

# Bevacizumab

## Càncer renal de cèl·lules clares avançat o metastàtic

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data 12 /02 /2009 Codi 04/09

### 1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:**

Servei: Oncologia, àrea General.

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament de càncer renal de cèl·lules clares avançat o metastàtic, en primera línia, combinat amb interferó alfa-2a.

**Data recepció de la sol·licitud:** 2008

**Autors:** Sònia Terradas, Juan Carlos Juárez , Lourdes Girona.

### 2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Bevacizumab (BVC)

**Nom comercial:** Avastin®

**Laboratori:** Roche Farma, S.A.

**Grup terapèutic.** Denominació: Altres citostàtics: Anticossos monoclonals. Codi ATC: L01XC

**Via d'administració:** Perfusió intravenosa.

**Dispensació:** Medicament d'ús hospitalari.(H)

**Via de registre:** Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVP amb IVA (€)	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Avastin® 25mg/ml vial 100mg/4ml sol perf	1 vial	650602	403.12 €	355.37€
Avastin® 25mg/m vial 400mg/16ml sol perf	1 vial	650603	1371.55 €	1323.80 €

### 3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

#### 3.1 Introducció i mecanisme d'acció

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) es diagnostica en més de 120.000 pacients a Europa i EUA cada any, i causa unes 60.000 morts. La supervivència a 5 anys en pacients en fase IV és del 10-20%. La cirurgia és l'únic tractament potencialment curatiu en càncers en fase inicial o localitzats. No obstant, el 20-30% de pacients, experimenten recurrències i desenvolupen metastasis després de la cirurgia. El CCR metastàtic (CCRm), és altament resistent al tractament convencional. Fins fa poc temps el tractament estàndard del CCRm es basava en immunoteràpia amb interleukina-2 (IL-2) o interferó (INF), tot i obtenir-se unes taxes de resposta <20%, i una toxicitat significativa. Recentment, el paradigma de tractament es basa en agents terapèutics dirigits a dianes moleculars concretes, en aquest cas sobre el factor de creixement endotelial de vasos sanguinis (VEGF), el qual es troba sobreexpressat en CCR. Sorafenib i sunitinib actuen inhibint el receptor tirosin-kinasa del VEGF; temsirolimus provoca una regulació negativa sobre la síntesi del VEGF; i bevacizumab és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit contra VEGF. El bloqueig d'aquest factor de creixement, impedeix la unió als seus receptors de la superfície de les cèl·lules endotelials, i per tant el seu efecte proangiogènec i el creixement del tumor. Les condicions d'ús de cadascun es resumeixen a la taula següent:

	Bon-intermig pronòstic		Mal pronòstic
Pacients no tractats previament	Citokines: IFN $\alpha$ / IL-2 Bevacizumab+IFN $\alpha$ ?	Sunitinib (si no són candidats a citokines) Sunitinib (si histologia de cèl.lules clares)	Temsirolimus
Pacientes tractats	Sorafenib (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus)		

### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA:

- Tractament de pacients amb carcinoma metastàtic de còlon o recte en combinació amb quimioteràpia basada en fluoropirimidines. (Gener de 2005)
- Tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic (en combinació amb paclitaxel). (Febrer 2007).
- Tractament del càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, associat a quimioteràpia amb platí. (Juliol 2007)
- Tractament de primera línia de pacients amb càncer renal avançat o metastàtic (CCRm), en combinació amb interferó alfa-2a (INF- $\alpha$ ). (Novembre 2007)

FDA:

- Tractament de primera línia i segona línia en pacients amb carcinoma metastàtic de còlon o recte en combinació amb 5-fluorouracil.
- Tractament de primera línia en càncer de mama metastàtic, HER-2 negatiu, en combinació amb paclitaxel.
- Tractament de primera línia en càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, associat a paclitaxel i carboplatí.

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi recomanada de BVC en càncer de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic (CRm) és de 10 mg/kg administrats en perfusió intravenosa un cop cada 2 setmanes. La dosi inicial s'administra en 90 minuts. Si es tolera bé la primera perfusió, la segona pot administrar-se durant 60 minuts. Si se tolera bé la perfusió de 60 minuts, totes les perfusions següents es poden administrar durant 30 minuts.

