

BEVACIZUMAB

en cáncer de pulmón no microcítico

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
25/6/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: BEVACIZUMAB

Indicación clínica solicitada: Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

Autores / Revisores: Javier Bautista Paloma (Hospitales Universitarios "Virgen del Rocío"), Sandra Flores Moreno (AETSA). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: BEVACIZUMAB

Nombre comercial: AVASTIN ®

Laboratorio: ROCHE

Grupo terapéutico. Agentes antineoplásicos. Anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01XC07

Vía de administración: perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizada

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Inyectable 100 mg/4 mL	1	6506028	355,38 €
Inyectable 400 mg/16 mL	1	6506035	1.323,81 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de éste a sus receptores biológicos, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes a la superficie de las células endoteliales vasculares. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA: asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. Agosto 2007.

FDA: Tratamiento de primera línea, en combinación con Carboplatino y Paclitaxel, del CPNM de tipo no escamoso, localmente avanzado o metastásico (estadío IIIb/IV). Julio 2007.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Avastin es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

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 .

4.5 Características comparadas con otros medicamentos/regímenes con la misma indicación disponibles

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento:

Características comparadas con otros regímenes similares

Nombre	Carboplatino+Paclitaxel +Bev	Cisplatino+Paclitaxel	Cisplatino+Gemcitabina
Posología	Bevacizumab 15 mg/Kg día 1 Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 (6 ciclos) Carboplatino AUC=6 día 1 (6 ciclos)	Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 Cisplatino 80 mg/m ² día 1	Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1, 8 y 15 Cisplatino 100 mg/m ² día 1
Duración del ciclo	21 días	21 días	28 días
Características diferenciales	Coste muy alto Tox: hemorragias, trombosis, hipertensión, proteinuria	Coste medio Tox: nauseas/vómitos, nefrotoxicidad	Coste medio Tox: nauseas/vómitos, neutropenia, trombopenia

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

1. **Johnson DA.** "Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab plus Carboplatin and paclitaxel with Carboplatin and Paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic Non-small-cell Lung Cancer". J Clin Oncol 2004; 22:2184-91

2. **Sandler A.** "Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer". NEJM 2006; 355:2542-50

3. **Manegold J.** "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". J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1,25(18S):LBA7514.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Tabla 1. Johnson DA. 2004 (AVF0757g)¹

Ensayo clínico piloto. Sirvió de base para diseñar el ensayo pivotal en la solicitud a la FDA.
Diseño: Fase II, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto. Numero pacientes = 99.

- Grupo experimental dosis alta: **Carboplatino** AUC=6 + **Paclitaxel** 200 mg/m² día 1, durante un máximo de 6 ciclos + **Bevacizumab** 15 mg/Kg día 1. Ciclos de 21 días.
- Grupo experimental dosis baja: **Carboplatino** AUC=6 + **Paclitaxel** 200 mg/m² día 1, durante un máximo de 6 ciclos + **Bevacizumab** 7,5 mg/Kg día 1. Ciclos de 21 días.
- Grupo control: **Carboplatino** AUC=6 + **Paclitaxel** 200 mg/m² día 1. Máximo: 6 ciclos. Ciclos de 21 días.

-Criterios de inclusión: CPNM estadio IIIB (derrame pleural maligno), IV (metastásico) o recurrente. PS= 0, 1 ó 2.
-Criterios de exclusión: QT previa. RT en las últimas 2 semanas . Cirugía mayor en el último mes. Enfermedad cardiovascular. Uso de antiagregantes o anticoagulantes. Enfermedad vascular periférica. Metástasis en el SNC
-Tipo de análisis: ITT, por los propios investigadores y por un comité independiente.

Resultados EFICACIA (comité independiente)

Variable evaluada en el estudio	B15 N (35)	B7.5 N (32)	C N (32)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal						
Tasa de respuestas objetivas (%) [*]	40,0	21,9	31,3	B15 vs C: 8,8 B7.5 vs C: -9,4	n.s. n.s.	- -
Análisis de Subgrupos:	50,0	31,8	20,0			
- Carcinoma no escamoso						
Resultados 2º de interés						
Supervivencia global (meses)	17,7	11,6	14,9	B15 vs C: 2,8 B7.5 vs C: -3,3	n.s. n.s.	- -
Tiempo hasta la Progresión (mes) [*]	7,0	4,1	5,9	B15 vs C: 1,1 B7.5 vs C: -1,8	n.s. n.s.	- -

