



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 008-2021

TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA
PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 30 de marzo del 2021

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Marina Janeth Egoavil Guerra

Virgilio Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO. Lima, marzo de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteesvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	4
III. DATOS DE LA SOLICITUD.....	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA..	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	8
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	18
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	18
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	19
X. DISCUSIÓN	19
XI. CONCLUSIONES.....	21

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

1. Se realiza la siguiente revisión rápida: “Topotecan en cáncer de ovario platino resistente que ha progresado a una primera línea de tratamiento”, en cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”.
2. Se formuló una estrategia de búsqueda de información, que abarcó un periodo de 10 años. Se empleó la base de datos de PubMed y Cochrane.
3. El cáncer de ovario es la tercera causa de cáncer ginecológico a nivel mundial y nacional. En nuestra institución, se han diagnosticado 199 casos nuevos en el año 2018. El tratamiento primario suele ser cirugía seguida de quimioterapia adyuvante basada en dupleta de platino. Sin embargo, más del 50% tendrá una recaída, pudiendo ser esta en un tiempo menor de 6 meses de iniciado el tratamiento con platino, definido como “Platino resistente”. Topotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I, es una alternativa de tratamiento en este escenario clínico.
4. Existen ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y una evaluación de Tecnología Sanitaria que avalan la eficacia de Topotecan como tratamiento en cáncer de ovario platino resistente que ha progresado a una primera línea.
5. Se cuenta con guías que se muestran a favor y también en contra sobre su recomendación de uso. Existe aprobación de uso por agencias reguladoras de prestigio que han aprobado su comercialización en pacientes con cáncer de ovario platino resistente.
6. Topotecan cuenta con registro sanitario otorgado por DIGEMID con vigencia hasta el 2022. Es comercializado a nivel nacional y contamos con esta tecnología en nuestra institución.
7. El costo del tratamiento para un periodo de 6 meses es de S/ 10 125. Sin embargo, no contamos con evaluación económica nacional que permita conocer si es costo-efectiva esta tecnología en nuestra realidad. Tenemos solo una evaluación económica de Inglaterra, la cual no demostró ser costo-efectiva y no recomendó el uso de Topotecan en este escenario.
8. La experiencia del uso de Topotecan en pacientes con cáncer de ovario platino resistentes que han progresado a una primera línea nos indica que la sobrevida libre de progresión fue de 70 días, la sobrevida global fue de 132 días. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron neutropenia y anemia. Todos los pacientes usaron un régimen de Topotecan diario y en todos hubo progresión de enfermedad y reacciones adversas serias. Esto es acorde a la literatura. No hubo uso de régimen topotecan semanal.
9. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología Topotecan como opción de tratamiento en esquema semanal y diario en cáncer de ovario platino resistente que ha progresado a una primera línea de tratamiento, previa junta médica.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice:

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

“Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Topotecan
Indicación específica:	Paciente con cáncer de ovario platino resistente que ha progresado a una primera línea de tratamiento.
Población	32 aproximadamente ^a

(a) El 85% de pacientes con cáncer de ovario son de origen epitelial. 75% presentan recaídas y el 25% de ellas presentan resistencia a platino.^{1, 2, 3}

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Es el topotecan un tratamiento de segunda línea a más, efectivo para pacientes con cáncer de ovario platino resistente comparado con doxorubicina liposomal y paclitaxel?

P	Pacientes con cáncer de ovario platino resistente
I	Topotecan
C	Otros tratamientos (doxo liposomal y paclitaxel)
O	Supervivencia libre de progresión Supervivencia global Seguridad

¹ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

² Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1302-8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489. Epub 2014 Mar 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2014 Dec 10;32(35):4025. PMID: 24637997.

³ https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed y Cochrane

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicadas en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta febrero de 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Tiab] OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR (Ovar*[Tiab] AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab]))) AND ("Topotecan"[Mesh] OR Topotecan[Tiab] OR Hycamtin[Tiab] OR Hycamtin[Tiab]) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta	20 Seleccionados : 2

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Analyses"[TIAB]))))	
Cochrane	("Carcinoma, Ovarian Epithelial":ti,ab,kw OR "Ovarian Neoplasms":kw OR (Ovar*:ti,ab AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND Topotecan:ti,ab,kw AND (((Meta-Analysis:pt OR systematic:sb) OR ("Systematic Review":pt OR Meta-Analysis:pt OR "Meta-Analysis as Topic":kw] OR "Systematic Review":ti,ab OR "Meta Analysis":ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR "Meta Analyses":ti,ab)))	3 Seleccionados: 1

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según Globocan 2020, el cáncer de ovario se encuentra en el puesto décimo noveno de incidencia de cáncer a nivel mundial con 313 959 casos nuevos y en el puesto décimo quinto de mortalidad con 207 252 muertes a causa de esta neoplasia.⁴ Para el Perú, Globocan 2020 ubica al cáncer de ovario en el puesto catorce de la incidencia de cáncer, con 1275 casos nuevos, siendo así, la tercera causa de cáncer ginecológico luego del cáncer de mama y cuello uterino. Como causa de mortalidad, esta se ubica en el puesto décimo tercero con 786 muertes.⁵ En nuestra institución se han registrado 192 y 199 casos nuevos de Cáncer de Ovario en los años 2017 y 2018 respectivamente.¹

