



USO DE BEVACIZUMAB EN CÁNCER CERVICOUTERINO AVANZADO

Revisión rápida

Gabay, Carolina

Uso de Bevacizumab en cáncer cervicouterino avanzado / Carolina Gabay ; Maria Celeste Díaz ; Johana Caldano. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

Libro digital, Otros

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3945-58-8

1. Cáncer. 2. Medicamentos . 3. Análisis de Costos. I. Díaz, Maria Celeste II. Caldano, Johana III.

Título

CDD 615.798

ISBN 978-987-3945-58-8



Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

Publicación: Agosto de 2018

Contenido

Glosario.....	5
1. Introducción	6
2. Alcance y Objetivo	6
3. Metodología.....	6
4. La tecnología.....	9
5. Resumen de evidencia.....	9
Consideraciones de implementación.....	15
Anexo	16

GLOSARIO

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

EA: eventos adversos

EAs: eventos adversos serios

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EE: enfermedad estable

EMA: Agencia de medicamentos europea

ES: estadísticamente significativo

FDA: Administración de drogas y alimentos de Estados Unidos

HR: Hazard ratio

IC: intervalo de confianza

ICER: razón de costo efectividad incremental

PTEs: pacientes

QALY: años ganados ajustados por calidad de vida

RC: respuesta completa

RP: respuesta parcial

SLP: sobrevida libre de progresión

SV: sobrevida

SVG: sobrevida global

TRO: tasa de respuesta objetiva

TTO: tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es la cuarta causa de muerte en el mundo por cáncer en las mujeres, con un estimado de 528.000 nuevos casos en 2012 representando un 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres a nivel mundial. De éstas un 87% ocurrió en regiones menos desarrolladas¹.

En Argentina, cada año se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino², donde la mortalidad disminuyó a lo largo del periodo 1980-2016. A partir del año 2013 hubo un mayor aumento de la velocidad de reducción (-1,2% anual). En el año 2016 en nuestro país el cáncer cervicouterino correspondió a 7,5 defunciones por 100.000 mujeres, la mayor tasa ajustada se registró en la provincia de Misiones (14,7) y la menor en La Pampa. Las provincias del NEA y Salta del NOA junto a Tierra del Fuego, Santa Cruz, Chubut y San Juan, integran los quintiles de mortalidad por cáncer cervicouterino más elevados. Mientras que en CABA, Mendoza, La Pampa, San Luis y La Rioja integran el quintil más bajo.

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

2. ALCANCE Y OBJETIVO

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

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta 01/07/2018 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

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

² Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/atlas-de-mortalidad-por-cancer-argentina-2011-2015/>

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés;
- estudios con descripción del diseño y métodos;
- evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