Resultados de seguridad

Variable evaluada en el estudio	B15 N (35)	B7.5 N (32)	C N (32)	RAR	P	NNH (IC 95%)
Toxicidad grado 3-4 (n)	35	25	15			
Diarrea (%)	41,2	28,1	18,8	B15 vs C: 22,4 B7.5 vs C: 9,3	<0.05 n.s.	4 -
Hipertensión (%)	17,5	15,6	3,1	B15 vs C: 14,4 B7.5 vs C: 12,5	<0.05 n.s.	8 -
Hemoptisis (%)	11,8	28,1	6,3	B15 vs C: 5,5 B7.5 vs C: 21,8	n.s. <0.05	- 5
Muerte no esperada (n)	4	4	1			
Retirada por EA (n)	6	3	0			

VALIDEZ Y UTILIDAD PRÁCTICA

-Validez interna:

- La aleatorización se estratificó por el PS (0-1 vs 2), pero no por la histología, estadio, edad o sexo. De hecho, hubo una mayor proporción de mujeres en el brazo B15 (54% vs 37% vs 25%). Los grupos también resultaron desbalanceados respecto a la histología (mayor proporción del tipo escamoso en B7.5) y al estadio (menor proporción de IIIB en el brazo B7.5).
- Las diferencias observadas entre ambos brazos de Bevacizumab no tienen una coherencia lógica, y pueden poner de manifiesto diferencias en las características de los pacientes asignados a cada grupo.
- El 60% de los pacientes del grupo control recibieron Bevacizumab 15 mg/m² tras progresión de la enfermedad, lo que pudo distorsionar los resultados de dicho brazo.
- Los autores declaran importantes conflictos de intereses (acciones de Genentech, contratos, etc.): el análisis de eficacia de la variable principal realizado por los investigadores difiere sustancialmente del realizado por el comité independiente: ambos brazos experimentales tienen tasas de respuesta similares y muy superiores al control (31,5 vs 28,1 vs 18,8).

- Validez Externa (aplicabilidad):

- o El comparador elegido puede no ser la mejor alternativa disponible: un ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de Paclitaxel asociado a Cisplatino o Carboplatino puso de manifiesto una mayor supervivencia global (9,8 vs 8,5 meses) en el grupo de Cisplatino (*Annals of Oncology* 13: 1539–1549, 2002).
- o Dos metanálisis han puesto de manifiesto que la QT basada en Cisplatino es superior a las combinaciones de Carboplatino en el CPNM (*J Clin Oncol* 22:3852-3859. 2004; *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 847 – 57).

-Relevancia clínica de los resultados: escasa, dadas las deficiencias que presenta el ensayo. La incidencia de muertes y de efectos adversos graves fue muy superior en el subgrupo de pacientes con histología escamosa, lo cual ha hecho que este tipo de pacientes sean excluidos en los estudios posteriores.

-Otros aspectos relevantes: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 7.5 y 15 mg, a pesar de que en el grupo de dosis de 7.5 mg hubo significativamente más pacientes con estadio IV y con histología escamosa (peores resultados a priori).

Tabla 2. Sandler A. 2006 . (E4599)²

Ensayo clínico pivotal en la solicitud a la FDA y la EMEA.

-Nº de pacientes: 878

-Diseño: Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto.

- Grupo experimental: **Carboplatino** AUC=6 + **Paclitaxel** 200 mg/m² día 1, durante un máximo de 6 ciclos + **Bevacizumab** 15 mg/Kg día 1. Ciclos de 21 días.
- Grupo control: **Carboplatino** AUC=6 + **Paclitaxel** 200 mg/m² día 1, durante un máximo de 6 ciclos. Ciclos de 21 días.

-Criterios de inclusión: CPNM estadio IIIB (derrame pleural maligno), IV (metastásico) o recurrente. PS= 0 ó 1.

-Criterios de exclusión: histología predominantemente escamosa. Hemoptisis previa. Diátesis hemorrágica o coagulopatía. QT previa. RT en las últimas 3 semanas. Cirugía mayor en el último mes. Enfermedad cardiovascular. Uso de antiagregantes o anticoagulantes. Enfermedad vascular periférica. HTA no controlada. Metástasis en el SNC

-Pérdidas: 28 (17 en el grupo experimental y 11 en el grupo control).

-Tipo de análisis: ITT y PP.

