

BEVACIZUMAB

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes)

Fecha: Abril 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bevacizumab

Indicación clínica solicitada: 1ª línea Ca colon metastásico, 1ª línea Ca pulmón no microcítico, 1ª línea Ca mama metastásico con paclitaxel.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Oncología

Justificación de la solicitud:

Fecha recepción de la solicitud: 11-12-2007

Petición a título: Consenso + Jefe Sección

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO¹

Nombre genérico: Bevacizumab

Nombre comercial: Avastin®

Laboratorio: Roche Farma

Grupo terapéutico. Denominación: L1X3

Código ATC: L01XC07

Vía de administración: perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: H (uso hospitalario)

Vía de registro: EMEA procedimiento centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades x	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Solución para perfusión	400 mg/16 mL	650603.5	1323,81 €
Solución para perfusión	100 mg/4 mL	650602.8	355,38 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión de éste a sus receptores y neutralizando su actividad biológica, con lo que se reduce la vascularización de los tumores y se inhibe el crecimiento del tumor.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA:

En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. (enero 2005, modificación enero 2008²)

En combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. (marzo 2007)

Asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. (agosto 2007)

Indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. (Diciembre 2007)

FDA:

En combinación con quimioterapia basada en 5-fluorouracilo para el tratamiento en primera línea (febrero 2004) y segunda línea (julio 2006) de pacientes con carcinoma metastásico de colón o recto.

En combinación con carboplatino y paclitaxel, en primera línea en pacientes con cancer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas (octubre 2006).

En combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cancer de mama metastásico HER2- (febrero 2008).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial se administra durante 90 minutos, si se tolera bien, la siguiente se administrará durante 60 minutos, y si esta es bien tolerada, todas las siguientes en 30 minutos. La dosis inicial debe administrarse tras la quimioterapia y las siguientes antes o después de la quimioterapia.

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

En combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

4.4 Farmacocinética.

El volumen de distribución de bevacizumab es de unos 3 litros, siendo un 20% mayor en hombres que en mujeres. La semivida de eliminación terminal es de alrededor de 20 días, lo cual concuerda con la de la IgG humana endógena, que es de 18 a 23 días.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA y del informe CEDER de la FDA.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

CCRm:

Se dispone de dos ensayos en fase II (Kabbinabar 2003 y 2006) y un ensayo pivotal en fase III (Hurwitz). Posteriormente el laboratorio fabricante presenta en la EMEA dos ensayos más fase III uno en primera línea (NO16966) y otro en segunda línea (E3200) que sirvieron para modificar las condiciones de uso en este tipo de cancer a "quimioterapia basada en flupirimidinas" en general.

Hurwitz et al, 2004³

-Nº de pacientes: 813

-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, randomizado.

-Tratamiento grupo activo: bevacizumab 5 mg/kg /2 semanas + irinotecan/5-Fu bolo/ac.folínico 4 semanas/6 semanas y tratamiento grupo control: irinotecan5-/Fu bolo/ac.folínico 4 semanas/6 semanas + placebo

-Criterios de inclusión: Ca colorectal metastásico confirmado histológicamente, >18 años,, expectativa de vida> 3 meses y adecuada función renal, hematológica y hepática

-Criterios de exclusión: quimioterapia previa para este ca, radioterapia 14 días antes, , cirugía 28 dias antes, enf cardiovascular, uso AINES, y sangrados o coagulopatías.

Resultados

Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	Trat estudiado N =402	Trat control N =411	Hazard ratio HR	p
Resultado principal -Supervivencia global	20,3 (IC 95% : 18,46 a 24,18)	15,6 (IC 95% : 14,29-16,99)	0,66	0,00004
Resultados secundarios de interés -Supervivencia libre de progresión	10,6	6,2	0,54	<0,0001
-Índice de respuesta global (%)	44,8(IC95% :39,9 a 49,8)	34,8(IC95% : 30,2 a 39,6)		0,0036
-Duración de la respuesta	10,4	7,1		

