del Libertador B.OHiggins		15	11	15	25	31	97
del Maule		17	29	30	27	18	121
Del Reloncavi		24	18	14	12	13	81
Iquique		1	2	3			6
Magallanes		5	1	2	6	5	19
Metropolitano Central		39	26	28	22	16	131
Metropolitano Norte		12	20	13	26	15	86
Metropolitano Occidente		23	26	27	49	22	147
Metropolitano Oriente		9	17	22	21	12	81
Metropolitano Sur		18	19	23	28	29	117
Metropolitano Sur Oriente		72	49	36	41	37	235
Nuble		5	5	11	16	13	50
Osorno	1	17	7	5	9	8	47
Talcahuano		23	17	7	16	14	77
Valdivia		15	22	12	12	7	68
Valparaiso San Antonio		22	27	29	40	19	137
Vina del Mar Quillota		17	6	12	24	15	74
<b>Total general</b>	<b>1</b>	<b>462</b>	<b>458</b>	<b>387</b>	<b>501</b>	<b>360</b>	<b>2169</b>

**Especialidades requeridas:** Ginecología- Oncología - Anatomía Patológica

**Equipo Profesional de Apoyo:** Equipo oncológico conformado por TENS-Enfermera y Químico Farmacéutico

**Exámenes Asociados:** Biopsia

**Otros Requerimientos:** Farmacia oncológica, Unidades de Quimioterapia

**Red de atención Potencial:** Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017

CÁNCER OVARIO EPITELIAL					
Servicio de Salud	Sospecha	Confirmación Diagnóstica (Incluye cirugía diagnóstica y etapificación)	Tratamiento		Seguimiento
			Cirugía	Quimioterapia	
Arica	TODO ESTABLECIMIENTO QUE CUENTE CON ESPECIALISTA GINECÓLOGO QUE HAGA UNA SOSPECHA FUNDADA	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica
Iquique		H. Ernesto Torres, Iquique	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Centro Oncológico Antofagasta / H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique / Centro Oncológico Antofagasta
Antofagasta		H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / H. Carlos Cisternas, Calama	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Centro Oncológico Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / H. Carlos Cisternas, Calama / Centro Oncológico Antofagasta
Atacama		H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Centro Oncológico Antofagasta	H. San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar / Centro Oncológico Antofagasta
Coquimbo		H. San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo	H. San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo	H. San Juan de Dios, La Serena	H. San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo
Valparaíso - San Antonio		H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio
Viña del Mar - Quillota		H. Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quiplué	H. Gustavo Fricke, Viña del Mar	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quiplué
Aconcagua		H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. San Camilo, San Felipe / H. San Juan de Dios, Los Andes
Metropolitano Norte		Instituto Nac. del Cáncer	Instituto Nac. del Cáncer	Instituto Nac. del Cáncer	Instituto Nac. del Cáncer / Hospital San José
Metropolitano Occidente		H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes
Metropolitano Central		H. San Borja	H. San Borja	H. San Borja	H. San Borja
Metropolitano Oriente		CRS Cordillera	H. Luis Tisné	Servicio de Salud Oriente*	CRS Cordillera
Metropolitano Sur		H. Barros Luco / H. Parroquial, San Bernardo	H. Barros Luco / H. Parroquial, San Bernardo	H. Barros Luco	H. Barros Luco / H. Parroquial, San Bernardo
Metropolitano Sur Oriente		H. Sotero del Río / H. Padre Hurtado	H. Sotero del Río / H. Padre Hurtado	Hosp. Sotero del Río	H. Sotero del Río / H. Padre Hurtado / H. La Florida
O'Higgins		H. Rancagua / H. San Juan de Dios, San Fernando	H. Rancagua	H. Rancagua	H. Rancagua / H. San Juan de Dios, San Fernando
Maule		H. Cesar Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares	H. Cesar Garavagno, Talca	H. Cesar Garavagno, Talca	H. Cesar Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares
Nuble		H. Herminda Martín, Chillán / H. San Carlos	H. Herminda Martín, Chillán	H. Guillermo Grant, Concepción	H. H. Martín, Chillán
Concepción		H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción / H. Coronel / H. Lota
Arauco		H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Talcahuano		H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano
Bío Bío		H. Víctor Ríos Ruiz, Los Angeles	H. Víctor Ríos Ruiz, Los Angeles	H. Víctor Ríos Ruiz, Los Angeles	H. Víctor Ríos Ruiz, Los Angeles
Araucanía Norte		H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco
Araucanía Sur		H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco
Valdivia		H. Valdivia	H. Valdivia	H. Valdivia	H. Valdivia
Osorno		H. Osorno	H. Osorno	H. Osorno	H. Osorno
Reloncaví		H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt
Chiloé		H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Pto Montt
Aisén		H. Valdivia	H. Valdivia	H. Valdivia	H. Valdivia
Magallanes	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas / H. Valdivia (casos complejos)	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas / H. Valdivia (casos complejos)	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas	