Resultados EFICACIA

Variable evaluada en el estudio	B15 N (434)	C N (444)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
Supervivencia global (meses)	12,3	10,3	2,0 (-0,4 a 4,3) HR: 0,79 (0,67 – 0,92)	0.003	-
Análisis de Subgrupos:					
- Edad >70	11,3	12,1		-	-
Resultados 2º de interés					
Supervivencia a 1 año (%)	51	44	7 (0,4 – 13,6)	< 0.05	15 (8 – 251)
Supervivencia a 2 años (%)	23	15	8 (2,8 – 13,1)	<0.05	13 (8 – 36)
Superv. Libre de Progresión (mes)	6,2	4,5	1,7		-
Tasa de Respuestas objetivas (%)	34,9	15,1	19,9 (13,9 – 25,8)	<0.0001	6 (4 – 8)

Resultados de SEGURIDAD

Variable evaluada en el estudio	B15 N (434)	C N (444)	RAR	P	NNH (IC 95%)
Toxicidades grado >=3					
Neutropenia febril (%)	5,2	2,0	3,1 (0,6 – 5,6)	<0.05	33 (18 – 167)
Hipertensión (%)	7,0	0,7	6,3 (3,8 – 8,9)	<0.05	16 (12 – 27)
Proteinuria (%)	3,1	0,0	3,0 (1,4 – 4,7)	<0.05	33 (22 – 72)
Hemoptisis (%)	1,9	0,2	1,6 (0,3 – 3,0)	<0.05	61 (34 – 334)
Hemorragias (%)	4,4	0,7	3,8 (1,7 – 5,9)	<0.05	27 (17 – 59)
Muerte por toxicidad (%)	4,9	0,6	4,3 (1,8 – 6,9)	0.001	24 (15 – 56)

VALIDEZ Y UTILIDAD PRÁCTICA	
-Validez interna:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ La aleatorización se estratificó por el estadio (IIIB vs IV), magnitud de la pérdida de peso (<5% vs ≥5%), presencia o no de lesión medible y RT previa o no, pero no por otros factores como PS, edad o sexo. De hecho, hubo una mayor proporción de mujeres en el brazo B15 (50% vs 42%). ○ Las tasas de respuestas obtenidas en el grupo control (15%) son anormalmente bajas, comparadas con las obtenidas normalmente con las combinaciones binarias de Cisplatino (20-30%), lo que sugeriría un posible sesgo de selección (ver apartado 5.2.b). ○ La evaluación de la SLP fue realizada por los investigadores sin una verificación independiente, lo cual se ha comprobado que puede conllevar sesgos del observador. 	
- Validez Externa (aplicabilidad):	
<ul style="list-style-type: none"> ○ El comparador elegido puede no ser la mejor alternativa disponible: un ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de Paclitaxel asociado a Cisplatino o Carboplatino puso de manifiesto una mayor supervivencia global (9,8 vs 8,5 meses) en el grupo de Cisplatino (Annals of Oncology 2002;13: 1539–49.). ○ Dos metanálisis han puesto de manifiesto que la QT basada en Cisplatino es superior a las combinaciones de Carboplatino en el CPNM (<i>J Clin Oncol</i> 22:3852-3859. 2004; <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007;99: 847 – 57) ○ El autor reconoce que las ganancias observadas son únicamente válidas para la combinación de carboplatino+paclitaxel e invita a esperar la publicación del ensayo de Manegold et al³. 	
-Relevancia clínica de los resultados:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Discutible, en base a lo anterior. Aunque no previsto su análisis en el diseño inicial, en 4 subgrupos de pacientes no se observaron diferencias significativas en la supervivencia: mujeres, >65 años, pérdida de peso ≥5% e histología no especificada. ○ En un análisis posterior de los pacientes con >70 años publicado por los mismos autores, (JCO 2008;26:60-5) en un total de 224 pacientes, el análisis de los datos de supervivencia global (11.3 meses vs. 12.1 meses) así como la RR y TPP <u>no mostraron diferencias significativas</u> entre el grupo tratado con bevacizumab y el grupo control. Además la tasa de incidencia de neutropenia grado 3-5, sangrados y proteinuria fue superior que en los pacientes más jóvenes. ○ <u>No se ha medido la calidad de vida</u>, a pesar de que los pacientes incluidos en el ensayo sólo son candidatos a terapia paliativa y no curativa. 	