A pesar del tratamiento con cirugía radical y primera línea de quimioterapia con sales de platino, la mayoría de pacientes con cáncer de ovario avanzado recaen (75%) y mueren por progresión de la enfermedad, así mismo, el 25% de estas presentan resistencia al platino en su primera recaída.²⁻³ Las mujeres que recaen a los 6 meses o más, después de completar la quimioterapia a base de platino se clasifican como enfermedad platino sensible, con una subdivisión adicional en parcialmente sensibles al platino (recaída a los 6-12 meses después de la quimioterapia inicial) o totalmente sensibles al platino (recaída en ≥ 12 meses después de la quimioterapia inicial). Las personas que recaen dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia a base de platino se clasifican como resistentes al platino y las que no responden a la quimioterapia a base de platino son refractarios al platino.⁷

A diferencia de la enfermedad recurrente platino sensible, la mayoría de ensayos clínicos no demostraron diferencias significativas entre las opciones de tratamiento disponibles en pacientes resistentes a platino. Los pacientes en los cuales su enfermedad progresa antes de los seis meses de culminado la primera línea de tratamiento adyuvante con sales de platino, tienen un pronóstico malo y la mediana de

⁴ <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

⁵ <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

supervivencia estimada es de 10 a 12 meses, donde el objetivo primario es la paliación, mejorar los síntomas y la calidad de vida.⁶

Topotecan, es una de las drogas mejor estudiada en el tratamiento de cáncer de ovario platino resistente. Tiene una actividad similar a Paclitaxel o Doxorubicina Liposomal Pegilada.⁷

Topotecan es un derivado de la camptotecina, un alcaloide presente en un árbol de origen chino (*Camptotheca acuminata*), que posee efectos citotóxicos, debido a la inhibición de la síntesis de ARN y ADN (fase S del ciclo celular) ya que inhibe la actividad de la enzima denominada topoisomerasa I. Esta enzima interviene en la división del ADN, cuando ésta se bloquea, las cadenas de ADN se rompen. De este modo se impide que las células cancerosas se dividan y finalmente mueren. Topotecan actúa también sobre las células no cancerosas, lo que provoca efectos secundarios. Se ha sugerido que las células neoplásicas presentan niveles de Topoisomerasa I superiores a los de las células normales, lo que implica un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a las células tumorales.⁸

La dosis recomendada es de 1.5 mg / m² de superficie corporal por día, administrado por infusión endovenosa durante 30 minutos al día, durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. Si se tolera bien, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad. Dentro de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento se encuentra: neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, mucositis, alopecia, anorexia, infección, pirexia, astenia y fatiga.⁹

La presente evaluación de tecnología sanitaria analizará la eficacia y seguridad de topotecan en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Entre las principales guías de práctica clínica, tenemos las siguientes:

- **Las Guías de Práctica Clínica en Oncología - Ovario (NCCN):** La versión 2.2020 publicada en Enero 2020, recomienda el uso de Topotecan con un grado de recomendación 2A (basado en evidencia de nivel más bajo, pero existe un consenso uniforme de que la intervención es apropiada) en cáncer de ovario platino resistente, tanto como monoterapia, como en combinación con Bevacizumab y Sorafenib.¹⁰
- **Las Guías ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica):** La guía ESMO, publicada en Julio del 2013, menciona que en el escenario de pacientes con cáncer de

⁶ Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010–2012, Volumen 5. Lima 2016

⁷ Sehouli J, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):242-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.8911. Epub 2010 Nov 29.

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/hycamtin-epar-summary-public_es.pdf

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta389/resources/topotecan-pegylated-liposomal-doxorubicin-hydrochloride-paclitaxel-trabectedin-and-gemcitabine-for-treating-recurrent-ovarian-cancer-pdf-82602858104773>

¹⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ovario platino resistente/refractario, existen drogas como Topotecan, entre otras (Paclitaxel, Doxorubicina Liposomal Pegilada y Gemcitabina) que han demostrado tener alguna actividad en los ensayos de fase III, con tasas de respuesta general no mayor a 15% y una mediana de SLP de 3-4 meses. Así mismo mencionan que como ningún agente ha demostrado ser superior a otro, la selección de la terapia debe basarse en la toxicidad, la situación clínica del paciente y la conveniencia de la administración.¹¹

- Las **Guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence)**, En su guía con fecha de publicación 2016, no recomiendan el uso de Topotecan para pacientes con cáncer de ovario platino resistente, por no ser costo-efectiva.⁷
- Las **Guías SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)**, En su guía con fecha de publicación 2013 y actualización en 2018, sobre el Manejo del Cáncer de Ovario Epitelial, no recomiendan el uso de Topotecan en pacientes con cáncer de ovario platino resistente.⁴
- **Guía de práctica clínica de cáncer de ovario INEN - 2013:** Recomienda el uso de Topotecan para pacientes con cáncer de ovario resistente a platino. Nivel de evidencia: 1.¹²