**Conclusión:** Se recomienda Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con ciertas limitaciones en apoyo diagnóstico y resolución quirúrgica.

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Bevacizumab y Trabectedina contenida en este informe, 5 ensayos clínicos aleatorizados recibieron financiamiento de laboratorios o institutos (Hoffmann-La Roche 2 estudios, Genetech 1 estudio y National Cancer Institute EEUU 2 estudios, respectivamente).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de bevacizumab, 6 estudios reportan no haber recibido financiamiento privado, 1 estudio fue financiado por Hoffmann-La Roche Ltd, 1 estudio no reporta si recibió o no financiamiento. Respecto de trabectedina 2 estudios fueron financiados por PharmaMar, 1 estudio no reporta haber recibido financiamiento y 1 estudio fue financiado por el NHS de Reino Unido.

### Repercusiones Sociales

Dado que, las pacientes con cáncer de ovario tratadas en primera o segunda línea con los tratamientos evaluados responden de manera desigual, teniendo como potencial beneficio la reducción leve en mortalidad y progresión de la enfermedad en un solo tratamiento, los impactos en capacidad funcional y calidad de vida se pueden considerar inciertos. Con la evidencia científica disponible, se puede afirmar que no es posible referirse a efectos que puedan traducirse en beneficios sociales como, por ejemplo, empleabilidad, requerimiento de apoyos técnico-médicos, entre otros.

Por otra parte, tampoco es posible referirse al apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo en el entorno social de las pacientes.

En ese contexto, dado que la evidencia científica muestra que existen algunos subgrupos donde la eficacia de un tratamiento podría ser mayor, dichos pacientes podrían ver estos potenciales beneficios sociales en mayor magnitud.

### Repercusiones Jurídicas

#### A) Medicamento Bevacizumab:

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Bevacizumab, desde el año 2012 a abril de 2017, existe un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE; un recurso rechazado para otorgar cobertura en el sistema FONASA; y, finalmente un recurso acogido para otorgar cobertura en el sistema ISAPRE.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento

que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850.

En consecuencia, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

#### B) Medicamento Trabectedina

Al respecto, corresponde señalar que conforme a la información recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

En cuanto a la oferta económica recibida por el proveedor, ésta no se ajusta a lo dispuesto en el artículo 17, del Reglamento antes citado, en tanto dicha oferta, no puede estar condicionada a la compra de un volumen determinado. Lo anterior, no debiera generar un impacto negativo en la evaluación, en tanto el precio máximo industrial fijado en esta instancia es inferior a la oferta presentada por el proveedor.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850. Sin perjuicio de lo anterior, se hace presente que, dado que el precio máximo industrial fijado en esta instancia es inferior a la oferta presentada conforme al artículo 17 del Reglamento citado, es posible prever que pueden existir dificultades en la adquisición, la que no puede realizarse por un precio superior al máximo

industrial. Por lo anterior, se sugiere que la CENABAST adopte los resguardos pertinentes, en conformidad a las facultades especiales otorgadas por la ley N°20.850.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.