Tabla 3. Manegold C. 2007 (BO1770: estudio AVAIL)³

Ensayo clínico no publicado. <u>Disponible como abstract.</u>						
-Nº de pacientes: 1.043						
-Diseño: Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, doble ciego.						
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Grupo experimental dosis alta: Cisplatino 80 mg/m² día 1+ Gemcitabina 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante un máximo de 6 ciclos + Bevacizumab 15 mg/Kg día 1. Ciclos de 21 días. ➢ Grupo experimental dosis baja: Cisplatino 80 mg/m² día 1+ Gemcitabina 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante un máximo de 6 ciclos + Bevacizumab 7,5 mg/Kg día 1. Ciclos de 21 días. ➢ Grupo control: Cisplatino 80 mg/m² día 1+ Gemcitabina 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante un máximo de 6 ciclos. Ciclos de 21 días. 						
-Criterios de inclusión: CPNM est. IIIB (derrame pleural maligno), IV (metastásico) o recurrente. PS 0 -1.						
-Criterios de exclusión: QT previa. RT en las últimas 2 semanas. Heridas, úlceras o fracturas no curadas. Cirugía mayor en el último mes. Enfermedad cardiovascular. Uso de antiagregantes o anticoagulantes. Enfermedad vascular periférica. Metástasis en el SNC						
-Pérdidas: no reportadas.						
-Tipo de análisis: ITT.						
Resultados EFICACIA						
Variable evaluada en el estudio	B15 N (351)	B7.5 N (345)	C N (347)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal						
Superv. Libre de Progresión (mes)	6,5	6,7	6,1	B15 vs C: 0,4 B7.5 vs C: 0,6	0.03 0.002	- -
Resultados 2º de interés						
Supervivencia global (meses)	n.d.	n.d.	n.d.	n.s.	n.s.	
Tasa de Respuestas objetivas (%)	30,0	34,0	20,0	B15 vs C: 10,4 B7.5 vs C: 14,0	<0.05 <0.05	10 (6-27) 8 (5-14)
Resultados de SEGURIDAD						
Variable evaluada en el estudio	B15 N (35)	B7.5 N (32)	C N (32)	RAR	P	NNH (IC 95%)
Hipertensión (%)	9	6	2			
Trombosis (%)	4	3	2			
Muerte por RA (%)	6	5	5			

VALIDEZ Y UTILIDAD PRÁCTICA

-Validez interna:

- Al no estar publicado, no pueden conocerse los detalles de la asignación de los pacientes. No obstante, al tratarse de un diseño doble ciego (el único de los tres) es de esperar una alta validez interna.

- Validez Externa (aplicabilidad):

- El comparador elegido es el estándar en nuestro medio.

-Relevancia clínica de los resultados:

- Las diferencias de eficacia observadas en el análisis intermedio carecen de relevancia clínica: 2 semanas de diferencia en SLP y sin diferencias en cuanto a la supervivencia global respecto al control.
- No hubo diferencia en cuanto a eficacia o seguridad entre ambas dosis de Bevacizumab, a pesar de que la rama de bevacizumab 7,5 mg tuvo un mayor seguimiento y por tanto un mayor riesgo de presentar efectos adversos.
- La SLP puede considerarse una variable subrogada válida en el caso de los CPNM ya que ha demostrado estar relacionada con SG. Sin embargo en ensayos clínicos con tamaño muestral >750, un metanálisis ha estimado que la diferencia mínima debe ser de 1.9 meses en la SLP para que esto conlleve un aumento de la SG. Los datos preliminares del ensayo de Manegold muestran únicamente un aumento de SLP de 0.5 meses.

OTRAS OBSERVACIONES

- El diseño original de este ensayo contemplaba la Supervivencia Global (SG) como variable principal con un tamaño muestral de 883 pacientes; sin embargo posteriormente fue modificado y la SLP pasó a ser variable principal. Dado que el tamaño muestral final ha sido mayor que el inicial (1.043 vs. 830) no existen razones teóricas de peso para haber realizado esta modificación, ya que la SG es la considerada como variable final deseable en este tipo de ensayos. Además se suspendió la intención original de administrar Bevacizumab a todos los pacientes una vez finalizado el estudio en base a los datos preliminares de eficacia. Todo ello induce a pensar de que existe una elevada probabilidad de que no se produzcan finalmente mejoras en la SG.
- Recientemente Sandler ha publicado un análisis comparativo de los datos de eficacia en términos de SLP de los ensayos E4599 y BO17704 concluyendo que los efectos observados en ambos ensayos son similares. Ante estos resultados parece necesario valorar si la diferencia en la supervivencia observada en el ensayo de Sandler² no es debida a un posible sesgo de selección ya que el grupo control presentó respuestas anormalmente bajas