Per a la preparació del fàrmac cal extreure la quantitat necessària de BVC i diluir amb solució injectable de clorur sòdic al 0.9% fins el volum requerit per a l'administració. La concentració de la solució final ha de mantenir-se dintre de l'interval de 1.4-16.5 mg/ml. Llençar la resta del vial degut a que el producte no conté conservants.

### 3.4 Farmacocinètica

Les dades farmacocinètiques de BVC provenen de 8 assajos clínics en què el fàrmac es va administrar en perfusió IV. La durada de l'administració inicial va ser de 90 minuts. La farmacocinètica va ser lineal en un interval de dosi de 1-10 mg/kg.

#### Distribució

Segons l'anàlisi farmacocinètic realitzat en 491 pacients, el volum del compartiment central (Vc) va ser de 2.92 l. A més, es va observar que els homes tenien major Vc (+22%)

#### Metabolisme

El metabolisme i l'eliminació de BVC són similars als de la IgG endògena, és a dir, el catabolisme es produeix principalment per via proteolítica en tot l'organisme, incloent les cèl·lules endotelials, i, per tant, no depèn principalment de la funció renal i hepàtica. La unió al receptor FcRn protegeix la IgG del metabolisme cel·lular, augmentat la semivida d'eliminació terminal.

#### Eliminació

L'aclariment de BVC va ser de 0.231 litres/dia. El volum del compartiment central (Vc) i l'aclariment es corresponen amb una semivida d'eliminació inicial de 1.4 dies i una semivida

d'eliminació terminal d'uns 20 dies. Aquesta semivida coincideix amb la de la IgG humana endògena, que és de 18-23 dies. En pacients amb nivells baixos d'albumina ( $\leq 29$  g/l) i alts de fosfatasa alcalina ( $\geq 484$  U/l) (tots dos marcadors de la malaltia), l'aclariment va ser aproximadament un 20% major que en pacients amb valors de laboratori dintre de la mitja habitual.

*Farmacocinètica en nens i adolescents*

Les dades de què es disposen suggereixen que el volum de distribució i l'aclariment són comparables a les obtingudes en adults.

*Insuficiència renal i hepàtica*

No s'ha estudiat la farmacocinètica en pacients amb insuficiència renal o hepàtica degut a què ni el fetge ni el ronyó són òrgans principals per al metabolisme o excreció de BVC.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Característiques comparades amb altres medicaments semblants				
Nom	BVC + INF- $\alpha$	Interferò - $\alpha$	Sunitinib	Sorafenib
Presentació	<u>BVC</u> vial 400mg vial 100mg <u>INF</u> Xeringa 3MUI, 4.5MUI,6MUI, 9MUI, 18 MUI	Xeringa 3MUI, 4.5MUI,6MUI, 9MUI, 18 MUI	Càpsules 12.5 mg,25 mg, 50 mg	Comprimits 200 mg
Posologia	<u>BVC:</u> 10 mg/kg cada 2 setmanes en perfusió <u>INF-<math>\alpha</math>:</u> 9 MUI 3 cops/set. sc Durada tract. Màx. 52 setmanes o fins progressió malaltia.	Set. 1:3MUI 3x/setmanes; Set. 2: 9MUI 3x/setmanes; A partir setmana. 3: 18MUI 3x/setmana	- 50 mg/dia vo (4 setmanes)  - Descans (2 setmanes)  Cicle 6 setmanes	400 mg /12h
Característiques diferencials	Augment de la SLP 10,2 mesos vs 5,4 (INF- $\alpha$ sol)	Taxes de resposta 12- 15%	1-Administració oral 2-Pacients amb pronòstic favorable 3-Efectes adversos similars dermatològiques (eritrodístèsia palmo-plantar), nàusees, diarrea, fatiga, hipertensió.	

## 4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Els principals estudis que avaluen la combinació de BVC+INF, respecte un grup control, per al tractament en primera línia del CCRm, són els 2 assaigs fase III citats a continuació:

- **BO17705:** *Escudier et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. Lancet 2007; 370: 2103–11.*(Europa)

- **CALGB 90206:** Rini BI, et al. Phase III randomized study of interferon alfa-2b with or without bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5422-8. (EEUU i Canadà)

2 Assaigs clínics previs en fase II determinen l'eficàcia i la relació dosi-resposta de BVC en el tractament de CCRm:

- **AVF2938:** Bukowski RM, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4536-41. Epub 2007 Sep 17.