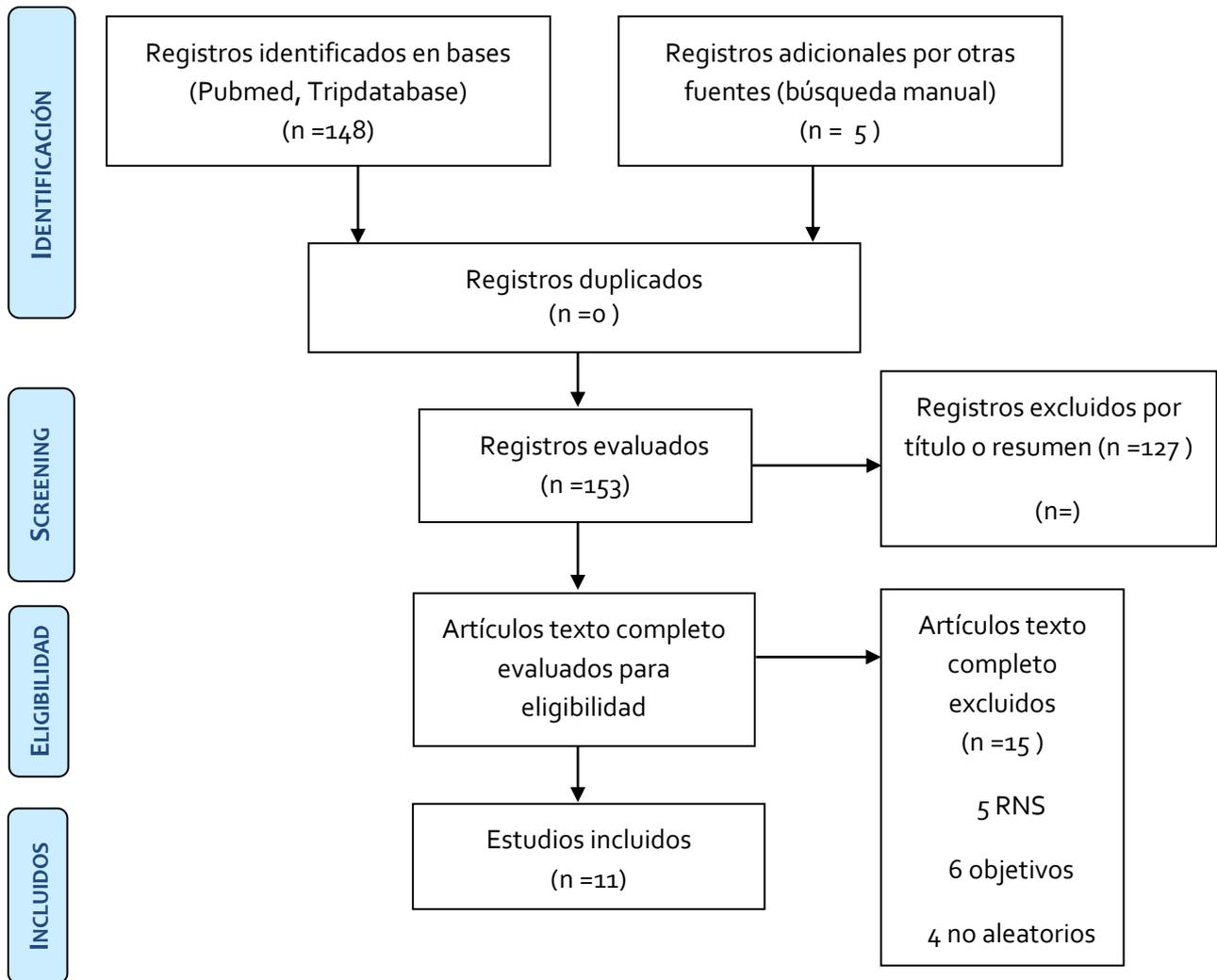
- Otro idioma por fuera del inglés o español;
- estudios en animales o in vitro;
- reportes de casos, series de casos o casos y controles;
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión (cáncer cervicouterino, bevacizumab);
- otra situación clínica por fuera a la analizada.

Puntos finales: SVG, SLP; seguridad.

Términos MESH

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

RESUMEN DE BÚSQUEDA



4. LA TECNOLOGÍA

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

De acuerdo a la disposición de **ANMAT N° 8071 /14** se registra bevacizumab bajo la siguiente indicación:

En combinación con cisplatino o carboplatino y paclitaxel o topotecan con paclitaxel en adultos con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico.

5. RESUMEN DE EVIDENCIA

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

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

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

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

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

El análisis interino publicado en el 2014³, planificado a los 173 eventos, presentó dos fechas de cierre: 6 de febrero del 2012 y 12 de diciembre del mismo año. Los resultados de los datos obtenidos a partir de las ramas con bevacizumab son de la segunda fecha. Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses para la primer fecha, la combinación con topotecan en comparación con el uso de cisplatino ya sea con el agregado o no de bevacizumab, fue asociada con una mayor riesgo de progresión (HR: 1,39; IC95% 1,09 -1,7) sin afectar la sobrevida global (HR: 1,20; IC99% 0,82 -1,76). En la misma publicación y con la segunda fecha de cierre, para una mediana de seguimiento de 20,8 meses, no se demostró interacción entre los dos regímenes en estudio y se demostró que la incorporación de bevacizumab mejoró la sobrevida global en comparación con el uso de quimioterapia (mediana 17 vs. 13,3 meses; HR: 0,71; IC 98% 0,54 - 0,95; p=0,004) independientemente del esquema de citotóxico empleado. También hubo ventaja para la sobrevida libre de progresión (8,2 vs. 5,9 meses; HR: 0,67; IC95% 0,54-0,82; p=0,002).