## **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGÉ Cáncer de Ovario Epitelial. 2013. p. 2–53.
2. Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;0(0):14737140.2017.1299575.
3. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun;30(17):2039–45.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer.* 2015 Mar;136(5):E359-86.
5. Thomas J Herzog, MD;Deborah K Armstrong M. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) epithelial ovarian, fallopian tubal, and peritoneal cancer. UptoDate;
6. Michael J Birrer, MD P, Keiichi Fujiwara, MD P. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease [Internet]. UptoDate; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Robert L Coleman, MD; Paul Sabbatini M. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-sensitive disease. UptoDate;
8. European Medicines Agency (EMA). Yondelis trabectedina. Vol. 2001. 2015.
9. Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014;7(1):57.
10. Roviello G, Bachelot T, Hudis CA, Curigliano G, Reynolds AR, Petrioli R, et al. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017;75:245–58.
11. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, De Boer A, Liu G, Maitland-Van Der Zee AH. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(9):1–27.
12. Ye Q, Chen H-L. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Sep;288(3):655–66.
13. Wang TS, Lei W, Cui W, Wen P, Guo HF, Ding SG, et al. A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Indian J Cancer.* 2014;51 Suppl 3(2):e95-8.
14. Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J. Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12).
15. Ding S-S, Li L, Yu C-X. Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. *J BUON.* 2014;19(4):965–72.

16. Su Y, Yang W-B, Li S, Ye Z-J, Shi H-Z, Zhou Q. Effect of Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab on Survival in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *PLoS One*. 2012;7(4):e35629.
17. Li Y, Liang X-Y, Yue Y-Q, Sheng L, Liu J-K, Wang Z-Y, et al. Does the addition of drugs targeting the vascular endothelial growth factor pathway to first-line chemotherapy increase complete response? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2016;37(5):6297–306.
18. Li J, Li S, Chen R, Yu H, Lu X. The prognostic significance of anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2015;8(1):54.
19. Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(9):673–83.
20. Li X, Zhu S, Hong C, Cai H. Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2015;7995(December):1–21.
21. Yi S, Zeng L, Kuang Y, Cao Z, Zheng C, Zhang Y, et al. Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:973–84.
22. Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(7):1–524.
23. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul;28(19):3107–14.
24. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014 May;32(13):1302–8.
25. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. 2014;
26. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian . *Gynecol Oncol*. 2015;137(2015):3–4.
27. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1104390>. 2011;2473–83.

28. Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Heal*. 2013;16(4):507–16.
29. Montalar J, Cajaraville G, Carreras M-J, Rubio MJ, García-San Andrés B, Oyagüez I, et al. Trabectedin plus PLD versus PLD monotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis in Spain. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2012;ejhpharm-2012.
30. Lesnock JL, Farris C, Krivak TC, Smith KJ, Markman M. Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):473–8.
31. Barnett JC, Alvarez Secord A, Cohn DE, Leath CA, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost effectiveness of alternative strategies for incorporating bevacizumab into the primary treatment of ovarian cancer. *Cancer*. 2013;119(20):3653–61.
32. Chan JK, Herzog TJ, Hu L, Monk BJ, Kiet T, Blansit K, et al. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer—a cost-effectiveness analysis. *Oncologist*. 2014;19(5):523–7.
33. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):677–83.
34. Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, Monk BJ, Burger RA, Straughn JM, et al. A cost–utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: Incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):293–9.
35. Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(5):e461.
36. Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The cost-effectiveness of bevacizumab in advanced ovarian cancer using evidence from the icon7 trial. *Value Heal*. 2016;19(4):431–9.
37. Wysham WZ, Schaffer EM, Coles T, Roque DR, Wheeler SB, Kim KH. Adding bevacizumab to single agent chemotherapy for the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A cost effectiveness analysis of the AURELIA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):340–5.
38. Papaioannou D, Rafia R, Stevenson MD, Stevens JW, Evans P. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. *Heal Technol Assess*. 2011;15:69–75.