- **AVF0890:** Yang JC, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

**Taula 1.** Escudier et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *AVOREN Trial investigators. Lancet* 2007; 370: 2103–11.

-**Disseny:** Fase III, multicèntric, doble-cec, amb 649 pacients randomitzats 1:1 a rebre INF- $\alpha$  (9MUI sc 3 cops/set, màxim 52 setmanes o bé fins a progressió de la malaltia o toxicitat) + BVC (10 mg/kg cada 2 setmanes fins progressió de la malaltia o toxicitat) o placebo + INF- $\alpha$ , estratificació de la mostra segons grups de risc MSKCC (Sloan-Kettering Cancer Center): favorable, intermig i pobre.

- **Durada:** Juny 2004-Octubre 2005.

-**Criteris d'inclusió:**  $\geq 18$  anys, tumor mesurable segons criteris RECIST, CCR predominantment (<50%) de cèl·lules clares, amb nefrectomia prèvia, índex de Karnofsky  $\geq 70\%$ , funció hematopoètica, renal i hepàtica normal.

-**Criteris d'exclusió:** Tractament sistèmic previ per CCR metastàtic, cirurgia major prèvia, metàstasis cerebrals, tractament anticoagulant o antiagregant actiu, hipertensió no controlada en tractament, malaltia cardiovascular severa, tractament crònic amb corticoides.

-**Pèrdues:** 8

-**Tipus d'anàlisi:** Per intenció de tractar.

##### Resultats

Variable avaluada en l'estudi	BVC+INF $\alpha$ (n= 327)	Placebo+INF $\alpha$ (n=322)	HR (IC 95%)	p
Resultat principal				
-Supervivència global (SG)	-	19,8 mesos	-	
Resultats secundaris d'interès				
- <b>Supervivència lliure de progressió (SLP)</b>	<b>10,2 mesos</b>	<b>5,4 mesos</b>	0,63 (0,52-0,75)	0,0001
-Taxa de resposta tumoral objectiva (ORR)	31% (96)	13% (37)	-	0,0001
- Temps fins progressió de la malaltia (TPM)	10,2 mesos	5,5 mesos	0,61 (0,51-0,73)	0,0001
-Temps fins fracàs terapèutic.	7,7 mesos	4,4 mesos	0,73 (0,62-0,87)	0,0003

En l'assaig d'Escudier et al. la mostra de pacients necessària calculada per a l'estudi va ser de 638 pacients, amb 445 morts requerides per a l'anàlisi final. Durant l'assaig es van presentar noves teràpies en 2a línia per al CCRm. En cas de presentar progressió de la malaltia o toxicitat se'ls permetia als pacients rebre altres teràpies antineoplàsiques. El fet de que els pacients del braç control rebessin aquestes noves teràpies després d'haver fracassat a l'estudi podia confondre els resultats de la variable principal de l'estudi (SG), segons els autors. Això va portar a un acord amb les agències reguladores per permetre la presentació dels resultats provisionals mitjançant la variable SLP, i a canviar el protocol de l'assaig.

**Taula 2. Rini BI, et al. Phase III randomized study of interferon alfa-2b with or without bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.**

**-Disseny:** Fase III, multicèntric, obert, amb 732 pacients randomitzats a rebre INF- $\alpha$  (9MUI sc 3 cops/set) + BVC (10 mg/kg cada 2 setmanes) o + INF- $\alpha$  en monoteràpia, fins progressió de la malaltia o toxicitat.  
**-Criteris d'inclusió:**  $\geq 18$  anys, tumor mesurable segons criteris RECIST, CCR predominantment (<50%) de cèl·lules clares, índex de Karnofsky  $\geq 70\%$ , funció hematopoètica, renal i hepàtica normal.  
**-Criteris d'exclusió:** Tractament sistèmic previ per CCR metastàtic, cirurgia major prèvia, metàstasis cerebrals, tractament anticoagulant o antiagregant actiu, hipertensió no controlada en tractament, malaltia cardiovascular severa, tractament crònic amb corticoides, funció tiroïdal descontrolada, embaràs, fractures òssies, úlceres o ferides no curades.  
**-Pèrdues:** 26  
**-Tipus d'anàlisi:** Per intenció de tractar.