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

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

Si bien la neutropenia grado 4 fue más frecuente en la rama con antiangiogénico (35% vs 26%; p=0,04) la tasa de neutropenia febril fue igual en todos los grupos explorados. Trombocitopenia grado 3 fue mayor con el empleo del anticuerpo (8% vs 1%; p=0,0001) pero sin diferencia en los eventos de sangrado. El número de pacientes que suspendió el tratamiento fue similar entre todos los brazos sin embargo la suspensión debido a eventos adversos fue mayor con el uso de bevacizumab (57% vs 36%).

³ Krishnansu S. Tewari, M.D., Michael W. Sill, Ph.D., Harry J. Long III, M.D., Richard T. Penson, M.D., Helen Huang, M.S., Lois M. Ramondetta, M.D., Lisa M. Landrum, M.D., Ana Oaknin, M.D., Thomas J. Reid, M.D., Mario M. Leitao, M.D., Helen E. Michael, M.D., and Bradley J. Monk, M.D. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014;370:734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748

En el año 2017⁴, se publica el análisis final del estudio. Debido al beneficio en SVG en el análisis interino previo se permitió el uso de bevacizumab en los brazos con quimioterapia sola (n:51, 9%). En marzo del 2014 con 348 eventos, se determinó que el uso de quimioterapia asociada a bevacizumab continuó mostrando mejoría en SVG en comparación con quimioterapia (16,8 vs 13,3 meses; HR 0,77; IC95% 0,62–0,95; p=0,007).

En cuanto al esquema de cisplatino y paclitaxel, la adición de bevacizumab produjo una reducción en el riesgo de muerte (HR :0,73;IC95% 0,54–0,99; p=0,04) con una mediana de SVG de 17,5 meses vs de 15 meses para la rama quimioterapia. No fue observada una diferencia significativa para la SVG entre el uso de topotecan,paclitaxel con o sin bevacizumab (16,2 vs 12 meses; HR: 0,80 ;IC95% 0,59–1,08; p=0,15).La SLP con el agregado de bevacizumab a quimioterapia persistió con beneficio (8,2 vs 6 meses; HR: 0,68;IC95% 0,56–0,84; p=0,0002). No están publicados los resultados sobre este punto final según esquema de quimioterapia con o sin agregado de bevacizumab así como tampoco la comparación entre ambos esquemas de quimioterapia.

El análisis de subgrupo no mostró ventaja del agregado de bevacizumab en pacientes con enfermedad extrapelviana e histología de adenocarcinoma. Solamente un 20% de la cohorte tenía enfermedad fuera de pelvis y 86 pacientes tenían histología compatible con adenocarcinoma, por lo que la falta de beneficio en estas situaciones podría deberse al bajo número de participantes con amplios intervalos de confianza.

⁴ Krishnansu S Tewari, Michael W Sill, Richard T Penson, Helen Huang, Lois M Ramondetta, Lisa M Landrum, Ana Oaknin, Thomas J Reid, Mario M Leitao, Helen E Michael, Philip J DiSaia, Larry J Copeland, William T Creasman, Frederick B Stehman, Mark F Brady, Robert A Burger, J Tate Thigpen, Michael J Birrer, Steven E Waggoner, David H Moore, Katherine Y Look, Wui-Jin Koh, Bradley J Monk. Bevacizumab for advancedcervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017; 390: 1654–63

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

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BV + QT	QT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 20.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	131/227 (57.7%)	140/225 (62.2%)	HR 0.71 (0.54 a 0.95)	123 menos por 1.000 (de 19 menos a 213 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

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

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

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

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

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

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

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

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

a. Todos los participantes con este evento habían recibido radioterapia previa . Ningún evento estuvo relacionado a muerte, sepsis severa o requerimiento de cirugía .otros factores asociados fueron enfermedad pelviana , tabaquismo e hipertensión.