Validez y utilidad prácticas

- El comparador no es el régimen considerado más eficaz, ya que se utilizó IFL, en el que el 5-FU se administra en bolus, en lugar de en infusión continua (FOLFIRI).
- El régimen FOLFOX ha demostrado ser superior a IFL (J Clin Oncol 2004;22:23-30). A su vez, los regímenes FOLFOX y FOLFIRI han demostrado tener una eficacia equivalente (J Clin Oncol 2004;22:229-37), y muy similar a la conseguida con IFL+Bev (supervivencia mediana 21.5 y 20.6 meses)
- La edad media fue de 59 años y cerca del 38% tuvieron solo un lugar de metástasis. Se seleccionaron pacientes con un buen Performance status, por lo que la población incluida quizá tenga un pronóstico más favorable que la población general con cáncer de colon metastásico.
- no se publican los intervalos de confianza que tuvieron que ser obtenidos del informe de la EMEA
- Se excluyen a pacientes que tomaban AINES o AAS a dosis bajas.

Kabbinavar et al, 2003⁴

-Nº de pacientes: 104

-Diseño: Fase II, aleatorizado, abierto, randomizado.

-Tratamiento grupo activo:

a.bevacizumab 5 mg/kg /2 semanas + 5-FU(500mg/m²)/FA(500mg/m²) /semana, durante 6 semanas por ciclo

b.bevacizumab 10 mg/kg /2 semanas + 5-FU(500mg/m²)/FA(500mg/m²) /semana, durante 6 semanas por ciclo

y tratamiento grupo control: 5-FU(500mg/m²)/FA(500mg/m²) /semana, durante 6 semanas por ciclo

-Criterios de inclusión: Ca colorectal metastásico confirmado histológicamente, >18 años,, expectativa de vida> 3 meses y adecuada función renal, hematológica y hepática

-Criterios de exclusión: quimioterapia previa para este ca, radioterapia o cirugía 28 días antes, enf cardiovascular, úlceras, fracturas óseas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	Trat estudiado a N=35	HR a	P(a)	Trat estudiado b N=33	Hazard ratio HR b	P(b)	Trat control N =36
Resultado principal -Supervivencia global	17,7	0,52	0,073	15,2	1,01	0,987	13,6
Resultados 2º de interés -Supervivencia libre de progresión							
-Índice de respuesta global (%)	9,0	0,44	0,0049	7,2	0,69	0,217	5,2
-Duración de la respuesta	40,0 (IC95% : 24,4 a 57,8)		0,029	24,2 (IC95% : 11,7 a 42,6)		0,43	16,7 (IC95% : 7,0 a 33,5)
	9,3			5,0			NR

Validez y utilidad prácticas

-En relación con la supervivencia, no se ofrecía los datos de ninguna prueba de significación estadística.

-La medida principal de resultado fue la mediana del tiempo hasta la progresión(9meses frente a 5,2 meses, p> 0,001)

-El comparador no es el régimen considerado más eficaz, ya que se administró el 5-FU en bolus, en lugar de en infusión continua

-Los grupos no estuvieron balanceados: mujeres (51% vs 25%), QT adyuvante (14% vs 22%)

Kabbinavar et al, 2006⁵

-Nº de pacientes: 209

-Diseño: Fase II, aleatorizado, doble ciego, randomizado .

-Tratamiento grupo activo: bevacizumab 5 mg/kg /2 semanas + irinotecan/5-Fu bolo/ac.folínico 4 semanas/6 semanas

y tratamiento grupo control: irinotecan5-/Fu bolo/ac.folínico 4 semanas/6 semanas + placebo

-Criterios de inclusión: Ca colorectal metastásico confirmado histológicamente con mayor. susceptibilidad a toxicidad de irinotecán (> 65años, tratamiento previo con radioterapia en pelvis o abdomen) o menor probabilidad de beneficio con irinotecán (PS >= 1, albúmina basal < 3,5g/dL).