5.2.B Resultados de ensayos clínicos de otras ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Debido a que existen factores pronósticos que afectan a la eficacia del tratamiento, las siguientes tablas resumen los resultados de eficacia de los principales ensayos llevados a cabo sólo en poblaciones similares a la de los ensayos pivotaes: CPNM estadio IIIB (derrame pleural maligno), IV (metastásico) o recurrente que no habían recibido quimioterapia previa para su enfermedad,

1. Régimen: Carboplatino + Paclitaxel

	Kelly ¹	Chen ²	Schiller ³	Rosell ⁴	Belani. ⁴	Schuetz ⁶	Ohe ⁷	Sandler**
Tasa de Respuestas	25%	40%	17%	25%	23%	33%	32.4%	15%
Supervivencia (meses)	8.6	14.1	8.1	8.5	7.76	9.5	12.3	10.3
Supervivencia a 1 año	38%	53.3%	34%	33%	32%	-	51%	44%
Supervivencia LP (meses)	-	6.2	3.1	-	4.03	7.5	4.5	4.5

En la tabla se observa que los pacientes del grupo control del ensayo de Sandler** tienen una tasa de respuesta anormalmente baja en comparación con el resto, a pesar de que son los de mejor pronóstico a priori, ya que se excluyeron los pacientes PS=2 y con metastásis en el SNC.

En el estudio de Schiller³ que también presenta una tasa de respuesta muy baja hay que tener en cuenta que además de incluir pacientes con PS=2 y metastasis en el SNC, la población evaluada tiene mayor porcentaje con pérdida de peso $\geq 5\%$ y mayor porcentaje de pacientes con estadio IV que el estudio de Sandler.

2. Régimen Gemcitabina + Cisplatino

	Sandler et al. ⁸	Van Meerbeeck et al. ⁹	Gridelli et al. ¹⁰	Ohe et al. ¹¹	Manegold et al. ¹²
Tasa de Respuestas	30.4%	36.8 %	30%	30%	20%
Supervivencia (meses)	9.1	8.9	9.5	14	-
Supervivencia a 1 año	39%	33.1 %	37%	59.6%	-
Supervivencia LP (meses)	5.6	5.1	5.75	4.0	6.1

5.2 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

Se han publicado diversos meta-análisis sobre el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado y/o metastásico, cuyas principales conclusiones son:

- Los regímenes de primera elección en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico son aquellos basados en Platinos más un segundo quimioterápico de nueva generación.
- **El platino de elección es CISPLATINO, especialmente en CPNM de células no escamosas (el evaluado en este informe)**, debido a que muestra una mayor tasa de respuestas y mejora de la Supervivencia frente a la administración de regímenes basados en **CARBOPLATINO**.

(Ver Anexo II para un análisis más detallado de cada uno de los estudios).

5.3 Evaluación de fuentes secundarias.

5.3.1-Guías de Práctica clínica

- NICE: Está actualmente elaborando una Guía sobre Bevacizumab en el CPNM.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron náuseas, vómitos y fatiga/astenia, todos ellos asociados a la QT en general, y que presentaron una incidencia similar en los diferentes brazos de tratamiento.

Los efectos adversos que se asociaron al tratamiento con Bevacizumab fueron hipertensión arterial, proteinuria, eventos tromboembólicos, hemorragia, ICC, perforación gastrointestinal, problemas de cicatrización de heridas y neuropatía periférica. Aunque la mayoría de estas complicaciones son infrecuentes (1-2% de pacientes) causan una gran morbilidad y, en algunos casos, pueden causar la muerte.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

1. Septiembre 2006: Alerta FDA referente a la incidencia del 2,4% de perforación gastrointestinal, complicada con la formación de abscesos y fístulas 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.

2. Alerta FDA: 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.

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

4. Junio 2007: Alerta FDA posible riesgo de formación de fístula traqueoesofágica asociada al uso de bevacizumab. Este problema se detectó en un ensayo clínico en el que participaban pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,

- 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 Avastin®, 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.

6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.