## ANEXO SEGURIDAD

### Bevacizumab

#### Reacciones adversas

#### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente.

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas siguientes enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La tabla siguiente muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con Avastin a través de:

- incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,

- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La segunda tabla muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La otra tabla también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Avastin puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla de reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesob,d, Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosantea		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropeniab Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,d				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periféricab Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversiblea b,d	Encefalopatía hipertensiva a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Congestiva b,d Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensiónb,d, Tromboembolismo (venoso)b,d	Tromboembolismo (arterial)b,d Hemorragiab,d Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombóticaa,b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis Epistaxis Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis b,d, Embolia pulmonar Hipoxia Disfonía a				Hipertensión pulmonar a, Perforación del tabique nasal a

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal b,d Perforación intestinal íleo Obstrucción intestinal,  Fístulas recto-vaginales d,e, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar a,b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas b,d, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula b,d  Debilidad, muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula a,b Osteonecrosis no mandibular a,f
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria b,d					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica b,c,d	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías Fetales a,b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes.

Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

<sup>a</sup> Para más información, consulte la Tabla de “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

<sup>b</sup> Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

<sup>c</sup> Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

<sup>d</sup> Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

- <sup>e</sup> Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

<sup>f</sup> Observado sólo en población pediátrica

Tabla de reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Absceso a,b , Infección Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia a, Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, Encefalopatía hipertensiva
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva a,b Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión a,b	Tromboembolismo (arterial)a,b, Hemorragia a,b, Tromboembolismo (venoso) a,b, Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal b,c
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis a,b, Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia,				Hipertensión Pulmonar c, Perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-Vaginales c,d, Trastorno				Perforación gastrointestinal a,b Úlcera gastrointestinal c, Hemorragia rectal



		gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular biliar b,c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas a,b, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula a,b Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular b, c
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria a,b				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica a,b
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales a,b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el brazo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

<sup>a</sup> Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

<sup>b</sup> Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

<sup>c</sup> Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

<sup>d</sup> Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

## **Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas**

### **Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas**

Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fistula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En ensayos clínicos con Avastin se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

### **Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240**

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con Avastin y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con Avastin + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomía derivativa.

**Fístulas no-GI**

El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con Avastin y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes (  0,1% y < 1%) implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Avastin, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

**Cicatrización de heridas**

Debido a que Avastin puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avastin no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avastin en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,8% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control (NCI-CTCAE v.3).

### **Hipertensión**

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 14% en los brazos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia, comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

### **Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior**

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

### **Proteinuria**

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con Avastin. La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCI- CTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron  $\leq 2$  g/24 h, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles  $< 2$  g/24 h.

### **Hemorragia**

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis).

### **Hemorragias asociadas al tumor**

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo

incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCI- CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de Grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la

escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

### **Tromboembolismo**

Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 2,1% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar Avastin en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los brazos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

### **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)**

En los ensayos clínicos con Avastin, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los brazos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + Avastin (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de

doxorubicina superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se combine con bevacizumab.

#### **Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión**

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Avastin en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Avastin es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

#### **Infecciones**

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

#### **Insuficiencia ovárica/fertilidad**

En el ensayo NSABP C-08, fase III de Avastin en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH  $\geq$  30 mUI/mL y un valor negativo de  $\beta$ -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

#### **Anomalías de laboratorio**

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin.

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Avastin, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

## Experiencia poscomercialización

Tabla de reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesicular biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Se han notificado casos de Osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Avastin, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos
	Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con Avastin.
Sistema de clasificación de órganos	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

\*si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos

## Trabectedina

### Reacciones adversas

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos en ensayos clínicos con las pautas posológicas recomendadas para las dos indicaciones.

Cabe esperar que la mayoría de los pacientes tratados con Yondelis presenten reacciones adversas de cualquier grado (el 91 % en monoterapia y el 99 % en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10 % en monoterapia y 25 % en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron neutropenia, náuseas, vómitos, aumento de AST/ALT, anemia, fatiga, trombocitopenia, anorexia y diarrea.

Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % y el 0,9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal o multiorgánica y rabdomiolisis.

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con la pauta recomendada para el sarcoma de los tejidos blandos (1,5 mg/m<sup>2</sup>, infusión de 24 horas cada 3 semanas) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Reguladoras). Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes con sarcoma de los tejidos blandos de los ensayos clínicos.
Infecciones e infestaciones	<b>Frecuentes</b> Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia* (grado 3 = 26 %, grado 4 = 24 %), trombocitopenia* (grado 3 = 11 %, grado 4 = 2 %), anemia* (grado 3 = 10 %, grado 4 = 3 %), leucopenia* <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Anorexia (grado 3-4 < 1 %) <b>Frecuentes</b> Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes</b> Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes</b> Dolor de cabeza <b>Frecuentes</b> Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia
Trastornos vasculares	<b>Frecuentes</b> Hipotensión, sofocos <b>Poco frecuentes</b> Síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Frecuentes</b> Disnea (grado 3-4 = 2 %), tos
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Vómitos (grado 3-4 = 6,5 %), náuseas (grado 3-4 = 6 %), estreñimiento (grado 3-4 < 1 %) <b>Frecuentes</b> Diarrea (grado 3-4 < 1 %), estomatitis (grado 3-4 < 1 %), dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares	<b>Muy frecuentes</b> Hiperbilirrubinemia* (grado 3 = 1 %), incremento de alanina aminotransferasa* (grado 3 = 38 %, grado 4 = 3 %), incremento de aspartato aminotransferasa* (grado 3 = 44 %, grado 4 = 7 %), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*, incremento de la gammaglutamiltransferasa*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Frecuentes</b> Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Frecuentes</b> Mialgia, artralgia, dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><b>Muy frecuentes</b> Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4 = 1 %)</p> <p><b>Frecuentes</b> Pírexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección</p>
Exploraciones complementarias	<p><b>Muy frecuentes</b> Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre* (grado 3-4 = 4 %), incremento de la creatinina en sangre*, disminución de la albúmina en sangre*</p> <p><b>Frecuentes</b> Pérdida de peso</p>

\* Tomado de datos de laboratorio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el fármaco del estudio y señalados en  $\geq 5\%$  de las pacientes con cáncer de ovario asignadas aleatoriamente a recibir Yondelis 1,1 mg/m<sup>2</sup> / DLP 30 mg/m<sup>2</sup> en el ensayo fundamental ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como valores analíticos.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas documentadas en ≥ 5 % de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301					
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7
		Anemia*	94,9	12,9	5,7
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1	
	Frecuentes	Hipopotasemia	6,3	2,1	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3	
		Disgeusia	5,4	0,3	
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Síndrome de fuga capilar			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3
		Estreñimiento	20,4	0,9	
		Estomatitis	19,2	0,9	
		Diarrea	17,1	2,1	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6	
		Dispepsia	7,5	0,3	
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia*	(25,2)	(0,3)	
		Incremento de alanina aminotransferasa*	96,1	45,6	4,5
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	24	3,9	
		Alopecia	12		
	Frecuentes	Exantema	8,1		

		Hiperpigmentación cutánea	5,4		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	0,3
		Astenia	15,3	1,2	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1	
		Pirexia	10,2	0,9	
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9