-Criterios de exclusión: candidatos óptimos para tratamiento con irinotecan en primera línea

Resultados				
Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	Trat estudiado N=104	Trat control N=105	Hazard ratio HR	p
Resultado principal -Supervivencia global	16,6(IC 95% : 13,63 a 19,32)	12,9(IC 95% : 10,35 a 16,95)	0,79	0,16
Resultados secundarios de interés -Supervivencia libre de progresión	9,2	5,5	0,5	0,0002
-Índice de respuesta global (%)	26(IC95% :18,1 a 35,6)	15,2(IC95% :9,2 a 23,9)		0,0036
-Duración de la respuesta	9,2	6,8		

Validez y utilidad prácticas

El comparador no es el régimen considerado más eficaz, ya que se administró el 5-FU en bolus, en lugar de en infusión continua

NO16966⁶

-Nº de pacientes:634 (1ª fase)+ 1401 (2ª fase)
 -Diseño: Fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego, randomizado factorial 2 x 2 .
 -Tratamiento: 1ª fase abierta de 2 brazos en los que los pacientes se aleatorizaron a recibir XELOX y FOLFOX-4 y una posterior con un diseño factorial 2x2 de 4 brazos: 1) XELOX (capecitabina 1000mg/m² c/12 h los días 1-15 + oxaliplatín), cada 3 semanas, 2) FOLFOX-4 (oxaliplatín + leucovorin + 5-FU cada 2 semanas), 3) XELOX + bevacizumab (7.5 mg iv día 1) cada 3 semanas o 4)FOLFOX-4 + bevacizumab (5mg iv día 1) cada 2 semanas.
 -Criterios de inclusión: Ca colorectal metastásico confirmado histológicamente con al menos una lesión medible y esperanza de vida > 3 meses.
 -Criterios de exclusión: tratamiento previo para enfermedad metastásica, enf del SNC, o enf cardiovascular significativa.

Resultados								
Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	FOLFOX+P N=351	Folfox+B N=350	HR	p	XELOX+P N=350	XELOX+B N=350	HR	p
Resultado principal -Supervivencia libre de progresión	8,6	9,4)	0,89 (IC97,5% :0,73 a 1,08)	0,1811	7,4	9,3	0,77 (IC97,5% :0,63 a 0,94)	0,0026
Resultados secundarios de interés -Supervivencia global	20,3	21,2	0,94 (IC97,5% :0,75 a 1,16)	0,4937	19,2	21,4	0,84 (IC97,5% :0,68 a 1,04)	0,0698

Validez y utilidad prácticas

-Muchos de los objetivos secundarios no tienen datos por subgrupos, sino que sólo se da el datos de quimioterapia con o sin bevacizumab sin diferenciar entre FOLFOX y XELOX.
 -No hay diferencias significativas entre los subgrupos de FOLFOX con o sin bevacizumab, que puede ser debido a que no se reconoció al inicio del estudio como factor pronóstico el tiempo entre el primer tratamiento y la recurrencia.
 -Tampoco se alcanzan diferencias significativas en la supervivencia global ni en la tasa de respuesta global, que pueden ser debidas a una finalización temprana del tratamiento con bevacizumab y a que los pacientes del brazo FOLFOX + placebo parece que tenían características basales más favorables.

Giantonio et al, 2007⁷

-Nº de pacientes: 829
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo.
 -Grupo grupo activo:
 FOLFOX-4 + bevacizumab 10 mg/kg /2 semanas
 -Grupo control: 1 brazo: FOLFOX-4/2 semanas; Otro brazo: Bevacizumab 10 mg/kg/2 semanas en monoterapia.
 -Criterios de inclusión: Ca colorectal metastásico previamente había recibido tratamiento con fluoropirimidina y/o irinotecan para enfermedad avanzada.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	Bevacizumab en monoterapia N=244	FOLFOX-4 N=292	FOLFOX-4 + Bevacizumab N=293	HR	P
Resultado principal -Supervivencia global	10,2 p=0,7631*	10,8 (IC95%:10,12-11,86)	12,9 (IC95%: 10,09-14,04)	0,751	0,0011

Resultados 2º de interés					
-Supervivencia libre de progresión	2,7 <i>p</i> <0,001	4,7	7,3	0,61	<0,0001
-Índice de respuesta objetiva (%)	3,3	8,6	22,7		<0,0001
*respecto a FOLFOX-4					
Validez y utilidad prácticas					
No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron bevacizumab en monoterapia y los tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y el índice de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo del bevacizumab en monoterapia comparado con el brazo de FOLFOX					

CMm:

Ensayo clínico pivotal en base al cual la EMEA ha concedido la autorización en esta indicación⁸. No publicado en el momento de la autorización.

