

# BEVACIZUMAB

## en cáncer de mama metastásico

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 mama metastásico (primera línea, en combinación con paclitaxel).

**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

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 400 mg (25 mg/mL x 16 mL)	1	6506035	1.323,80 €
Vial 100 mg (25 mg/mL x 4 mL)	1	6506028	355,37 €

### 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

EMA: Tratamiento de primera línea, en combinación con Paclitaxel, del cáncer de mama metastásico. Febrero 2007.

FDA: en combinación con Paclitaxel, en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2 negativo. Febrero 2008.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Perfusión intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, o de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

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, lo cual concuerda con la de la IgG humana endógena, que es de 18 a 23 días.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

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

#### Características comparadas con otros regímenes similares

Nombre	BVC + T	T	GT	XT
Posología	Bevacizumab 10 mg/Kg días 1 y 15 Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15	Gemcitabina 1.250 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1	Capecitabina 1.250 mg/m <sup>2</sup> c/12 h d 1 a 14 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1
Duración del ciclo	28 días	28 días	21 días	21 días
Características diferenciales	Coste muy alto Tox: neuropatía, hemorragias, trombosis	Coste bajo Tox: neuropatía	Coste medio Tox: neuropatía, neutropenia, GI, pulmonar	Coste alto Tox: neutropenia y síndrome pie-mano

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

#### **Tabla 1. E2100: Miller K y cols. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-76.**

Ensayo clínico pivotal para la autorización de esta indicación por la EMEA.

-Nº de pacientes: 722

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

-Tratamiento grupo activo: **Bevacizumab** 10 mg/Kg días 1 y 15 + **Paclitaxel** 90 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos de 28 días

-Tratamiento grupo control: **Paclitaxel** 90 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos de 28 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

Variable evaluada en el estudio	BVZ+T N (368)	T (control) N (354)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b>					
Supervivencia Libre Progresión (mes)	11,3	5,8	5,5	< 0,0001	N.A.
Resultados por subgrupos					
-Edad >65 (N= 187)	10,4	8,0	2,4	n.s.	N.A.
-NO QT adyuv (N= 250)	13,5	8,5	5,0	n.s.	N.A.
<b>Resultados 2º de interés</b>					
Supervivencia global (meses)	26,7	25,2	-	n.s.	N.A.
Tasa de Respuestas parciales (%)	49,8	22,2	27,6	<0,001	4 (3 -7)
Tasa Respuestas completas (%)	0	0	-	n.s.	N.A.

#### 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:** La falta de enmascaramiento resta validez interna al estudio y no está justificada. La variable "duración de la respuesta" no es valorable, por defectos de diseño. La calidad de vida presentaría *a priori* importantes problemas para su valoración, fundamentalmente por el diseño no ciego, que beneficiaría a la rama del bevacizumab. A pesar de ello, no se muestran diferencias en calidad de vida entre ambas ramas. 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:** Relativa, ya que no existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global ni calidad de vida.

**Tabla 2. AVF2119g: Miller K y cols. Randomized phase III trial of Capecitabine compared with Bevacizumab plus Capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005. 23:792-9**

-Nº de pacientes: 462  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto.  
 -Tratamiento grupo activo: **Bevacizumab** 15 mg/Kg c/3 sem + **Capecitabina** 1.250 mg/m<sup>2</sup> c/12h días 1 a 14. Ciclos de 21 días, hasta progresión o un máximo de 2 años.  
 -Tratamiento grupo control: **Capecitabina** 1.250 mg/m<sup>2</sup> c/12h días 1 a 14. Ciclos de 21 días.  
 -Criterios de inclusión: cáncer de mama metastásico, progresión tras 1 ó 2 líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica, o tras tratamiento adyuvante (15%), con antraciclina y taxanos. ECOG 0 ó 1. Cualquier status ER/PR y HER2.  
 -Criterios de exclusión: metástasis en SNC.  
 -Pérdidas: No disponible

**Resultados eficacia**

Variable evaluada en el estudio	BVZ+X N (232)	X (control) N (230)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b> Supervivencia Libre Progresión (mes)	4,9	4,2	-	n.s.	N.A.
<b>Resultados 2º de interés</b> Supervivencia global (meses)	15,1	14,5	-	n.s.	N.A.
Tasa de Respuestas parciales (%)	19,8	9,1	10,7	0,001	10
Tasa Respuestas completas (%)	0	0	-	n.s.	N.A.