Las dosis de Bevacizumab utilizadas en las diferentes indicaciones son distintas (doble en CMM que en CCRM), lo que puede dar lugar a confusión.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales-

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	QUIMIOTERAPIA			
	B +Paclit + CbPt	Paclit. + CbPt	Cispl.+Gem+B	Cispl.+Gemcit.
Coste por ciclo (€)	3.759	225	3.746	212
Coste tto completo € (6 ciclos)	22.554	1.350	22.476	1.275
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	21.204	-	21.201	

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

La incidencia del cáncer de pulmón en hombres en Andalucía para el año 2007 fue de 3084 nuevos casos. Asumiendo que:

1. Un 80-85% de los cánceres pulmonares son del tipo no microcítico y que dentro de estos entre un 40-55% son del tipo no epidermoide, en Andalucía la incidencia aproximada de este tipo de tumores sería de 1000-1300 casos/nuevos/año.
2. Casi un 80% de estos tumores se diagnostican en estadíos avanzados.

Una primera aproximación a este problema nos indica que entre 800-1000 pacientes serían candidatos a recibir QT+Bevacizumab en primera línea en Andalucía cada año.

Con estos datos, la introducción de Bevacizumab en la primera línea de tratamiento de los CPNM no epidermoides supondría un coste anual **adicional** (sólo es el coste extra del Bevacizumab) en la Comunidad Andaluza de **16.900.000-21.204.000 € /año**

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Bevacizumab está autorizado por la EMEA, en combinación con QT basada en derivados del Platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, de histología no escamosa.
- La evidencia disponible en esta indicación se basa en un ensayo clínico en el que se comparó en combinación con Paclitaxel y Carboplatino, frente a dicha asociación sola, y en otro ensayo, aun no publicado, en el que Bevacizumab, utilizado a dos dosis diferentes, se asoció a Cisplatino y Gemcitabina.
- En el primer ensayo existen dudas sobre la idoneidad del comparador, ya que en el CPNM Cisplatino se ha mostrado superior a Carboplatino en términos de supervivencia global, especialmente en el tratamiento del CPNM de células no escamosas (que es el tipo tumoral evaluado).
- Dado que en el segundo ensayo (Manegold et al³):
 - o Las diferencias de eficacia obtenidas, en cuanto a supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas fueron poco relevantes.
 - o No se han observado diferencias en cuanto a supervivencia global, si bien todavía existen pacientes en seguimiento, y los datos no son definitivos.
 - o El régimen quimioterápico utilizado en este ensayo sí es el utilizado en Europa.
 - o Sandler et al. han concluido que la eficacia de bevacizumab en este ensayo es similar a la encontrada en su propio ensayo (que presentó tasas de respuesta inesperadamente bajas en el grupo control).
 - o Se espera la publicación del ensayo en su totalidad en noviembre de 2008.

Parece lógico esperar los resultados finales de este ensayo para concretar la relevancia clínica de añadir Bevacizumab a la QT estandar.

- Ningún ensayo ha demostrado mejoras sustanciales en la calidad de vida de los pacientes, a pesar de que los pacientes incluidos en el ensayo sólo son candidatos a terapia paliativa y no curativa.
- Son necesarios ensayos clínicos que evalúen si Bevacizumab asociado a combinaciones de Cisplatino es más eficaz que éstas solas en determinados subgrupos de pacientes.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: Junio/2008

Fecha de notificación: 30/04/08

“Decisión adoptada por la CFyT” : **B-1. NO se incluye en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Johnson DA. "Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab plus Carboplatin and paclitaxel with Carboplatin and Paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic Non-small-cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2004; 22:2184-91.
2. Sandler A. "Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer". *NEJM* 2006; 355:2542-50. Manegold J. "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".
3. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 25(18S):LBA7514. Kelly K et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *JCO* 2001; 19:3210-8.
4. Chen Et al. Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. *Annals Oncology* 2002;1:108-15.
5. Schiller et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung Cancer. *NEJM* 2002; 346:92-8.
6. Rosell R. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals Oncology* 2002;13:1539-49.
7. Belani et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals Oncology* 2005; 16:1069-75.
8. Schuette et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer*. 2006 Mar;7(5):338-43
9. Ohe et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):317-23.
10. Sandler et al. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2000;18: 122-30.
11. Van Meerbeeck et al. Three-Arm Randomized Study of Two Cisplatin-Based Regimens and Paclitaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975J *Clin Onc* 2003; 21:3909-17.
12. Gridelli et al. Gemcitabine Plus Vinorelbine Compared With Cisplatin Plus Vinorelbine or Cisplatin Plus Gemcitabine for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO* 2003; 21:3025-34.
13. Ohe et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):317-23
14. Rajeswarana A et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized trials. *Lung cancer* 2008; 59:1-11.
15. Ardizzoni A et al. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 847 –57.
16. Hotta K. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Cisplatin to Carboplatin in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-9.