Miller et al. E2100⁹					
-Nº de pacientes: 722 -Diseño: Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto, con evaluación no ciega. -Tratamiento grupo activo: Bevacizumab 10 mg/Kg días 1, 8 y 15 + Paclitaxel 90 mg/m ² días 1 y 15. Ciclos de 21 días -Tratamiento grupo control: Paclitaxel 90 mg/m ² días 1 y 15. Ciclos de 21 días. -Criterios de inclusión: cáncer de mama metastásico, HER2 (-) (o fracaso a Trastuzumab), recurrencia tras tratamiento inicial local (cirugía) y adyuvante (RT, QT, TH). Cualquier status ER/PR. -Criterios de exclusión: Tto. previo para la enfermedad metastásica. Estado HER2 desconocido. Metástasis del SNC. -Pérdidas: No disponible -Tipo de análisis: ITT					
Resultados eficacia (a los 22,5 meses de seguimiento)					
Variable evaluada en el estudio	BVZ+T N (368)	T (control) N (354)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal	13,3	6,7	6,6	< 0,0001	N.A.
Tiempo hasta la Progresión (mes)	10,4	8,0	2,4	n.s.	
Resultados por subgrupos					
-Edad >65 (N= 187)	13,5	8,5	5,0	n.s.	
-NO QT adyuv (N= 250)					
Resultados 2º de interés					
Supervivencia global (meses)	25,7	23,8	1,9	n.s.	N.A.
Tasa de Respuestas objetivas (%)	36,2	16,4	19,8 (12,3 – 27,2)	<0,0001	6 (4 -9)
Tasa de Supervivencia (%)	54,1	52,6	1,5 (-)	n.s.	-
Resultados de seguridad					
Variable evaluada en el estudio	BVZ+T N (368)	T (control) N (354)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
Toxicidad grado 3-5 (%)	67,1	46,2	20,9 (13.4-27.6)	<0,05	5(4-8)
Hipertensión (%)	15,5	1,4	14,1 (10.7-18.8)	<0,05	7 (6 –10)
Proteinuria (%)	3,0	0,0	3,0 (1.2-4.7)	<0,05	34 (22-84)
Neuropatía periférica (%)	23,2	16,5	6,7 (0.9-12.5)	<0,05	15 (9-112)
Validez y utilidad prácticas					
- Validez interna: dado que la evaluación de la variable principal de eficacia (PFS) no fue ciega, no puede excluirse un sesgo de evaluación, por lo que la EMEA ha dictaminado la reevaluación de los resultados por un comité independiente (aun no disponible). No se dispone de datos de seguimiento más allá de 22 meses, por lo que los datos de supervivencia global no son definitivos. Las variables "duración de la respuesta" y "calidad de vida" no son valorables, por defectos de diseño. Se incluyó <2% de pacientes con enfermedad localmente recurrente, por lo que la indicación aprobada por la EMEA no incluye finalmente a este tipo de pacientes. - Aplicabilidad: no hay datos comparativos de eficacia y seguridad frente a combinaciones de taxanos que han demostrado superioridad respecto a la monoterapia con Paclitaxel o Docetaxel. - Relevancia clínica de los resultados: escasa, ya que los resultados sobre PFS son cuestionables, y no existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia global.					

CPNM:

2 estudios¹⁰, un fase II/III patrocinado por el NCI (E4599) que es el pivotal y el estudio BO17704, en fase III.

E4599, 2007¹¹				
<p>-Nº de pacientes: 878 -Diseño: Multicéntrico, abierto, aleatorizado, y controlado con comparador activo. -Tratamiento grupo control: PC: paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión IV en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos tratamiento grupo activo: PC en combinación con Bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Bevacizumab en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. -Criterios de inclusión: CPNM estadio IIIB, IV, metastásico o recurrente confirmado citológica o histológicamente, ECOG 0-1, función hematológica, hepática y renal normal -Criterios de exclusión: metástasis cerebrales, hemoptisis y tratamiento anticoagulante -Análisis: ITT</p>				
Resultados				
Variable evaluada en el estudio (mediana meses)	PC N=444	PC + B N=434	Hazard ratio HR	p
Resultado principal -Supervivencia global	10,3(IC 95% : 9,36 a 11,73)	12,3(IC 95% : 11,3 a 13,73)	0,80 (IC 95% 0,69-0,93)	0,003
Resultados secundarios de interés -Supervivencia libre de progresión	4,8	6,4	0,5 (IC 95% 0,56-0,76)	<0,0001
-Índice de respuesta global (%)	12,6	29,0		<0,0001
Validez y utilidad prácticas				
<p>- Los pacientes están muy seleccionados, y pueden no corresponderse con la práctica clínica. - En los subgrupos de mujeres, mayores de 65 años pacientes con una pérdida de peso >5% al comienzo y sin histología determinada, los resultados son no significativos ; esto puede ser debido a los los grupos no estaban bien balanceados.</p>				

AVAIL (BO17704)¹²					
<p>-Nº de pacientes:1043 -Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego. -Tratamiento grupo control: platino, perfusión de 80 mg/m² IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1250 mg/m² IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG). -Tratamiento grupo activo: CG en combinación con Bevacizumab a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Bevacizumab, los pacientes podían recibir Bevacizumab en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. -Criterios de inclusión: CPNM de células no escamosas avanzado, metastásico o recidivante confirmado citológica o histológicamente -Criterios de exclusión: metástasis cerebrales, tratados previamente -Tipo de análisis: ITT</p>					
Variable evaluada en el estudio	CG N (347)	CG +B 7,5mg/kg N (345)	HR p	CG +B 15mg/kg N (351)	HR p
-Supervivencia libre de progresión	6,1	6,7	0,75 (0,62-0,91) p=0,0026	6,5	0,82 (0,68-0,98) p=0,0301
-Índice de respuesta global (%)	20,1	34,1	p<0,0001	30,4	p=0,0023
-Duración de la respuesta (meses)	4,7	6,1		6,1	
Validez y utilidad prácticas					
<p>No parece que haya diferencias clínicas entre la dosis de 7,5 y 5 mg, aunque sí más efectos adversos en esta última. La EMEA recomienda cualquiera de las dos dosis pero ha recomendado al laboratorio hacer más estudios con la dosis de 7,5 mg/kg.</p>					

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Por la complejidad del informe, al tratarse de tres patologías se ha añadido este apartado al final de cada ensayo en el epígrafe anterior.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

CCRM:

-Metaanálisis

Lancet Oncology¹³: Revisa los resultados de los beneficios en cuanto supervivencia y progresión. Para tratamiento de primera línea FOLFIRI más bevacizumab tiene un 79% de probabilidades de ser el mejor régimen en cuanto a prolongación de la supervivencia libre de enfermedad. Para tratamientos que no sean de primera línea FOLFOX + bevacizumab parece el más efectivo con una probabilidad del 91% y concluye que aunque los nuevos fármacos parecen demostrar beneficio, aunque este parece mayor en progresión de la enfermedad que en supervivencia.

-Guías de Práctica Clínica

NCCN v.1.2008¹⁴: Recomienda primera línea con FOLFOX+ bevacizumab ó CapeOX + bevacizumab, segunda línea con FOLFIRI, FOLFIRI + cetuximab o Cetuximab + irinotecán, con un nivel de evidencia 2B. Si hay progresión tras esta segunda línea en el caso de FOLFIRI dar cetuximab + irinotecán o solo cetuximab si no se tolera. Para los otros dos ciclos la tercera línea sería incluir al paciente en un ensayo clínico o terapia de soporte (nivel 2A).

CMm:

-Guías de Práctica Clínica

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V2.2007)¹⁵: El tratamiento del CMM o recurrente puede prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, pero no es curativo, por lo que son preferidos los tratamientos asociados a una toxicidad mínima: las terapias endocrinas, mínimamente tóxicas, son preferidas a la QT citotóxica, cuando sea razonable.

Las mujeres con tumores receptores-hormonales negativos, metástasis viscerales sintomáticas o enfermedad refractaria a la terapia endocrina, deberían recibir QT sistémica. La QT de combinación generalmente proporciona mayores tasas de respuesta objetiva y mayor tiempo hasta la progresión que la QT con un agente único, aunque se asocia a una mayor toxicidad y su efecto sobre la supervivencia es mínimo: en consecuencia, no existen evidencias que demuestren que la terapia de combinación es superior al tratamiento secuencial de distintos fármacos en monoterapia. La QT de primera línea debe mantenerse hasta progresión de la enfermedad, siempre que el deterioro de la calidad de vida sea aceptable.

La ausencia de respuesta a 3 regímenes secuenciales de QT, o un ECOG performance status de 3 o superior, constituyen indicación de tratamiento paliativo de soporte exclusivamente.

Evaluaciones previas por organismos independientes:

El panel de expertos asesores de la FDA¹⁶ recomendó que no se usara bevacizumab para el tratamiento de CMm, ya que la capacidad para retrasar el crecimiento de tumores no supera el riesgo de coágulos sanguíneos y otros problemas cardiovasculares. Indican también que aunque si mejora la supervivencia sin progresión, no se obtenía beneficio en cuanto a supervivencia global.

Regional Drugs and Therapeutics Centre, Newcastle (NHS)¹⁷: Se necesitan más datos sobre calidad de vida, supervivencia global, seguridad a largo plazo y coste-efectividad para determinar el lugar que Bevacizumab puede ocupar en la terapéutica del cáncer de mama. Si llegara a demostrarse de forma robusta una mejoría clínicamente relevante de la supervivencia global y la calidad de vida, Bevacizumab podría ser considerada una opción válida, junto con las terapias recomendadas ya existentes, en el tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico cuyos tumores no sobreexpresen el receptor HER-2.

CPNM:

-Guías de Práctica Clínica

ACCP¹⁸ Bevacizumab aumenta la supervivencia cuando se combina con carboplatino y paclitaxel en pacientes clínicamente seleccionados con estadio IV, no escamoso, no metástasis cerebrales y no hemoptisis (Grado de recomendación, 1A).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

El perfil de seguridad global de Bevacizumab está basado en los datos de más de 3.500 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

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

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

CCRM:

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son trombosis, hipertensión, sangrado (epistaxis y hemorragias) y proteinuria en el estudio de Kabbinar 2003⁴. El más grave fue la trombosis, que provocó la muerte en un paciente y abandono del estudio en tres. Respecto a los aparecidos en el ensayo de Hurwitz³, la hipertensión arterial de grado 3, perforaciones gastrointestinales (seis casos), eventos trombóticos, proteinuria y hemorragias. Estos tres últimos fueron similares en ambos brazos, aunque aparecieron 3 casos de hemorragias de grado 4 aparecieron en el grupo de bevacizumab . El más grave fue la hipertensión, con necesidad incluso de tratamiento antihipertensivo, con una incidencia del 11% en el grupo de bevacizumab frente a un 2,3% en el grupo control.

CMm:

<i>Miller et al. E21009</i>					
Resultados de seguridad					
Variable evaluada en el estudio	BVZ+T N (368)	T (control) N (354)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
Toxicidad grado 3-5 (%)	67,1	46,2	20,9 (13.4-	<0,05	5(4-8)
Hipertensión (%)	15,5	1,4	27.6)	<0,05	7 (6 –10)
Proteinuria (%)	3,0	0,0	14,1 (10.7-	<0,05	34 (22-84)
Neuropatía periférica (%)	23,2	16,5	18.8)	<0,05	15 (9-112)
			3,0 (1.2-4.7)		
			6,7 (0.9-12.5)		

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En enero de 2005, el laboratorio fabricante (Genetech), informó a la FDA que los eventos trombóticos arteriales presentan mayor incidencia en los pacientes tratados con bevacizumab. Además este efecto adverso está en relación con la edad (65 años o más) y con historia de riesgo de tromboembolismo arterial previo. Como consecuencia, la FDA incorporó estos datos al apartado precauciones de la ficha técnica.

- La FDA ha introducido una alerta (warning) en la ficha técnica de Bevacizumab® en septiembre de 2006 referente a la incidencia del 2,4% de perforación gastrointestinal, complicada con la formación de abscesos y fistulas intra-abdominales, en distintos ensayos clínicos, y del 1% en comunicaciones postcomercialización, con una mortalidad del 30%. La mayoría de los casos comunicados se refiere a pacientes con cáncer colorectal metastásico (CCRM), donde Bevacizumab se utiliza a la mitad de dosis empleada en el CMm.

- Complicaciones en la cicatrización de heridas (alerta FDA): 15% de los pacientes que sufrieron una intervención quirúrgica tras recibir Bevacizumab para el CCRM sufrieron problemas de dehiscencia/hemorragia.

- Hemorragias (alerta FDA): incidencia de hemorragia pulmonar (hemoptisis grave ó fatal) del 31% en pacientes con CPNM de histología escamosa, y del 4% en pacientes con adenocarcinoma.

- En septiembre de 2006 la FDA, vía una circular¹⁹ enviada por el laboratorio fabricante informó de casos de leucoencefalopatía posterior reversible que incluían dolor de cabeza, convulsiones, desordenes visuales y alteración de la consciencia. También en esa misma nota de la aparición de caos de perforación del tabique nasal.

- El ensayo AVANT en adyuvancia en cancer de colon tuvo que ser modificado en mayo de 2006 debido a la elevado frecuencia de muerte súbita, incluyendo una monitorización cardíaca más estrecha.²⁰

- En abril de 2007 se informa de casos fistulas traqueesofagicas en un ensayo en cancer de pulmón microcítico.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones:

- El riesgo de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis del SNC no se ha podido evaluar, puesto que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, Bevacizumab no debe ser utilizado en estos pacientes.
 - No existe información sobre el perfil de seguridad en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo anticoagulantes antes del inicio de la terapia con Bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
 - Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal, una fístula traqueoesofágica u otro tipo de fístulas.
 - Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, y debe interrumpirse de forma permanente si no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.
 - Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro que se puede presentar con convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.
 - Se recomienda monitorizar la proteinuria durante la terapia con Bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico).
 - Los pacientes tratados con Bevacizumab que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Así mismo, el riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar, también es mayor.
 - Existe riesgo aumentado de desarrollo de ICC, especialmente en pacientes que han recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC, p. ej. enfermedad cardíaca coronaria preexistente o efectos cardiotóxicos de la terapia concomitante.
 - Niños y adolescentes: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. No debe ser empleado en pacientes pediátricos hasta que se disponga de más datos.
- Insuficiencia renal y/o hepática: no se ha estudiado la seguridad y la eficacia en esta población.

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo: está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC.

-Interacciones:

En pacientes que presenten diarrea grave, leucopenia o neutropenia con la combinación de la bevacizumab e irinotecán, se debe modificar la dosis de irinotecán tal y como se describe en su ficha técnica.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

CCRM:

	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento			
	XELOX	XELOX+BEVAC	CPT11	CPT11+BEVAC
Precio quincenal (PVL+IVA) *	630€ (cada 3 semanas)	1800€ (cada 3 semanas)	450€	1750€
Coste tratamiento para 10 meses (tiempo medio de progresión)	8190€	23400€	9000€	35000€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	0€	15210€	0€	26000€

CMm:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	BVZ + Pacli	Pacli
Coste por ciclo (€)	3650 €	180 €
Coste tto completo (8 ciclos)	29.200 €	1440 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	27.760 €	

CPNM:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	CDDP+GEM	CDDP+GEM+BEVAC
Coste por ciclo (€)	480€	2350€
Coste tto completo (6 ciclos)	2880 €	14100 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		11220 €

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

	2005	2006	2007
Consumo total Farmacia	13.513.000 €	15.209.000 €	17.750.000 €
Consumo oncología	1.325.000 €	2.070.000 €	2.257.000 €
Consumo bevacizumab	50.300 €	380.000 €	535.000 €
% consumo beva sobre el consumo de onco	3,79%	18%	24%

En el año 2007 los pacientes del Servicio de Oncología utilizaron bevacizumab suponiendo un gasto de 535.000 € (6º fármaco de mayor consumo en gasto en el ABC). En el primer trimestre de este año se encuentran activos 34 pacientes tratados con bevacizumab: 18 con CCRm (18 XELOX +Bevac, 1 FOLFOX + Bevac, 1 IFL + Bevac, 4 Bevac en monoterapia) 3 con Cmm (1 Taxol+ Bevac, 2 Bevac en monoterapia), 13 con CPNM (1 CBDCA+Taxol+Bevac, 12 CDDP+ Gemc+ Bevac), suponiendo un gasto en estos tres primeros meses de 196.000 € y pasando a ser el segundo fármaco de mayor consumo en gasto.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Bevacizumab en las tres patologías estudiadas ha demostrado diferencias estadísticamente significativas frente a las terapias ensayadas, en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, aunque mucho de estos estudios no encontraban diferencias en la supervivencia global.

Dado el coste del fármaco, el elevado porcentaje de reacciones adversas graves descritas, el pequeño aumento de supervivencia que proporcionan en enfermedad metastásica, donde el tratamiento es de mantenimiento o paliativo, parece necesario seleccionar los pacientes en los que podría alcanzarse un balance adecuado entre beneficios, riesgos y costes.

El uso de bevacizumab en monoterapia no se contempla en las indicaciones de uso, por lo que no puede ser recomendado.

Criterios de uso recomendados:

CCRM:

Enfermedad metastásica con esperanza de vida mayor a 3 meses asociado en 1ª línea a XELOX
No estaría indicado su uso en monoterapia.

CMm:

Enfermedad metastásica en 1ª línea, Her2 - o fracaso a trastuzumab sin metástasis cerebrales, asociado a paclitaxel.

No estaría indicado su uso en monoterapia.

CPNM:

Pacientes en estadio IIIb-IV en 1ª línea con predominio de células no escamosas sin metástasis cerebrales, ni hemoptisis, en combinación con cisplatino y gemcitabina.

Convendría revisar la dosis de bevacizumab para adaptarla a las indicaciones de la ficha técnica.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/04/08

Fecha de notificación: 20/05/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **INCLUIR EN LA GFT CON CRITERIOS DE USO**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

CCRM:

Enfermedad metastásica con esperanza de vida mayor a 3 meses asociado en 1ª línea a XELOX

No estaría indicado su uso en monoterapia.

CMm:

Enfermedad metastásica en 1ª línea, Her2 - o fracaso a trastuzumab sin metástasis cerebrales, asociado a paclitaxel.

No estaría indicado su uso en monoterapia.

CPNM:

Pacientes en estadio IIIb-IV en 1ª línea con predominio de células no escamosas sin metástasis cerebrales, ni hemoptisis, en combinación con cisplatino y gemcitabina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹Ficha técnica Avastin® <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-es.pdf>

²<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-II-14-AR.pdf>

³ Hurwitz H, Fehrenbacher T, Novotny W, Cartwright J, Hainsworth W, Heim J, Berlin J, et al. Bevacizumab plus irinotecan and leucovorin for metastatic colorectal cancer. NEJM 2004; 350(23):2335-42.

⁴ Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65.

⁵ Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus 5-FU/leucovorin in firstline metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705.

⁶ L. B. Saltz, S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figuer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. Yang, J. Cassidy. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium.

⁷ Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:1539-44.

⁸ Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. EMEA/H/C/582/II/08, 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-AR-H-582-II-08.pdf>

⁹ Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.

¹⁰ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-H-582-II-09.pdf>

¹¹ Sandler A et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2006; 355:2542-50.

¹² C. Manegold, J. von Pawel, P. Zatloukal, R. Ramlau, V. Gorbounova, V. Hirsch, N. Leigh, J. Mezger, V. Archer, M. Reck the BO17704 study group. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007

¹³ Gollinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 Oct;8(10):898-911.

¹⁴ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer v.1.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf

¹⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer v2.2007.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

¹⁶ <http://www.healthfinder.gov/news/newsstory.asp?docID=610693>

¹⁷ The Use of Bevacizumab in the Management of Metastatic Breast Cancer. <http://www.nyrtdc.nhs.uk/GMMMMG>

¹⁸ Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 Sep;132(3 Suppl):277S-89S

¹⁹ http://www.fda.gov/MEDWATCH/SAFETY/2006/Bevacizumab_DHCP_Letter.pdf

²⁰ <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9687>

ANEXO

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.