**Resultados de seguridad**

Variable evaluada en el estudio	BVZ+X N (232)	X (control) N (230)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
Hipertensión (%)	17,9	0,5	17,4 (8)	<0,05	6 ( )
Proteinuria (%)	0,9	0,0	-	n.s.	N.A.
ICC (%)	2,6	1,9	-)	n.s.	N.A.

**Validez y utilidad prácticas**

-**Validez interna:** Al mezclarse pacientes con características muy diferentes (1ª, 2ª y 3ª líneas de tratamiento, HER2 + y -, etc), la validez interna se ve muy comprometida.  
 -**Aplicabilidad:** el tamaño de la muestra no permite hacer análisis de subgrupos para detectar si algún tipo de paciente puede obtener algún beneficio.  
 -**Relevancia clínica de los resultados:** al no obtenerse diferencias en cuanto a la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión, la EMEA ha establecido expresamente en la ficha técnica que Bevacizumab no está indicado en pacientes que han progresado tras QT con antraciclina y taxanos para la enfermedad metastásica. No hay resultados sobre la calidad de vida, si bien podría empeorar al ser mayor la toxicidad.

**5.2.B Resultados de ensayos clínicos de otras ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

**Tabla 3.** O'Shaughnessy, J. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812-2823.

-Nº de pacientes: 511  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto, con evaluación ciega de la respuesta radiológica.  
 -Tratamiento grupo activo: **Capecitabina** 1.250 mg/m<sup>2</sup> c/12 h d 1 a 14 + **Docetaxel** 75 mg/m<sup>2</sup> día 1. Ciclos de 21 días.  
 -Tratamiento grupo control: **Docetaxel** 100 mg/m<sup>2</sup> día 1. Ciclos de 21 días.  
 -Criterios de inclusión: cáncer de mama recurrente o metastásico tras tratamiento con antraciclinas. HER2 (-). Cualquier status ER/PR. El 33% no había recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Karnofsky >70.  
 -Criterios de exclusión: >2 líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. Tratamiento previo con Docetaxel. Metástasis del SNC.  
 -Pérdidas: 0.  
 -Tipo de análisis: ITT

**Resultados eficacia (a los 23 meses de seguimiento)**

Variable evaluada en el estudio	Cap+T N (255)	T (control) N (256)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b>					
Tiempo hasta la Progresión (mes)	6,1	4,2	1,9 (1,0-3,1)	0,0001	N.A.
Resultados por subgrupos					
- 1ª línea	N.D.	N.D.			
- 2ª ó 3ª línea	N.D.	N.D.			
<b>Resultados 2º de interés</b>					
Supervivencia global (meses)	14,5	11,5	3,0	0,0126	N.A.
Supervivencia a los 12 meses (%)	57,0	47,0	10,0 (1-19)	<0,05	10 (5-73)
Tasa de Respuestas objetivas (%)	42,0	30,0	12,0 (4-20)	0,006	8 (5-28)
Tasa de Resp. radiológicas (%)	32,0	23,0	9,0 (1-17)	0,025	11 (6-72)

**Resultados de Calidad de Vida**

Variable evaluada	Cap+T N (224)	T (control) N (230)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EORTC QLQ C30	60	58		n.s.	-

**Resultados de seguridad**

Variable evaluada en el estudio	Cap+T N (251)	T (control) N (255)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
Toxicidad grado 3-5 (%)	71	49	22 (14-30)	<0,05	5 (3 -7)
Reducción dosis por toxicidad (%)	65	36	29 (21-37)	<0,05	4 (3 -5)
Síndrome pie-mano (%)	24	1	23 (17-28)	<0,05	5 (4 -6)
Estomatitis (%)	17,4	5	12,4 (7-18)	<0,05	8 (6 -14)
Diarrea (%)	14,4	5	9,4 (4-14)	<0,05	11 (7 -24)
Neutropenia febril (%)	16	21	5	n.s.	N.A.