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

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

VALORES Y PREFERENCIAS

Se halló otra publicación derivada de este ensayo con la evaluación de la calidad de vida⁵ previo al ciclo 1, 2 y 5 y luego a los 6 y 9 meses empleando: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix Trial Outcome Index (FACT-Cx TOI), FACT/GOG-Neurotoxicity (Ntx), Brief Pain Inventory (BPI). Las pacientes evaluables fueron 390, la tasa de formularios completos no fueron diferentes entre las ramas. Aquellas pacientes con bevacizumab reportaron 1.2 puntos menos en promedio (98.75% CI -4,1-1,7; $p=0,30$) en el score FACT-Cx TOI que aquellas con exposición a quimioterapia sola. Las participantes de las ramas con bevacizumab tuvieron menor tendencia a reportar neurotoxicidad (odds ratio: 0,58; 98.75% CI 0,17- 0,98; $p=0,01$). La severidad de la neurotoxicidad no difirió entre ambos grupos ($p=0,69$). Los resultados fueron similares en cuanto al dolor (odds ratio=0.96; 95% CI 0,39-1,52; $p=0,78$) y su severidad ($p=0,1$). Por lo que el uso de bevacizumab no se asoció a un deterioro en la calidad de vida.

USO DE RECURSOS

Se hallaron dos valoraciones económicas que tuvieron en cuenta el ensayo clínico descripto. Una que emplea un modelo de Markov⁶ con una perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos, concluye que el mayor costo está dado por el bevacizumab por lo que una reducción de este resulta en la declinación del ICER, sugiriendo que la reconsideración del costo podría ser posible a través de biosimilares de menor costo. La otra evaluación hallada⁷, sugiere que la ventaja de SVG de 3,7 meses se traduce en un ICER de \$155K/ QALY. Mientras que el umbral para que la medicación sea costo efectiva, desde su perspectiva, es con un ICER menor o igual a \$100K en el análisis de sensibilidad cuando el costo de bevacizumab se reduce en un 37,5% más o se reduce la dosis de 15 a 7,5 mg/kg.

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

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

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

La agencia Escocesa⁸ restringe la indicación de bevacizumab solamente asociado a platino y paclitaxel bajo el esquema de acceso al paciente que mejora la costo efectividad del anticuerpo.

La agencia canadiense recomienda el uso de bevacizumab⁹ en un contexto de menor incidencia que la presente en nuestro país (1450 casos nuevos por año con aproximadamente 363 mujeres por año con cáncer cervicouterino recurrente, persistente metastásico). NICE emplea el sistema cancer funding para la cobertura en esta indicación.

ACEPTABILIDAD

La guía ESMO¹⁰ recomienda cisplatino asociado a paclitaxel con bevacizumab en la primera línea de tratamiento con una categoría IA. La guía NCCN¹¹ recomienda esta combinación con una categoría 1 A y el empleo con carboplatino 2A.

Calidad de la evidencia: Alta. Un ensayo clínico multicéntrico con bajo riesgo de sesgo (ver Anexo).

CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN

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

⁸ Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab__Avastin__FINAL_April_2016_for_website.pdf

⁹ Disponible en : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastin-cc-fn-cgr.pdf>

¹⁰ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer>

¹¹ Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

ANEXO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Low risk	Explicado en segunda publicación
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Low risk	Explicado en segunda publicación
Ciego de participantes y personal		Alto riesgo:abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Low risk	Ciego de evaluadores
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Low risk	Sobre itt-perdida de seguimiento no significativa
Reporte selectivo	Unclear risk	No informa diferencias en SLP entre las ramas de quimioterapia con mayor seguimiento.
Otros	Unclear risk	No informa mediana de seguimiento en análisis final de SVG

RESUMEN RIESGO DE SESGO

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

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gov.ar/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



**Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación**