

RECOMENDACIÓN T.5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica de Clínica de Cáncer de Ovario Epitelial – 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres > 15 años con cáncer de ovario epitelial recurrente ¿Se debe usar bevacizumab más quimioterapia en comparación a realizar sólo quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Mujeres > 15 años con cáncer de ovario epitelial recurrente.

Intervención: Bevacizumab más quimioterapia endovenosa.

Comparación: Quimioterapia endovenosa.

Desenlace (outcome): Mortalidad, progresión, efectos adversos severos¹.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Ovarian cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ En la síntesis de evidencia, el análisis dicotómico se prefiere por sobre el análisis de “tiempo hasta el evento” (time-to-event - TE) por diferentes razones. Algunas de las principales son: es poco frecuente tener los datos necesarios para re-analizar los estudios primarios, y este análisis es más proclive al error ya que el método de “censoring” rara vez se ha reportado adecuadamente en los estudios primarios. Otra razón metodológica es que la evidencia muestra que los datos presentados de manera continua son menos informativos y llevan a decisiones menos concordantes con la evidencia existente que aquellos presentados de manera dicotómica, en especial a través de frecuencias naturales.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 13 revisiones sistemáticas que incluyen 8 estudios primarios, de los cuales [Z] corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Bevacizumab para cáncer de ovario](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

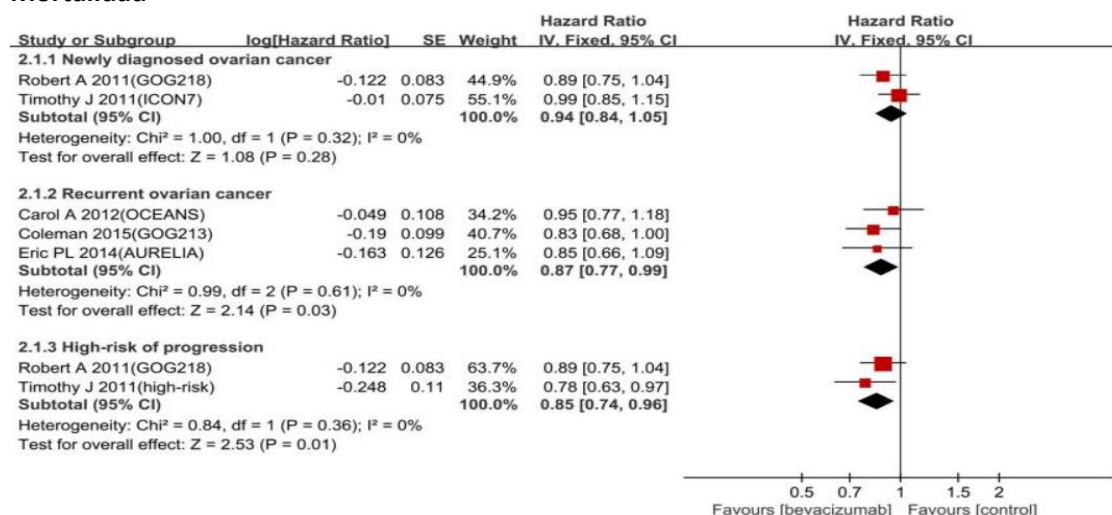
Revisión Sistemática	13 [1-13]
Estudios primarios	6 [14-19] ensayos aleatorizados y 2 observacionales [20-21]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [10] incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes excepto dos ensayos [16, 17] que no corresponden a cáncer de ovario recurrente y un ensayo [19] que la aleatorización es después del tratamiento con bevacizumab, por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados. El desenlace efectos adversos serios no fue reportado por la revisión sistemática por lo cual se decidió rehacer a partir de los estudios primarios. Si bien uno de los estudios [15] tiene más de un análisis de intervención, la revisión sistemática utilizó los resultados de los grupos que solo se diferencian en el uso o no de bevacizumab.

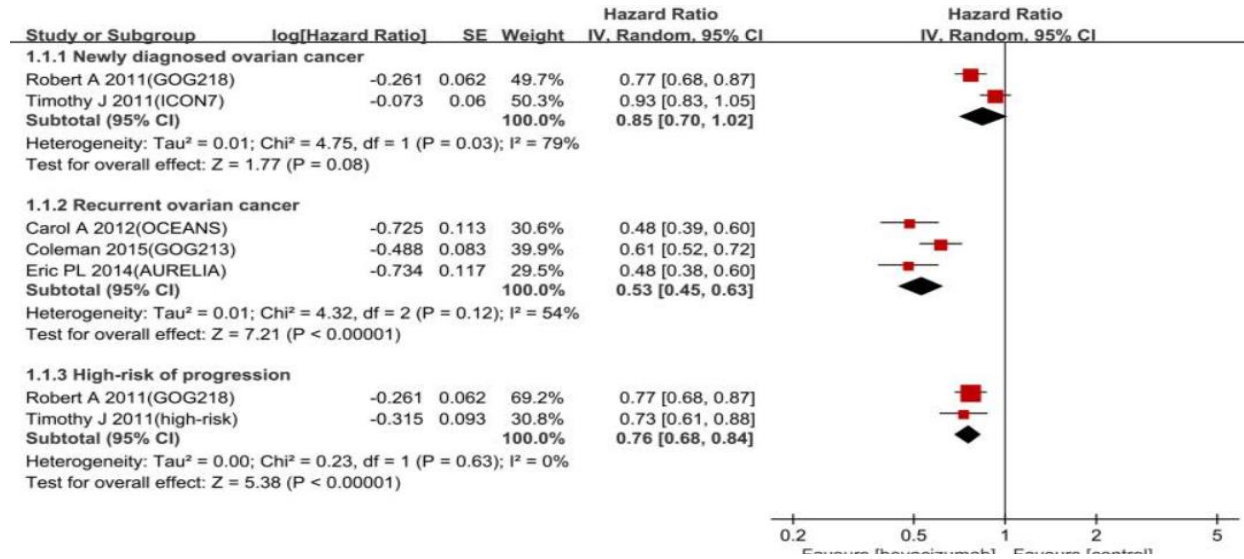
Metanálisis

Mortalidad

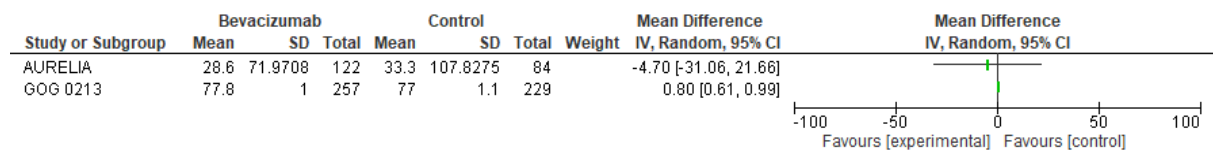


² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Progresión de enfermedad



Calidad de vida



Efectos adversos severos

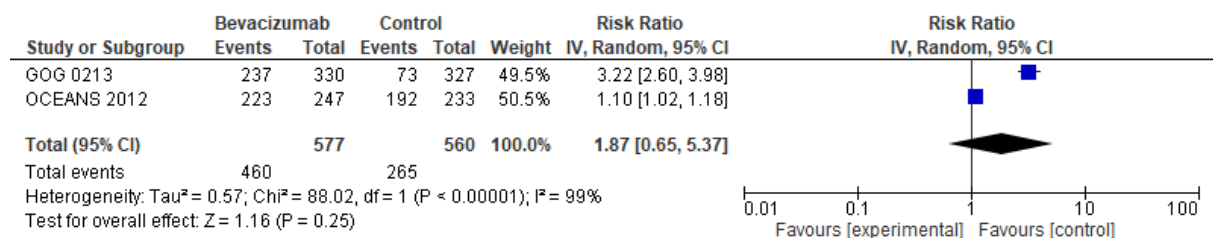


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

BEVACIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA PARA CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE						
Pacientes	Mujeres > 15 años con cáncer de ovario epitelial recurrente.					
Intervención	Bevacizumab más quimioterapia.					
Comparación	Quimioterapia.					
Desenlaces***	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Bevacizumab	CON Bevacizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	HR 0,87 (0,77 a 0,99) -- 3 ensayos / 1593 pacientes [14, 15, 18]	750 por 1000	701 por 1000	Diferencia: 49 menos (3 a 94 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderado	Bevacizumab probablemente disminuye la mortalidad.
Calidad de vida	Un ensayo [14] presentó una diferencia de -4,70 puntos (IC 95% de -31,06 a 21,66) en escala de EORTC*. En el otro ensayo [15] hubo una diferencia de 0,80 puntos (IC 95% 0,61 a 0,99)* en la escala FACT-O.				⊕⊕⊕⊕ Alta	Bevacizumab tiene poco o nulo impacto en calidad de vida.
Progresión de enfermedad	HR 0,53 (0,45 a 0,63) -- 3 ensayos / 1593 pacientes [14, 15, 18]	850 por 1000	634 por 1000	Diferencia: 216 menos (153 a 276 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Bevacizumab podría disminuir la progresión, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos****	RR 1,87 (0,65 a 5,37) -- 2 ensayos / 1137 pacientes [15, 18]	473 por 1000	885 por 1000	Diferencia: 412 más (166 menos a 1000 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Bevacizumab probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos severos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // HR: Hazard ratio // DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN bevacizumab** está basado en el riesgo del grupo control del estudio de mayor peso [15]. El **riesgo CON bevacizumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Escala EORTC de 0 a 100 y la escala de FACT-O son 17 ítem de 0-5 puntos cada uno. Ambas escalas miden calidad de vida.