**Resultats**

Variable avaluada en l'estudi	BVC+INF $\alpha$ (n= 369)	INF $\alpha$ (n=363)	HR (IC 95%)	p
Resultat principal -Supervivència global (SG)	-	-	-	
Resultats secundaris d'interès - Supervivència lliure de progressió (SLP)	<b>8,5 mesos</b>	<b>5,2 mesos</b>	0,67 (0,57-0,79)	<0,0001
-Taxa de resposta tumoral objectiva (ORR)	25,5%	13'1%	-	<0,0001

En els 2 assaigs, encara no s'ha assolit el nombre requerit de morts per poder fer un anàlisi final de la variable principal (SG), i els resultats provisionals s'han presentat com a SLP.

**4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats**

- Els 2 assaigs demostren un augment significatiu en la supervivència lliure de progressió del grup de BVC respecte el grup control.
- Un braç de BVC en monoteràpia seria útil per determinar la contribució de cada fàrmac respecte eficàcia i seguretat, quan s'utilitzen en combinació. Els autors no consideren aquesta opció ja que no s'ha realitzat cap assaig amb BVC com a monoteràpia i per tant no seria ètic.
- No hi ha evaluadors independents, però al ser doble cec, això no influeix excessivament en la robustesa de l'assaig.

**4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions**

- Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzad. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford:

*" El sunitinib o el bevacizumab más interferón se convierten en nuevas opciones como el estándar de la atención de primera línea de los pacientes con pronóstico bueno a intermedio, se necesitan estudios que confirmen y amplíen estas observaciones."*

- James E. Frampton, et al. Bevacizumab In First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Biodrugs* 2008; 22 (2): 113-120:

*"Bevacizumab is approved in the EU in combination with interferon for the first-line treatment of patients with advanced carcinoma and/or metastatic . In phase III trials in patients with metastatic RCC, the addition of bevacizumab to interferon-2a resulted in significant improvements in progression-free survival and tumor response rate compared with placebo plus interferon2a or interferon-2a alone"*

**4.4 Avaluació de fonts secundàries**

- Guies de Pràctica clínica:

- **Guidlines on Renal Cell Carcinoma** (European Association of Urology, 2007):

*“Interferon-alpha can be considered as a control arm for studies investigating the efficacy of new drugs in mRCC patients (grade A recommendation). Only selected patients with mRCC... derive clinical benefit from immunotherapy with IL-2 or IFN-alpha; Tyrosine kinase inhibitors should be considered as first- or second-line treatment for mRCC patient...”*

- Sorafenib is advised as a second-line treatment for mRCC (grade A recommendation).
- Sunitinib is advised as first-line therapy in good-and intermediate-risk patients (grade A recommendation).
- Temsirolimus should be considered as first-line treatment in poor-risk patients (grade A recommendation).

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology** (E.U.A, 2009):

*“The NCCN Kidney Cancer panel members recommend bevacizumab in combination with IFN as first-line therapy for patients with relapsed or medically unresectable stage IV disease with predominant clear cell histology and this combination is a category 1 recommendation.”*

- L'anexe I mostra una taula comparativa de les distintes opcions farmacològiques realitzada per Motzer et al (Lancet, 2007.370; 2071)

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

<b>Referència:</b>		
<i>Escudier et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. Lancet 2007; 370: 2103–11.</i>		
<b>Resultats de seguretat</b>		
<b>Reaccions adverses de grau 3 o superior</b>	<b>BVC + INF</b>	<b>Placebo + INF</b>
	<b>N=337</b>	<b>N=304</b>
<i>Reaccions adverses amb freqüència d'aparició ≥ 2%</i>		
- Fatiga	40 (12%)	25 (8%)
- Astènia	34 (10%)	20 (7%)
- Proteinúria	22 (7%)	0 (0%)
- Neutropènia	15 (4%)	7 (2%)
- Hipertensió	11 (3%)	2 (<1%)
- Hemorràgia	11 (3%)	1 (<1%)
- Síndrome gripal	10 (3%)	6 (2%)
- Anorèxia	10 (3%)	8 (3%)
- Depressió	10 (3%)	4 (1%)
- Anèmia	9 (3%)	17 (6%)
- Pirèxia	8 (2%)	2 (<1%)
- Trombocitopènia	7 (2%)	3 (<1%)
- Cefalea	7 (2%)	4 (1%)
- Diarrea	7 (2%)	3 (<1%)
- Event tromboembòlic	6 (2%)	2 (<1%)
- Disnea	2 (<1%)	7 (2%)
<i>Altres reaccions adverses greus</i>		
- Event tromboembòlic arterial	4 (1%)	1 (<1%)
- Perforació gastrointestinal		
- Complicació de la curació d'una ferida	4 (1%)	0 (0%)
- Insuficiència cardíaca congestiva	2 (<1%)	0 (0%)
	1 (<1%)	0 (0%)

