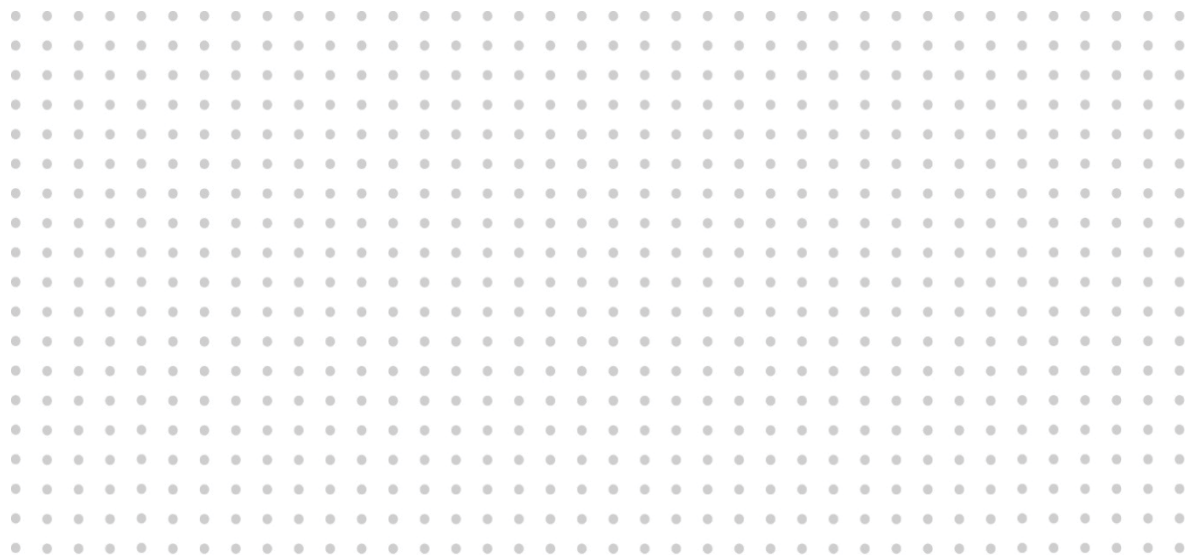


## **INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018**

Condición de Salud: Cáncer de Ovario Epitelial

Tecnología Sanitaria Evaluada: Trabectedina

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



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

Ministerio de Salud. Informe de Intervenciones No favorables. Cáncer de ovario epitelial. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: Octubre 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN .....	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	4
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	4
Eficacia de los tratamientos .....	5
Análisis Económico.....	5
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	5
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	6
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	7
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	8
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	9
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
10.a. Efectividad de los tratamientos .....	10
10.b. Seguridad de los tratamientos .....	12
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	14
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	14
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	14
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	14
15. CONCLUSIÓN .....	14
16. REFERENCIAS .....	15

## CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

### 1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

### 2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Trabectedina para cáncer de ovario epitelial.

### 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de ovario epitelial.

### 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Trabectedina.

### 5. 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 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 trabectedina (1 estudio primario), en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.

La terapia de trabectedina más doxorubicina tiene una certeza de la evidencia baja, comparado con la terapia de sólo doxorubicina, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente. Por lo tanto, dado que el tamaño del efecto es muy pequeño para ser clínicamente relevante y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, no se continúa con la evaluación en las otras etapas para trabectedina 2<sup>da</sup> línea.

### Análisis Económico

Trabectedina no fue evaluado esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que la certeza de la evidencia de eficacia es baja en comparación a la alternativa de tratamiento.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Trabectedina no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que la certeza de la evidencia de eficacia es baja en comparación a la alternativa de tratamiento.

### Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer de Ovario epitelial	Trabectedina	Si	No Favorable	Eficacia	Bajo tamaño del efecto. No es clínicamente relevante.

## 6. 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 1.

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).

---

<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

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).

## **7. 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 o 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).

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

### TRABECTEDINA

#### Registro e Indicación

Trabectedina se encuentra registrado en el ISP con los números de registros y la condición evaluada, según se muestra en Tabla 1.

**Tabla 1. Registro en ISP para fulvestrant.**

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-17705/14	Yondelis Liofilizado para solución inyectable 1 mg	2009-08-21	Johnson & Johnson S.A

#### Indicación

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

#### Presentaciones

Liofilizado para solución inyectable 1 mg.

#### Laboratorio

Yondelis de Johnson & Johnson S.A.

#### Posología

La dosis recomendada para el cáncer de ovario es de 1,1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, inmediatamente después de 30 mg/m<sup>2</sup> de PLD, cada 3 semanas, durante 6 ó 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).



## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo N° 6 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. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.a. Efectividad de los tratamientos

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

#### TRABECTEDINA

##### Resultados de la búsqueda de evidencia

Se encontró sólo 1 revisión sistemática, que evaluaba trabectedina (9), publicada el año 2015.

**Tabla 2. Características la evidencia para Trabectedina**

¿Cuál es la evidencia?	Para trabectedina, se extrajo la información de 1 revisión sistemática (9), la cual muestra los resultados de un artículo primario (10).
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	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.
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Intervención: consistió en trabectedina más doxorubicina comparada con doxorubicina sola.
¿Qué tipo de desenlaces midieron?	Los desenlaces medidos fueron progresión libre de enfermedad (PLE) y la sobrevida 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.
Fuente de financiamiento	Genetech (10).

Resumen de resultados

**Tabla 3. Resumen de evidencia para trabectedina más doxorubicina vs doxorubicina, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.**

Trabectedina más doxorubicina vs doxorubicina, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.						
Pacientes	Cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.					
Intervención	Trabectedina más doxorubicina.					
Comparación	Doxorubicina.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	*Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes claves en términos sencillos
		Doxorubicina	Trabectedina + doxorubicina	Diferencia		
<b>Mortalidad</b> (corto plazo) 21 meses	RR 0.97 (0,91 to 1,04) Nº de participantes: 672 (1 ECA)	85,7%	587 Por 1000	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 sólo doxorubicina en las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente.
<b>Progresión de enfermedad</b> (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.
<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. Sin claridad en cómo se realizó la aleatorización de pacientes b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)</p>						

### Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión. 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 trabectedina en cáncer de ovario.

Trabectedina no continúa el proceso de evaluación, dado que el tamaño del efecto es muy pequeño para ser clínicamente relevante y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, no continúa su evaluación.

### **10.b. Seguridad de los tratamientos**

En Tabla 4 se indican las reacciones adversas de trabectedina según lo notificado por la EMA.

**Tabla 4. Tabla de reacciones adversas para trabectedina 2**

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

<sup>2</sup> Tabla de reacciones adversas extraída de Anexo I Ficha Técnica de las Características del Producto trabectedina (Yondelis), de la Agencia de Medicamentos Europea EMA.

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	<b>Muy frecuentes</b> Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4 = 1 %) <b>Frecuentes</b> Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	<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* <b>Frecuentes</b> Pérdida de peso
<i>Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>), frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>) y poco frecuentes (<math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>).</i>	

El ISP no reporta reacciones adversas medicamentosas a trabectedina en periodo 2015 a junio 2017.

## **11. ANÁLISIS ECONÓMICO**

Trabectedina no fue evaluado esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que la certeza de la evidencia de eficacia es baja en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

Trabectedina no fue evaluado esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que la certeza de la evidencia de eficacia es baja en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES**

Trabectedina no fue evaluado esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que la certeza de la evidencia de eficacia es baja en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **14. 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.

## **15. 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 no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

**16. REFERENCIAS**

1. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica AUGÉ Cáncer de Ovario Epitelial. 2013.
2. Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2017;0(0):14737140.2017.1299575. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2017.1299575>
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* [Internet]. 2012 Jun 10;30(17):2039–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646321/>
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No. 11GLOBOCAN 2012. 2013.
5. 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* [Internet]. 2015;137(2015):3–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815000098>
6. Birrer M, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarian-fallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease?search=Medical%2520treatment%2520for%2520relapsed%2520epithelial%2520ovarian,%2520fallopian%2520tubal,%2520or%2520peritoneal%25>
7. Coleman R, Sabbatini P. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-sensitive disease - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarian-fallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-sensitive-disease>
8. European Medicines Agency (EMA). Yondelis trabectedina. 2015.
9. 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.
10. 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* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2017 Sep 11];28(19):3107–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516432>