**Validez y utilidad prácticas**

-**Validez interna:** no se estratificó a los pacientes por el nº de líneas de tratamiento recibidas, aunque el % de pacientes que recibieron el tratamiento en 1ª línea fue similar en cada brazo.  
 -**Aplicabilidad:** los resultados en ambos brazos son inferiores a los obtenidos en el ensayo E2100, pero hay que tener en cuenta que 2/3 de pacientes habían fracasado ya a una 1ª línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.  
 -**Relevancia clínica de los resultados:** por primera vez se demuestra aumento de la supervivencia global respecto a la monoterapia con taxanos en el CMM.

**Tabla 4.** Melemed AS. Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally recurrent, or metastatic breast cancer ASCO 2007, abstract nº 150

-Nº de pacientes: 529  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, frente as comparador activo, abierto.  
 -Tratamiento grupo activo: **Gemcitabina** 1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 + **Paclitaxel** 175 mg/m<sup>2</sup> día 1. Ciclos de 21 días.  
 -Tratamiento grupo control: **Paclitaxel** 175 mg/m<sup>2</sup> día 1. Ciclos de 21 días.  
 -Criterios de inclusión: cáncer de mama recurrente o metastásico tras tratamiento (neo)adyuvante con antraciclinas. HER2 (-). Cualquier status ER/PR. Karnofsky >70.  
 -Criterios de exclusión: no especificados  
 -Pérdidas: no especificadas  
 -Tipo de análisis: ITT

**Resultados eficacia (a los 23 meses de seguimiento)**

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>GT N (266)</i>	<i>T (control) N (263)</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<b>Resultado principal</b>					
<i>Supervivencia global (meses)</i>	18,6	15,8	2,8	0,0489	N.A.
<b>Resultados 2º de interés</b>					
<i>Tiempo a la progresión (meses)</i>	6,1	4,0	2,1	0,002	N.A.
<i>Tasa de Respuestas objetivas (%)</i>	41,4	26,2	15,2 (7-23)	0,002	7 (4-14)
<i>Tasa de Resp. completas (%)</i>	7,9	4,6	3,3	n.s.	N.A.

**Resultados de seguridad**

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>GT N (261)</i>	<i>T (control) N (260)</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<i>Neutropenia grado 3-4 (%)</i>	47,9	11,5	36,4 (29-44)	<0,05	3 (2-3)

**Validez y utilidad prácticas**

-**Validez interna:** solo se dispone del abstract, por lo que es difícil sacar conclusiones.  
 -**Aplicabilidad:** los resultados en ambos brazos son inferiores a los obtenidos en el ensayo E2100 (incluidos los brazos control), lo que indica que pueden existir diferencias en las características de ambas poblaciones.  
 -**Relevancia clínica de los resultados:** aunque rozando la significación estadística, se demuestra aumento de la supervivencia global respecto a la monoterapia con taxanos en el CMM.

**5.2 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.**

No se han encontrado

**5.3 Evaluación de fuentes secundarias.**

**5.3.1-Guías de Práctica clínica**

**- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V2.2008)**

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.

PREFERRED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER <sup>1</sup> (page 1 of 6)	
<p><b>Preferred Single Agents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Epirubicin</li> <li>• Pegylated liposomal doxorubicin</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Vinorelbine</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Albumin-bound paclitaxel</li> </ul> <p><b>Preferred Agents with Bevacizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>Preferred Combinations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)</li> <li>• FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• AC (doxorubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• EC (epirubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• AT (doxorubicin/docetaxel; doxorubicin/paclitaxel)</li> <li>• CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)</li> <li>• Docetaxel/capecitabine</li> <li>• GT (gemcitabine/paclitaxel)</li> </ul> <p><b>Other Active Options</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin</li> <li>• Carboplatin</li> <li>• Etoposide (po)</li> <li>• Vinblastine</li> <li>• Fluorouracil continuous infusion</li> <li>• Ixabepilone</li> <li>• Ixabepilone + capecitabine (category 2B)</li> </ul>
<p><b>PREFERRED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR USE IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB (HER2 positive metastatic disease)</b></p> <p>Paclitaxel ± Carboplatin Docetaxel Vinorelbine</p>	<p><b>PREFERRED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR USE IN COMBINATION WITH LAPATINIB (HER2 positive metastatic disease)</b></p> <p>Capecitabine</p>

#### 5.4.2.- Evaluaciones previas por organismos independientes:

- Regional Drugs and Therapeutics Centre, Newcastle (NHS):

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 sobre expresen el receptor HER-2.

- NICE:

Se está actualmente elaborando una Guía sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama avanzado. Se espera su publicación para enero de 2009.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

La información sobre evaluación de la seguridad procede del ensayo E2100, fundamentalmente, pero también del ensayo AVF0776g, no comparativo, de Bevacizumab en monoterapia en 2ª línea de tratamiento de pacientes con CMM (n=75), y del ensayo AVF2119g de combinación de Bevacizumab y Capecitabina frente a Capecitabina sola como 2ª línea de tratamiento de pacientes con CMM (n=462).

En total, 666 pacientes fueron expuestas a Bevacizumab, pero dadas las diferencias existentes en las poblaciones de los 3 estudios, no es posible el análisis conjunto de los datos de seguridad.

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**

- La FDA ha introducido una alerta (warning) en la ficha técnica de Avastin® en septiembre de 2006 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 pos comercialización, 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.

### **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 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 cardiotoxicos de la terapia concomitante.

## 7. AREA ECONÓMICA

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

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
Estudio	Miller et al. (E2100)		O'Doughnessy et al.		Melemed et al.	
Fármacos	Bevacizumab + paclitaxel	Taxano control	Capecitabina + docetaxel	Taxano control	Gemcitabina + paclitaxel	Taxano control
Pauta	B: 10 mg/Kg días 1, 15 P: 90 mg/m <sup>2</sup> días 1,8, 15	- Íd.	C: 2.500 mg/m <sup>2</sup> días 1-14 D: 75 mg/m <sup>2</sup> día1	100 mg /m <sup>2</sup> d1	G: 1.250 mg /m <sup>2</sup> días 1, 8 P: 175 mg/m <sup>2</sup> día 1	- Íd.
Duración del ciclo	28 días		21 días		21 días	
Dosis total/ciclo para 70 Kg y 1,6 m <sup>2</sup>	B: 1.400 mg P: 432 mg	- Íd.	C: 56g (112 c. de 500mg) D: 120 mg	- 160 mg	G: 4 g P: 280 mg	- Íd.
Coste unitario	B: 3,4141 €/mg P: 1,0833 €/mg		C: 3,50 €/compr. D: 7,84 €/mg		G: 0,15 €/mg P: 1,0833 €/mg	
Coste por ciclo (€)	B 4.780+P 468 = 5.248	468	C 392+D 941 = 1.333	1.254	G 600+P303 = 903	303
Mediana del tiempo hasta progresión: meses (nº ciclos)	11,3 (12 ciclos)	5,8 (6 c.)	6,1 (8 ciclos)	4,2 (6 c.)	6,1 (8 ciclos)	4,0 (5 c.)
Mediana de supervivencia: meses	Sin diferencias		Sin diferencias		18,6	15,8
Costes calculados con el tratamiento hasta progresión (según mediana de progresión en cada caso)						
Coste tto completo hasta progresión	62.976	2.808	10.400	7.524	4.480	1.515
Coste diferencial respecto al taxano control	60.168		2.876		2.965	
Coste incremental (A) por mes adicional libre de progresión frente a monoterapia con taxano	10.940		1.514		1.412	
Coste incremental (A) por mes adicional de supervivencia frente a monoterapia con Taxano	-		-		1.059	
Costes calculados con 6 ciclos de tratamiento para todos los casos						
Coste 6 ciclos	31.488	2.808	7.998	7.524	5.418	1.818
Coste diferencial respecto al taxano control (B)	28.680		474		3.600	
Coste incremental (B) por mes adicional libre de progresión frente a monoterapia con taxano	5.214		249		1.714	
Coste incremental (B) por mes adicional de supervivencia frente a monoterapia con Taxano	-		-		947	