- El 29% dels malalts tractats amb BVC + INF-  $\alpha$  van patir alguna reacció adversa greu vs el 16% dels que van rebre INF-  $\alpha$  + placebo.
- Van abandonar l'estudi a causa de les reaccions adverses un 28% de pacients en el grup de BVC vs 12% en el grup d' INF-  $\alpha$ .
- Es van produir 3 morts atribuïbles a BVC: 2 episodis hemorràgics i una perforació gastrointestinal.
- El BVC va contribuir a potenciar la toxicitat de l'INF-  $\alpha$  en un 10 %, tot i que els pacients als que va caldre reduir la dosi d' INF-  $\alpha$ , per mala tolerància, en el grup de BVC, van obtenir uns bons resultats d'eficàcia.
- El major nombre de reaccions adverses en el grup de BVC també pot estar relacionat amb una major durada del tractament (fins progressió)

## 6. ÀREA ECONÒMICA

### 6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usals

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives					
Medicament					
	BVC + INF- $\alpha$	Interferó - $\alpha$	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus
<b>Preu unitari (PVL+IVA) *</b>	BVC 1 vial 400mg: 1323,8€ INF- $\alpha$ 9 MUI: 40,42 €	INF- $\alpha$ 3MUI: 16,81€ INF- $\alpha$ 9MUI: 40,42€ INF- $\alpha$ 18MUI:82€	50 mg = 176,8 €	200 mg = 33,38 €	
<b>Posologia</b>	<u>BVC:</u> 10 mg/kg cada 2 setmanes en perfusió <u>INF-<math>\alpha</math>:</u> 9 MUI 3 cops/set. sc Durada tract. Màx. 52 setmanes o fins progressió malaltia.	Set. 1:3MUI 3 cops/setmana; Set. 2: 9MUI 3 cops/setmana; A partir setmana. 3: 18MUI 3 cops/setmana	- 50 mg/dia vo (4 setmanes)  - Descans (2 setmanes)  Cicle 6 setmanes	400 mg /12h	
<b>Cost tractament (6 setmanes)</b>	7.346,56€	1.155,69€	4.950,40 €	5.608,05 €	
<b>Costs associats ajustats per SLP</b>	49.956,60€ € (SLP=10,2m)	4.160,48€ (SLP=5,4m)	36.302,93€ (SLP=11m)	22.207,05€ (SLP=5,5m)	
<b>Cost incremental (diferencial) **** respecte a la teràpia de referència</b>			- 13.653,67 € respecte Sunitinib - 45.796,12€ respecte INF- $\alpha$ :		

## 7. ÀREA DE CONCLUSIONS

### 7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

El BVC associat a INF- $\alpha$  ha demostrat augmentar la supervivència lliure de progressió de forma significativa, respecte el tractament amb INF- $\alpha$  en monoteràpia. Tot i així, una alternativa que ha demostrat ser més cost-eficient, en un assaig incloent el mateix tipus de pacients, amb un perfil de seguretat més favorable i administració per via oral, és sunitinib. Caldria fer un assaig comparatiu vs sunitinib per conèixer els resultats sobre la SLP per comparació directa.

Ç



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Bukowski RM, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4536-41. Epub 2007 Sep 17.
2. Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
3. Escudier et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *AVOREN Trial investigators. Lancet* 2007; 370:2103–11.
4. Fitxa tècnica Avastin®. [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
5. Guidelines on Renal Cell Carcinoma (European Association of Urology, 2007). <http://www.uroweb.org>
6. Informe EPAR Avastin® EMEA. [www.emea.com](http://www.emea.com)
7. James E. Frampton, et al. Bevacizumab In First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Biodrugs* 2008; 22 (2): 113-120
8. Motzer RJ, Basch E. "Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma". *Lancet*, 2007.370; 2071
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (V.1.2009): <http://www.nccn.org>
10. Rini BI, et al. Phase III randomized study of interferon alfa-2b with or without bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5422-8
11. Yang JC, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.

### Annexe I

	Bevacizumab plus interferon <sup>†</sup>	Sunitinib <sup>‡</sup>	Temsirolimus <sup>§</sup>
<b>Design/methods</b>			
Number of patients	649	750	626
Population (MSKCC risk groups) <sup>†</sup>	All (mostly favourable and intermediate risk)	All (mostly favourable and intermediate risk)	Poor risk
Comparator	Interferon	Interferon	Interferon
Regimen	Bevacizumab 10 mg/kg intravenously every 2 weeks and interferon 9 MIU subcutaneously 3 times a week in repeated cycles	50 mg orally daily for 4 weeks then 2 weeks off, in repeated cycles	25 mg intravenous weekly infusion, in repeated cycles
Therapy duration	Bevacizumab until progression, interferon 52 weeks or until progression	Until progression	Until progression
<b>Results</b>			
Is primary endpoint met?	Overall survival: no	Progression-free survival: yes	Overall survival: yes
Investigator-assessed median progression-free survival (months) vs interferon	10.2 vs 5.4 (0.63, 0.52-0.75) <sup>*</sup>	11.0 vs 4.0 (0.42, 0.33-0.52)	3.8 (95% CI 3.6-5.2) vs 1.9 (1.9-2.2)
Independent radiographic assessment of median progression-free survival benefit (months) vs interferon	Not done	11.0 vs 5.0 (0.42, 0.32-0.54)	5.5 (3.9-7.0) vs 3.1 (2.2-3.8)
Median overall survival benefit (months) vs interferon	Data not mature	Data not mature	10.9 vs 7.3 (0.73, 0.58-0.92)
Health-related quality of life or quality-adjusted survival improvement over interferon therapy	Not reported	Yes: mean FACT-G total score 82 vs 77, p<0.001	Yes: Q-TWIST (quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity) 7 months vs 5.7 months (difference 1.3 months), p=0.0015 <sup>¶</sup>
Predominant adverse events	Fatigue, proteinuria, bleeding, hypertension	Diarrhoea, fatigue, sores on hands and feet, myelosuppression	Asthenia, rash, hyperlipidaemia, anaemia
Drug discontinued for toxicity (%)	Either drug 28 Bevacizumab 19	8	7
<b>Costs</b>			
UK estimated cost for 12 weeks <sup>†</sup>	\$23 600 (bevacizumab alone \$20 300, interferon alone \$3300)	\$13 800	N/A <sup>‡</sup>
USA estimated cost for 12 weeks <sup>§</sup>	\$30 400 (bevacizumab alone \$25 600, interferon alone \$4800)	\$13 600	\$13 800
<small>MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. <sup>*</sup>Hazard ratio and 95% CI. Estimated drug costs rounded to 100 and provided in US dollars (correct as of Dec 5, 2007). <sup>†</sup>British National Formulary; <sup>‡</sup>cost for 12 weeks in British pounds £9900 for bevacizumab alone, £1600 for interferon alone, £6700 for sunitinib. <sup>‡</sup>Price not yet available. <sup>§</sup>Based on 106% of average sales price for bevacizumab and interferon alfa-2a; <sup>¶</sup>wholesale acquisition cost for temsirolimus, based on telephone conversation with Wyeth Pharmaceuticals (Dec 5, 2007) and email correspondence with Centers for Medicare &amp; Medicaid Services, US Department of Health &amp; Human Services (Dec 4, 2007; as yet, no average sales price has been assigned for this drug); and representative Medicare part D full drug cost to patients, for Humana Inc Medicare Plans (as this is an orally administered drug); <sup>¶</sup>US average wholesale price shows similar trend in costs of \$33 700, \$15 200, and \$16 600 for bevacizumab-interferon alfa-2a, sunitinib, and temsirolimus, respectively.</small>			
<b>Table. Targeted drugs tested in phase III trials for metastatic renal-cell carcinoma</b>			