***El seguimiento promedio de los estudios varió entre 13,0 a 58,2 meses.

****Efectos adversos principalmente infecciones, náuseas y vómitos.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que sobrevida libre de progresión corresponde a un desenlace sustituto.

³ Si bien existe imprecisión en el resultado e inconsistencia, se decidió disminuir un solo nivel ya que la inconsistencia explica la imprecisión del intervalo de confianza. Además, el ensayo [14] no incluido en el metanálisis (ya que muestra los efectos adversos desglosados y no el total), muestra aumento importante de en concordancia con uno de los ensayos del metanálisis [13] y el estimador puntual del metanálisis.

Fecha de elaboración de la tabla: Diciembre, 2018.

Referencias

1. Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *Journal of ovarian research*. 2014;7(1):57.
2. Ding SS, Li L, Yu CX. Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2014;19(4):965-72.
3. 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. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17(9):673-83.
4. Li J., Li S., Chen R., Yu H., Lu X.. The prognostic significance of anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer: a meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2015;8(1):54.
5. Li X., Zhu S., Hong C., Cai H.. Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(3):555-562.
6. Marchetti C., De Felice F., Palaia I., Musella A., Di Donato V., Gasparri M.L., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P.B.. Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: An update meta-analysis on phase III trials. *Oncotarget*. 2016;7(11):13221-13227.
7. Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehoul J, Sun P. The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:521-528.
8. Wang H, Xu T, Zheng L, Li G. Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(5):903-914.
9. Wang TS, Lei W, Cui W, Wen P, Guo HF, Ding SG, Yang YP, Xu YQ, Lv SW, Zhu YL. A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Indian journal of cancer*. 2014;51 Suppl 3(7):e95-8.
10. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(6):10703-10713.
11. Ye Q, Chen HL. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(3):655-66.
12. Yi S., Zeng L., Kuang Y., Cao Z., Zheng C., Zhang Y., Liao M., Yang L.. Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:973-984.
13. 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):e81858.
14. AURELIA. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., Sorio, R., Vergote, IB., Witteveen, P., Bamias, A., Pereira, D., Wimberger, P., Oaknin, A., Mirza, MR., Follana, P., Bollag, DT., Ray-Coquard, I., Investigators AURELIA, GINECO and Université Paris Descartes, Paris, France;, AGO and Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel, Germany;, GINECO and Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy, France;, AGO and

Coordinating Center for Clinical Trials, Marburg, Germany;; GEICO and Instituto Valenciano de Oncologia, Valencia, Spain;; NSGO and Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway;; MITO and Centro di Riferimento Oncologico-IRCCS, Aviano, Italy;; BGOG and University Hospital Leuven, Leuven, Belgium;; DGOG and University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands;; HECOG and University of Athens, Athens, Greece;; GINECO and IPO-Porto, Porto, Portugal; AGO and Department of Gynecology and Obstetrics, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany;; GEICO and Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;; NSGO-Nordic Society of Gynaecological Oncology, Copenhagen, Denmark;; GINECO and Department of Medical Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France;; F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland;; GINECO and Centre Léon Bérard, Lyon, France. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Journal Clinical Oncology*. 2012;30:abstr LBA5002.

15. GOG-0213. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim BG, Fujiwara K, Tewari KS, O'Malley DM, Davidson SA, Rubin SC, DiSilvestro P, Basen-Engquist K, Huang H, Chan JK, Spirtos NM, Ashfaq R, Mannel RS. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2017;18(6):779-791.
16. GOG-0218. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX, Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2473-83.
17. ICON 7. Perren, Timothy J, Swart, Ann Marie, Pfisterer, Jacobus, Ledermann, Jonathan A, Pujade-Lauraine, Eric, Kristensen, Gunnar, Carey, Mark S, Beale, Philip, Cervantes, Andrés, Kurzeder, Christian. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(26):2484-2496.
18. OCEANS. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2015;139(1):10-6.
19. STAC. Campos, S, Atkinson, T, Berlin, S, Roche, M, Whalen, C, Matulonis, U, Horowitz, N, Birrer, M, Penson, R. STAC: A phase II study of carboplatin/paclitaxel/bevacizumab followed by randomization to either bevacizumab alone or erlotinib and bevacizumab in the upfront management of patients with ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011;120:S79.