6.2.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Gordon et. al¹³ realizaron un ECA fase III de doxorubicina liposomal pegilada en comparación con topotecán en mujeres con cáncer de ovario que fallaron a una primera línea de platino. La enfermedad sensible a platino se definió como una respuesta a la terapia inicial basada en platino seguido de un intervalo libre de progresión de 6 meses a más. Los medicamentos fueron doxorubicina liposomal pegilada 50 mg/m² cada 28 días (n = 239) o topotecán 1.5 mg/m² por día durante 5 días cada 21 días (n = 235). Al final del seguimiento (4 años), el 87% de los pacientes habían fallecido. Sin embargo, la mediana de supervivencia fue de 62.7 semanas para la doxorubicina liposomal pegilada y 59.7 semanas para los pacientes tratados con topotecán, con un hazard de sobrevida 21% mayor para doxorubicina (HR = 1.21; IC 95%: 1.000-1.478; p = 0.050). Para los pacientes con enfermedad sensible al platino, hubo una reducción del 30% en el riesgo de muerte para el grupo tratado con doxorubicina liposomal pegilada (mediana de supervivencia 107.9 semanas para doxorubicina liposomal pegilada y 70.1 semanas para pacientes tratados con topotecán, con un hazard de supervivencia 43% más en el grupo de doxorubicina liposomal pegilada. En el grupo de enfermedad resistente ambos tratamientos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida (HR: 1.03; IC 95% 0.92-1.15). Este ECA demuestra que el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada prolonga significativamente la supervivencia en comparación con topotecán en pacientes con cáncer de ovario epitelial recidivante y sensible. Estos hazards hallados son estadísticamente significativos, hubo un balance adecuado de características en ambos grupos por la aleatorización, no queda claro el cegamiento que usaron en este estudio.

¹¹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31561-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31561-3/pdf)

¹² http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_OVARIO.pdf

¹³ Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):1-8.

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Pujade Et al, en su estudio fase III: AURELIA, tuvo como objetivo de estudio demostrar la superioridad de un tratamiento combinado de quimioterapia con Bevacizumab versus quimioterapia sola. Para ello, los pacientes elegibles tenían cáncer de ovario con enfermedad medible que habían progresado en menos de 6 meses después de completar la terapia basada en platino. Los pacientes con enfermedad refractaria, antecedentes de obstrucción intestinal o más de dos regímenes antineoplásicos previos no fueron elegibles. Después de que los investigadores seleccionaron la quimioterapia (doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal o topotecán), los pacientes fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia de agente único sola o con bevacizumab (10 mg / kg cada 2 semanas o 15 mg / kg cada 3 semanas) hasta que haya progresión, tengan toxicidad inaceptable o retiren su consentimiento. Se permitió el cambio a bevacizumab como agente único después de la progresión con quimioterapia sola. El resultado principal fue medir la sobrevida libre de progresión (SLP) según RECIST. Los resultados secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la sobrevida global (SG), la seguridad y los resultados informados por el paciente. Como resultados, el cociente de riesgo (HR) de SLP en 301 de 361 pacientes fue de 0,48 (IC del 95%, 0.38 - 0.60; con un rango logarítmico no estratificado de $P < 0.001$). La mediana de la SLP fue de 3.4 meses con quimioterapia sola frente a 6.7 meses con la terapia que contiene bevacizumab. La TRO fue del 11,8% frente al 27,3%, respectivamente ($p = 0.001$). La HR de SG fue de 0.85 (IC del 95%, 0.66 - 1.08; $P < 0.174$; mediana de SG, 13.3 frente a 16.6 meses, respectivamente). La hipertensión y proteinuria de grado ≥ 2 fueron más frecuentes con bevacizumab. La perforación gastrointestinal se produjo en el 2.2% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los autores concluyen que la adición de bevacizumab a la quimioterapia mejora de forma estadísticamente significativa la SLP y la TRO; sin lograr diferencias significativas en SG. No se observaron nuevas toxicidades. En el 2012 se presentaron los resultados de AURELIA según los esquemas de quimioterapia empleados, allí se pudo evidenciar que la SLP para el grupo de bevacizumab/topotecan, fue de 6.2 meses versus 2.1 meses para Topotecan solo (HR: 0.24 - IC del 95%: 0.15 - 0.38). Por otro lado, Wittleveen P. et al, en el 2013 presentaron un abstract donde se evidenciaba la SG para el grupo de bevacizumab/topotecan de 13.8 meses versus 13.3 meses para el brazo de topotecan (HR: 1.09 - IC del 95%: 0.72 - 1.67). Sobre la validez interna del estudio podemos decir que sí la tiene puesto que la metodología está bien definida, ha sido un estudio aleatorizado lo cual nos permite establecer la mejor evidencia causa - efecto y evita así sesgos por confusores. Así mismo los criterios de inclusión y exclusión fueron detallados. El análisis fue por intención a tratar, lo cual le da más validez a los resultados presentados. Sin embargo, no se realiza un cegamiento y esto puede ser criticado por ser un sesgo potencial, especialmente porque los investigadores determinaron la SLP. El cruce opcional de quimioterapia sola a bevacizumab en la progresión se consideró importante al diseñar el ensayo, porque la eficacia de bevacizumab como agente único ya estaba establecida. Cabe resaltar que los grupos

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

fueron similares en sus características clínicas y tuvieron el mismo seguimiento. Sobre la validez externa, los resultados del estudio lo podemos extrapolar a nuestros pacientes, sin embargo, los efectos adversos son los ya conocidos para bevacizumab y el conocerlos, hace que se realice una mejor selección de los pacientes para evitar dichas complicaciones.

Chekerov Et al, en su estudio TRIAS evaluó el inhibidor de múltiples quinasas, Sorafenib, combinado con Topotecán y lo continuó como terapia de mantenimiento para el cáncer de ovario resistente o refractario al platino. Realizaron un ensayo de fase II multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en 20 sitios en Alemania. Las pacientes (≥ 18 años) con cáncer de ovario resistente al platino previamente tratadas con dos o menos líneas de quimioterapia para la enfermedad recurrente se estratificaron (primera recaída o más de una recaída) en 4 bloques y se asignaron al azar (1:1) mediante un sistema de respuesta generada en la web para topotecán (1.25 mg/m² en los días 1 a 5) más 400 mg de sorafenib oral o placebo dos veces al día los días 6 a 15, repetido cada 21 días durante seis ciclos, seguido de sorafenib de mantenimiento diario o placebo durante un máximo de 1 año en pacientes sin progresión. Los investigadores y los pacientes fueron cegados a la asignación de sorafenib o placebo; el tratamiento con topotecán fue de etiqueta abierta. El resultado principal fue la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador, analizada en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Los resultados, mostraron que entre el 18 de enero de 2010 y el 19 de septiembre de 2013, se inscribieron 185 pacientes, 174 de los cuales fueron asignados al azar: 85 a sorafenib y 89 a placebo. Dos pacientes del grupo de sorafenib tuvieron eventos adversos graves antes del tratamiento y fueron excluidos de los análisis. 83 pacientes del grupo de sorafenib y 89 del grupo de placebo iniciaron el tratamiento. La supervivencia libre de progresión mejoró significativamente con sorafenib frente a placebo (HR= 0.60, IC del 95%: 0.43 – 0.83; p = 0.0018). La mediana de SLP fue de 6.7 meses (IC del 95%: 5.8 – 7.6) con sorafenib frente a 4.4 meses (3.7 – 5.0) con placebo. Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron leucopenia (57 [69%] de 83 pacientes en el grupo de sorafenib frente a 47 [53%] de 89 en el grupo de placebo), neutropenia (46 [55%] frente a 48 [54%]) y trombocitopenia (23 [28%] frente a 20 [22%]). Se produjeron eventos adversos graves en 49 (59%) de 83 pacientes tratados con sorafenib y 45 (51%) de 89 pacientes tratados con placebo. De estos, los eventos fueron fatales en cuatro pacientes (5%) en el grupo de sorafenib (disnea y mal estado general, choque séptico, ascitis y disnea y perforación del sigma) y siete (8%) en el grupo de placebo (embolia pulmonar en dos pacientes, progresión de la enfermedad en dos pacientes y un caso cada uno de sepsis con fiebre, derrame pleural y caquexia tumoral). El sorafenib se asoció con una mayor incidencia de reacción cutánea mano-pie de grado 3 (tres [13%] frente a 0 pacientes) y alopecia de grado 2 (24 [29%] frente a 12 [13%]). Como conclusión, sorafenib, cuando se administró por vía oral en combinación con topotecán y se continuó como terapia de mantenimiento, mostró una mejoría estadística y

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

clínicamente significativa en la SLP en mujeres con cáncer de ovario resistente al platino. Estos resultados alentadores respaldan el papel crucial de la antiangiogénesis como columna vertebral del tratamiento en combinación con la quimioterapia, lo que hace que este enfoque sea atractivo para una evaluación adicional con otras estrategias específicas.¹⁴ Este estudio cuenta con validez interna puesto que es aleatorizado y hay cegamiento. Los grupos fueron muy similares en sus características basales. Los resultados permiten ser replicados en nuestros pacientes.

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas en los últimos 10 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis se obtuvieron 20 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p style="text-align: center;">Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation (Edwards SJ - 2015) ¹⁵</p>	<p>Tipo de estudio: Revisión sistemática y Evaluación Económica.</p> <p>Objetivos: Determinar la efectividad clínica y rentabilidad de topotecan , clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada (PLDH, por sus siglas en inglés), trabectedina y gemcitabina para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado y recurrente.</p> <p>Fuentes de datos: Bases de datos electrónicas (MEDLINE®, EMBASE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, base de datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Base de Datos de Evaluaciones Económicas del NHS) y registros de ensayos, también revisaron</p>	<p>Alta</p>

¹⁴ Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, El-Balat A, Harter P, De Gregorio N, Fridrich C, Markmann S, Potenberg J, Lorenz R, Oskay-Oezcelik G, Schmidt M, Krabisch P, Lueck HJ, Richter R, Braicu EI, du Bois A, Sehouli J; NOGGO; AGO TRIAS Investigators. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1247-1258.

¹⁵ 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* 2015;19(7).

<p>Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

	<p>las presentaciones de las empresas. Se realizaron búsquedas en las bases de datos hasta mayo de 2013.</p> <p>Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura clínica y económica. Se incluyeron ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, que evaluaron topotecán, PLDH, paclitaxel, trabectedina y gemcitabina, y evaluaciones económicas. Se realizó un meta-análisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) y se desarrolló un modelo económico <i>de novo</i>.</p> <p>Resultados: Se construyeron dos redes: una para evaluar los regímenes basados en platino y otra para evaluar los regímenes no basados en platino, tanto para CO platino sensible y platino resistente/refractario (PRR).</p> <p>En las personas con enfermedad PRR, NMA no encontró diferencias estadísticamente significativas para ningún tratamiento en comparación con los regímenes alternativos en SG y SLP.</p> <p>El modelo económico demostró que, para las personas con enfermedad de PRR, el ICER probabilística asociada con topotecán en comparación con PLDH se estimó en £ 324,188 por QALY. El paclitaxel estuvo estrictamente dominado.</p> <p>Conclusiones: Para los pacientes con enfermedad por PRR, es poco probable que topotecan se considere rentable en comparación con la PLDH.</p>	
<p>Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options</p>	<p>Tipo de estudio: Revisión sistemática.</p> <p>Objetivos: Revisar los tratamientos sistémicos disponibles para mujeres con cáncer de ovario recurrente.</p>	<p>No evaluable.</p>

<p>Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

<p>(Elit, L & Hirte, H - 2013) 16</p>	<p>Metodología: Se realizó una revisión de la literatura para artículos sobre cáncer de ovario recurrente en inglés, incluidos ensayos aleatorios, ensayos de fase II o revisiones.</p> <p>Resultados: Discutieron los resultados de eficacia y toxicidad asociados con la terapia sistémica para el cáncer de ovario sensible y resistente al platino. La terapia sistémica combinada a base de platino muestra un intervalo prolongado sin progresión en comparación con la quimioterapia de agente único con un perfil de toxicidad bajo. No existe una estrategia de manejo superior clara para la enfermedad platino resistente/refractaria. Se revisan nuevos agentes antiangiogénicos dirigidos (por ejemplo: Bevacizumab), inhibidores de angiopoeitina (por ejemplo: AMG 386) e inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (por ejemplo: Olaparib).</p> <p>Conclusión: Aunque la quimioterapia combinada basada en platino ha mostrado beneficios para las mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible al platino, la estrategia de tratamiento óptima para aquellas con enfermedad resistente al platino o refractaria al platino no está clara. Las terapias dirigidas moleculares y genéticas pueden brindar oportunidades para aquellas mujeres con perfiles tumorales que muestran sensibilidad a agentes específicos.</p>	
---	---	--

a. Análisis de la evidencia

Edwards SJ, et al. desarrollaron la Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) realizada por NICE para el cáncer de ovario avanzado recurrente o refractario, en el cual comparan cinco drogas en los escenarios: platino sensible y platino resistente/refractario (PRR). Sobre este último grupo, ellos realizan una revisión sistemática y evaluación económica. La revisión sistemática empleó un Network

¹⁶ Elit, L., & Hirte, H. (2013). Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *OncoTargets and therapy*, 6, 107–118.

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

meta-análisis (NMA).

En el apartado de enfermedad PRR, se compararon tres drogas: topotecan, PHDL y paclitaxel. Se encontraron 5 estudios, del cual 1 fue excluido porque no proporcionó datos a la red. Los estudios incluidos, incluían población tanto sensible como resistente a platino, que arrojaban de manera global, resultados a favor de las drogas a estudiar, sin embargo, cuando se hacía el análisis por subgrupo, en las pacientes PPR se observaba que los resultados para SLP y/o SG, no eran estadísticamente significativos. Estos resultados se repitieron en el análisis con el NMA.

Sobre la evaluación económica, los autores realizaron el análisis en diversos escenarios, siendo uno de ellos el de pacientes PRR. En ese análisis, se basaron en solo 3 drogas (Topotecan, paclitaxel y PLDH) ya que solo estas tenían licencia de comercialización para ese escenario clínico y habían demostrado ser eficaces según su revisión sistemática previa. Para el análisis incluyeron costo del medicamento, costo de la infusión y costo por el manejo de los eventos adversos. En la evaluación económica se tuvo como resultados que el ICER de topotecan fue de £ 324.188 y el de PLDH fue de £ 30 000 por QALY. Paclitaxel estuvo dominado (en el análisis probabilístico el costo incremental era de £ 901 por 0.022 menos AVAC). Debido a que se consideró lo dispuesto a pagar, sería de máximo £ 30 000 por QALY, solo el PLDH resultó costo-efectivo. Básicamente el costo mayor en el grupo de topotecan se debió al costo por eventos adversos (neutropenias febriles, trombocitopenias, leucopenias, entre otras).

En la ETS encontrada, se plantea claramente la pregunta de investigación, hacen un recuento de los datos epidemiológicos y demográficos, así como las especificaciones de las tecnologías. Sobre las tecnologías incluidas en esta ETS, hacen una descripción de las indicaciones y restricción de uso, así como un análisis con sus comparadores. La metodología describe la estrategia de búsqueda, así como los criterios de inclusión y exclusión de los estudios incluidos en la ETS, incluyen estudios tipo ensayos clínicos y al realizar meta-análisis, es de gran escala. Hacen comparación de las diversas tecnologías y comentan sobre las limitaciones y sesgos de los estudios presentados. Los resultados responden a la pregunta de interés y las medidas son de significación estadística y de asociación. Los datos son expresados de manera clara y objetiva, usan tablas y realizaron también un análisis económico. En la discusión hablan acerca de la calidad de la evidencia, dan recomendaciones y señalan las futuras líneas de tratamiento relacionadas a la tecnología. Además, la bibliografía está bien referenciada. Es por todo esto que las recomendaciones pueden ser adaptables a nuestra realidad.

Con la revisión realizada por Elit y Hirte en el 2013, podemos decir que las mujeres con cáncer de ovario recurrente finalmente morirán a causa de su enfermedad. Ellos concluyen que el objetivo del tratamiento en este escenario, es prolongar la duración de la sobrevida mientras se minimiza la toxicidad y se optimiza la calidad de vida. No existe una estrategia de tratamiento óptima para las mujeres con cáncer de ovario recurrente refractario/resistente al platino. Dado que no existe una combinación superior de agentes quimioterapéuticos para este grupo, la terapia secuencial con un solo agente generalmente se prescribe según el perfil de efectos secundarios. No

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

recomiendan tratamiento combinado de quimioterapia. El cáncer de ovario ya no se considera una enfermedad única; más bien, la enfermedad de cada mujer se presenta con una biología y genética molecular únicas. A medida que avanzamos hacia el futuro, las terapias dirigidas pueden brindar opciones terapéuticas específicas para el perfil del tumor del individuo.

b. Análisis de data local

Se registró la información de todos los pacientes atendidos en el INEN, con cáncer de ovario platino resistente que habían recibido topotecan. Se solicitó al departamento de Farmacia del INEN la lista de pacientes que cumplan con los criterios mencionados.

Se registró información como edad, ECOG, dosis de topotecan, número de líneas de tratamiento previo, fecha que recibió las dosis de topotecan, CA125 basal y posterior al tratamiento, progresión, fecha de muerte y complicaciones.

Se encontró que durante el 2016 al 2020 hubo 10 pacientes candidatos a recibir topotecan, sin embargo, un paciente no llegó a recibir ninguna dosis. Todos los pacientes habían tenido cirugías previas y en promedio tenían 2.5 número de líneas previas (de 2 a 4 líneas) y un ECOG de 1 (definido como la restricción en la actividad física extenuante, pero capaz en realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria).

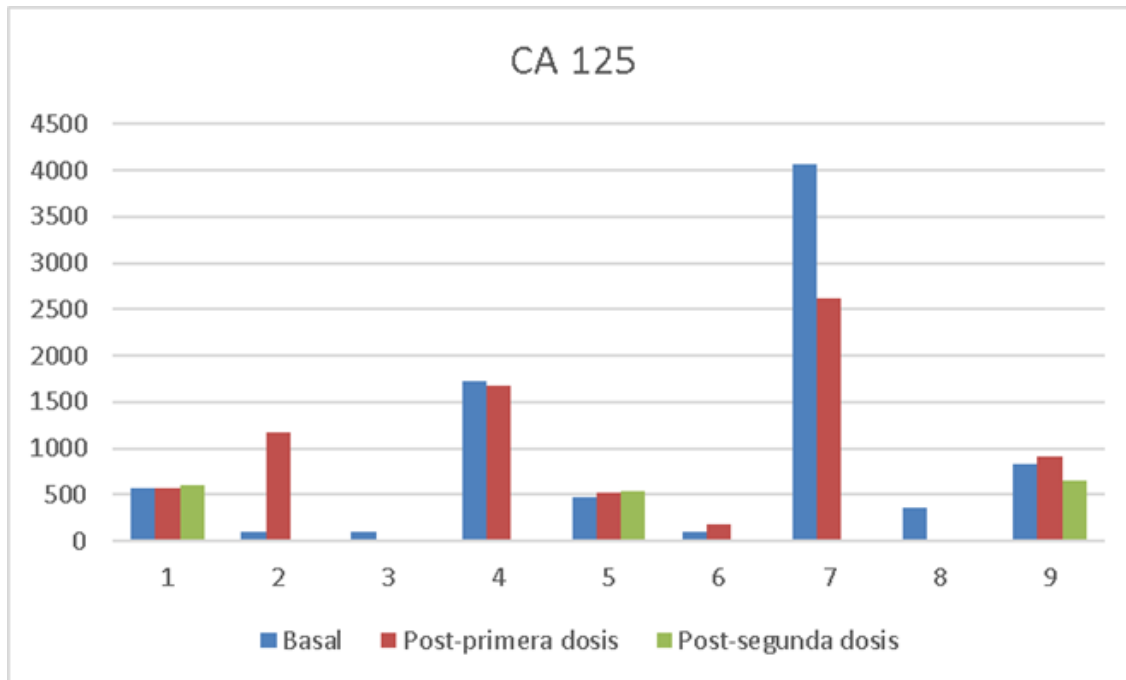
La edad promedio de los participantes fue de 53 años, con rangos de 45 a 66 años. Los pacientes en su gran mayoría eran estadio clínico III recurrente, seroso y de alto grado.

Todos recibieron tratamiento de topotecan esquema diario, exceptuando un paciente que inició dosis semanal, pero en un segundo ciclo pasó a dosis diaria.

Las metástasis más frecuentes fueron a nivel hepático y peritoneal (4 pacientes cada uno), seguido de pulmonar (2 pacientes).

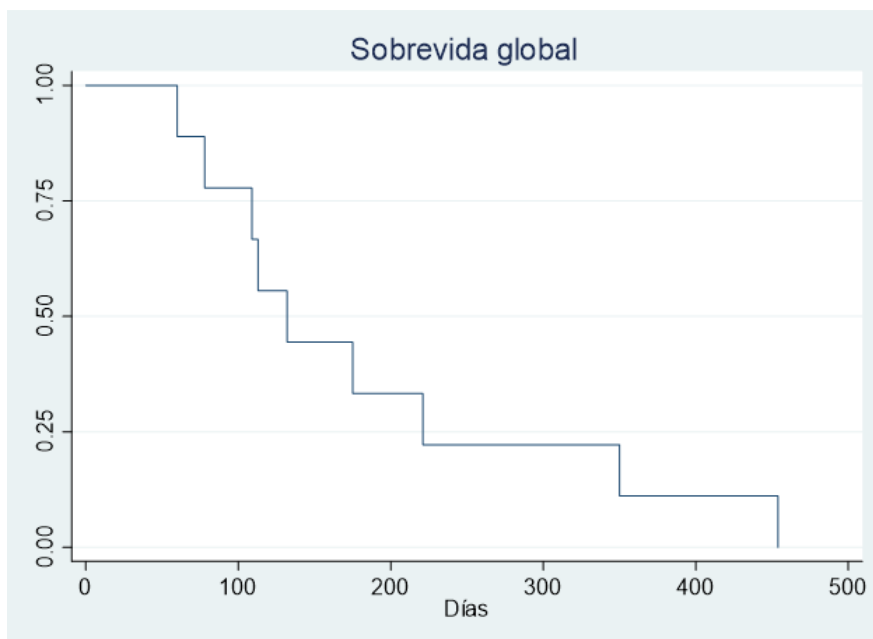
Los niveles de CA125 varió de 92.8 U/ml a 4071 U/ml en el basal, se observó que en 5 pacientes hubo aumento del CA 125. La variación se observa en la siguiente gráfica.

<p>Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>



Todos los pacientes progresaron, donde la supervivencia libre de progresión fue de 70 días, en rangos de 39 a 145 días.

La sobrevida global obtuvo rangos de 60 a 454 días. La mediana de sobrevida global fue de 132 días y las curvas de sobrevida se observa en el siguiente gráfico.



De los pacientes seguidos (n=8), el 100% desarrolló al menos una complicación hematológica. Las complicaciones más frecuentes fueron neutropenia (75%),

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

seguida de anemia (62.5%) y plaquetopenia(37.5%)

El 50% desarrolló al menos una complicación gastrointestinal: La complicación más común fue vómitos (25%) mientras que el 12.5% desarrolló náuseas o diarrea. Todos los pacientes presentaron RAMs grado I/II, y solo dos pacientes no presentaron RAMs grado III/IV.

Ningún paciente logró reducción de tumor.

Solo se registró dos pacientes que presentaron mejoría clínica, estos dos pacientes habían recibido topotecan diario, uno tenía un CA125 basal mayor de 4000 U/ml, mientras otro tenía de 450 U/ml, ambos presentaron RAMs.

Podemos concluir que la supervivencia libre de progresión fue de 70 días, y la mediana de seguimiento fue de 143 días. Se presentó toxicidad en todos los pacientes, y complicaciones hematológicas en todos. La más frecuente fue neutropenia seguido de anemia. Las complicaciones gastroenterológicas se presentaron en el 50% de pacientes.

Se sugiere evaluar si el uso actual de topotecan en el INEN tiene un impacto (balance riesgo/beneficio) positivo en los pacientes con cáncer de ovario platino resistente que progresaron a una primera línea de tratamiento.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Topotecan se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2022.¹⁷

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario
Topotecan	PERULAB S.A.	Vial de 4 mg/4 ml	S/ 337.50 ¹⁸

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo del Tratamiento

¹⁷ <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

¹⁸ <http://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/>

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Topotecan	Polvo para solución	4.0 MG	Endovenosa	1.5mg/m 2 x día x 5 días cada 3 semanas	S/. 337.50 por día S/1687.50 por ciclo	Crónico	S/.10 125 (Calculado x 6 meses)
-----------	---------------------	--------	------------	---	---	---------	---

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
		Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) ¹⁹	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés European Medicines Agency) ²⁰
TOPOTECAN	Está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario metastásico después de la progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia inicial o posterior.	Tiene indicación como monoterapia para cáncer de ovario metastásico. Se utiliza tras el fracaso de al menos otro tratamiento distinto.	Tiene Registro Sanitario EE04783, por PERULAB S.A., con vigencia hasta el 31/01/2022.

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)²¹ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación,

¹⁹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020671s023lbl.pdf

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information_en.pdf

²¹ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

se describe:

La calidad de evidencia es alta. Se cuenta con una ETS de alta calidad y además con una revisión sistemática con meta-análisis. También hay recomendaciones de Guías tanto Internacionales como nacionales que emiten una opinión a favor y en contra del uso de topotecan. Las guías internacionales (NCCN, ESMO, SIGN, NICE) son de calidad y de prestigio reconocido. Si bien la guía NCCN da una recomendación de uso tanto como monoterapia como en combinación con otros agentes (grado de recomendación 2A), la guía ESMO no da una recomendación explícita sobre su uso, pero sí la menciona como una opción de tratamiento. Por otro lado, las guías SIGN y NICE no incluyen el uso de topotecan como droga recomendada en el contexto de pacientes con cáncer de ovario platino resistente. En la revisión sistemática encontrada realizaron adecuada aleatorización, selección de pacientes y seguimiento.

La magnitud del beneficio es baja, pues en los ECAs evaluados, el topotecan no mostró ser superior a otros medicamentos como paclitaxel o doxorubicina liposomal, siendo el primero aprobado en la lista del PNUME.

El impacto económico de esta tecnología para el INEN es incierto, es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario para estimar cuantitativamente el gasto sanitario del uso de esta tecnología en nuestra población con cáncer de ovario refractario a platino. Sin embargo, podríamos inferir que esto sería negativo, basado en la evaluación económica realizada por la ETS elaborada por NICE en la que no demostró ser costo-efectivo en comparación con Doxorubicina Liposomal Pegilada.

Se debe considerar mantener el uso de topotecan, debido que no existe una evidencia y fuerza robusta de que algún medicamento como monodroga, sea superior a topotecan o tenga un beneficio económico mejor. Además, no se puede dejar a los pacientes con cáncer de ovario sin opciones de tratamiento.

El área usuaria, Oncología Médica, señala que la tolerancia por parte de los pacientes hacia el tratamiento con topotecan no es buena, normalmente solo prescriben 4 ciclos y lo indican como tercera o cuarta línea de tratamiento, utilizándose como una de las últimas alternativas. Tanto el Comité Farmacoterapéutico y Oncología Médica, comunican que aproximadamente al año son 10 pacientes que reciben este medicamento previa junta médica. El Departamento de Atención de Servicios al Paciente, señala que la compra de este medicamento se realiza individualmente por paciente, debido a que primero debe ser aprobado por una junta médica.

Los datos presentados como data local, están acorde a lo reportado por la literatura; es decir la sobrevida libre de progresión fue de 70 días y la sobrevida libre de 132 días, el nivel de toxicidad se presentó en todos los pacientes siendo las complicaciones hematológicas las más frecuentes. Esta información, es según nuestro conocimiento, el primer reporte de una institución nacional mostrando su real world data. Una observación encontrada en nuestros pacientes es que se ha usado un esquema de tratamiento diario y no llevando un esquema semanal lo que podría explicar el alto grado de toxicidad de los pacientes. Posiblemente el hecho que todos hayan pasado a un esquema de tratamiento diario, sea debido a que todos los pacientes pasan previamente por una junta médica multidisciplinaria donde se evalúa

Revisión Rápida N° 008-2021. TOPOTECAN EN CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE QUE HA PROGRESADO A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	Código: UFETS-INEN.RR N° 008-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

el riesgo/beneficio del empleo de esta droga en nuestras pacientes, esperando tener su máximo beneficio posible. La secuenciación en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Ovario Resistente aún no está establecida y es tema de discusión, sin embargo, con los datos presentados de nuestra experiencia en el instituto, topotecán es aún una droga que debe ser incluida como arsenal en este escenario, y se debe considerar el esquema de tratamiento semanal.

XI. CONCLUSIONES

- Alrededor del 75% de pacientes diagnosticados con cáncer de ovario, desarrollarán una recurrencia de la enfermedad. Un grupo de ellas serán platinos resistentes.
- El tratamiento en esta población en particular, tendrá como objetivo mejorar la calidad de vida, retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia.
- Topotecan es un medicamento que ha demostrado ser eficaz en este escenario, sin embargo, existen otras tecnologías que también han demostrado ser igual de eficaz.
- Topotecan no ha demostrado ser costo-efectiva en comparación a otras tecnologías, evaluadas esto en una ETS de alta calidad. Sin embargo, no contamos con evaluación económica local que permita tener una conclusión en nuestra realidad.
- Nuestro *real world data*, muestra resultados acordes a la literatura en eficacia. El esquema usado fue el diario por lo que la toxicidad fue elevada en todos los pacientes. El hecho de seleccionar a las mejores candidatas para el uso de esta droga debe continuar siendo a través de Juntas Médicas Multidisciplinarias.
- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología Topotecan como opción de tratamiento en esquema semanal y diario en Cáncer de Ovario platino resistente, como segunda línea a más, según evaluación médica.