*Este análisis no tiene en cuenta las dosis reducidas o no administradas por toxicidad, etc., ni las dosis perdidas por no hacer un máximo aprovechamiento de los viales. El coste de paclitaxel se ha calculado tomando como referencia la determinación de tipos de 2007. Los costes tienen en cuenta PVL+IVA4%, excepto el de capecitabina (PVP+IVA4%). No se ha tenido en cuenta el acuerdo "Ávaco", ofrecido por Roche, que contemplaría un máximo de coste por paciente de 34.141 € en bevacizumab (10.000 mg).*

En el mejor de los casos, el coste de añadir bevacizumab se sitúa en torno a los 30.000 €/paciente, con lo que el coste/ eficacia incremental de bevacizumab excedería los 5.000 € por mes libre de progresión (60.000 €/año), sin influencia demostrada en la supervivencia y la calidad de vida. Por dicha carencia, resulta incalculable el coste referido a años de vida ajustados por calidad (QALY). En cualquier caso, es evidente con estos datos que el tratamiento excede los dinteles de eficiencia (30.000-50.000 €/QALY).

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Bevacizumab está autorizado por la EMEA, en combinación con Paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo.
- La evidencia disponible en esta indicación se basa en un solo ensayo clínico, en el que la terapia de combinación se muestra superior al tratamiento con Paclitaxel en monoterapia, en cuanto a la supervivencia libre de progresión.
- No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global ni tampoco respecto a la calidad de vida.
- Existen otros tratamientos de combinación que han demostrado mayor eficacia que la monoterapia con taxanos en esta indicación, incluyendo variables como la supervivencia global.
- El coste incremental de añadir bevacizumab a paclitaxel por mes libre de progresión es muy superior a las alternativas disponibles, y excede claramente los dinteles de eficiencia.

### 8.2 PROPUESTA.

#### **EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

Fecha de evaluación por el Comité: 25/06/2008

Decisión adoptada por el Comité: **C-1. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto, NO SE INCLUYE EN LA GFT.**

*\* En referencia a paclitaxel en monoterapia. Otros tratamientos podrían ser incluso superiores (Gemcitabina + paclitaxel).*

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.
- 2-Infome EPAR de Avastin. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>. Consultado 28/4/2008.
- 3-Extension of the indication to include Bevacizumab in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. EMEA/H/C/582/II/08, 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-AR-H-582-II-015.pdf>. Consultado: 28/4/2008.
- 4-O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812-2823.
- 5-Meamed AS. Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally recurrent, or metastatic breast cancer. En 43<sup>rd</sup> Annual Meeting ASCO; June 1-5, 2007. Chicago, Illinois. Abstract 150.
- 6-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V2.2008). Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Consultado: 28/4/2008.
- 7-The Use of Bevacizumab in the Management of Metastatic Breast Cancer. Disponible en: [www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG](http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG). Consultado: 28/4/2008.
- 8-Haines IE, Miklos GL. Paclitaxel plus bevacizumab for metastatic breast cancer (carta). *N Eng J Med.* 2008;358:1638-9.

**ANEXO I**

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

Los autores 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
-