| ANEXO I

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

Los autores/revisores de este informe,

Javier Bautista Paloma

Sandra Flores Moreno

declaran:

-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

ANEXO II. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS DE LOS METANÁLISIS INCLUIDOS EN EL APARTADO 5.2

Revisiones sistemáticas / Metanálisis	Comparación	Resultados	Conclusiones																												
Rajeswaran A. Lung cancer 2008; 59:1-11.	Regímenes dobles de Qt con platinos vs. No platinos en primera línea de CPNM avanzado o metastásico.	<p style="text-align: center;"><u>CISPLATINO VS. NO PLATINOS</u></p> <p>Superv. a 1 año RR = 1.16, IC 95% 1.06—1.27. Respuesta compl. RR= 2.29 IC 95% 1.08- 4.88.</p> <p style="text-align: center;"><u>CARBOPLATINO VS. NO PLATINOS</u></p> <p>Superv. a 1 año RR= 0.95 IC 95% 0.85- 1.07 Respuesta compl. RR= 0.71 IC 95% 0.36 1.38</p>	<p>-Regímenes dobles basados en CISPLATINO son superiores a regímenes que no los incluyan en términos de aumento de supervivencia.</p> <p>-Regímenes dobles basados en CARBOPLATINO NO son superiores a regímenes que no los incluyan en términos de aumento de supervivencia.</p>																												
Andrea A. Natl Cancer Inst 2007;99: 847 – 57	Cisplatino vs. Carboplatino. Primera línea de tratamiento en CPNM avanzado.	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"></th> <th style="text-align: center;"><u>CISPLAT.</u></th> <th style="text-align: center;"><u>CARBOP.</u></th> <th style="text-align: center;"><u>p</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasa de respuesta</td> <td style="text-align: center;">30%</td> <td style="text-align: center;">24%</td> <td style="text-align: center;"><0.001</td> </tr> <tr> <td>HR supervivencia</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">1.11 (1.01 – 1.21)</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">Sin diferencias significativas.</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><u>Subgrupos</u></td> </tr> <tr> <td>1. CPNM no escamosas</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>HR Supervivencia</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">1.12 (1.01 – 1.23)</td> </tr> </tbody> </table>		<u>CISPLAT.</u>	<u>CARBOP.</u>	<u>p</u>	Tasa de respuesta	30%	24%	<0.001	HR supervivencia	1.11 (1.01 – 1.21)			Calidad de vida	Sin diferencias significativas.			<u>Subgrupos</u>				1. CPNM no escamosas				HR Supervivencia	1.12 (1.01 – 1.23)			<p>Cisplatino es superior a Carboplatino en terminos de tasa de respuesta así como en supervivencia para ciertos subgrupos (cpmn no epidermoide).</p> <p>No existen diferencias en medida de la calidad de vida o aparición de efectos adversos.</p>
	<u>CISPLAT.</u>	<u>CARBOP.</u>	<u>p</u>																												
Tasa de respuesta	30%	24%	<0.001																												
HR supervivencia	1.11 (1.01 – 1.21)																														
Calidad de vida	Sin diferencias significativas.																														
<u>Subgrupos</u>																															
1. CPNM no escamosas																															
HR Supervivencia	1.12 (1.01 – 1.23)																														
Katsuyuki H. <i>JClin Oncol</i> 2004; 22:3852-3859.	Cisplatino vs. Carboplatino en el tratamiento del CPNM avanzado.	<p style="text-align: center;">Resultados con QT PLATINOS + TAXANOS</p> <p><u>Cispl. Vs. Carbop.</u></p> <p>Superv. Global HR= 1.106; 95% CI, 1.005 to 1.218</p> <p>Respuesta completa RR=, 1.38; 95% CI, 1.14 to 1.67</p>	<p>Las quimioterapias basadas en la administración de Cisplatino más un agente nuevo (incluyendo taxanos) mejoran la supervivencia en comparación con los mismos regímenes basados en Carboplatino.</p>																												