\* Tomado de datos de laboratorio

Las reacciones siguientes se han notificado con una frecuencia inferior al 5 % en el grupo de tratamiento combinado, pero se recogen aquí por su relevancia clínica: infección neutropénica (< 1 %), septicemia neutropénica (< 1 %), pancitopenia (1,8 %), insuficiencia de la médula ósea (1,5 %), granulocitopenia (1,5 %), deshidratación, insomnio, neuropatía sensorial periférica, síncope, disfunción ventricular izquierda (< 1 %), embolia pulmonar (1,2 %), edema pulmonar (< 1 %), tos, hepatotoxicidad (< 1 %), incremento de la gammaglutamiltransferasa, incremento de la bilirrubina conjugada, dolor musculoesquelético, mialgia, incremento de la creatinina en sangre, edema/edema periférico, reacciones en el lugar de la cateterización.

En el grupo de Yondelis + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 ó 4 (96 % frente a 87 %) y de reacciones adversas graves (44 % frente a 23 % para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93 % y 66 %), la anemia (37 % y 14 %) y la trombocitopenia (41 % y 19 %). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

## Descripciones de reacciones adversas particulares

### **Reacciones adversas más frecuentes**

#### **Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

##### Neutropenia:

La neutropenia es el tipo de toxicidad hematológica más frecuente. Sigue una pauta previsible de inicio rápido y reversibilidad, y raramente se asocia con fiebre o infección. Los mínimos de neutrófilos ocurren con una mediana de 15 días y se recuperan en una semana. El análisis por ciclos realizado en pacientes tratados en monoterapia mostró neutropenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 19 %

y 8 % de los ciclos respectivamente. En esta población se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos.

##### Trombocitopenia:

Se observaron reacciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia en < 1 % de los pacientes tratados en monoterapia. El análisis por ciclos realizado con estos pacientes mostró trombocitopenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente.

##### Anemia:

En el 93 % y el 94 % de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal fueron del 46 % y del 35 %, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente.

#### **Trastornos hepatobiliares**

##### Incrementos de los niveles de AST/ALT:

La mediana del tiempo para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto. El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no

siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo.

#### Hiperbilirrubinemia:

Los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición.

Las pruebas de la función hepática predictivas de toxicidad intensa (en cumplimiento de la ley de Hy) y las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes en las dos pautas de tratamiento.

#### **Otras reacciones adversas**

Elevaciones de CPK y rhabdomiolisis: en el 23-26 % de los pacientes de las dos pautas de tratamiento se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rhabdomiolisis.

Alopecia: se notificó alopecia en alrededor del 3 % de los pacientes tratados con la pauta de monoterapia; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1.

Fallo hepático: Se han notificado casos raros de fallo hepático (incluyendo casos con desenlace fatal) en pacientes con enfermedades subyacentes graves tratados con trabectedina, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia post comercialización. Algunos factores de riesgo, que pueden haber contribuido al aumento de la toxicidad de trabectedina observados en estos casos, fueron: el manejo inadecuado de la dosis de acuerdo a las directrices recomendadas, la interacción potencial a través del CYP3A4 debido a múltiples sustratos competidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP3A4, o la falta de profilaxis con dexametasona.

Reacciones alérgicas: Durante los ensayos clínicos, se notificaron casos de hipersensibilidad en el 2% de los pacientes que recibieron trabectedina ya fuera sola o en combinación con DLP, y la mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 de gravedad.

Durante la experiencia post comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia muy rara para los casos con desenlace fatal, asociadas a la administración de trabectedina sola o en combinación con DLP,

Extravasación y necrosis tisular: Durante la vigilancia post-comercialización, se han notificado algunos casos de extravasación de trabectedina con necrosis tisular posterior que requirieron desbridamiento.

Shock séptico: Durante los estudios clínicos y la experiencia post-comercialización, han sido notificados con poca frecuencia casos de shock séptico, algunos de los cuales fueron mortales, ya fuera en pacientes tratados con monoterapia o terapia de combinación

