

# BEVACIZUMAB

en cáncer colorrectal metastático 1ª línea

Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

PRÁCTICAS DEL CURSO DE METODOLOGÍA GÉNESIS  
MÁLAGA, 16 DE DICIEMBRE DE 2005

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Bevacizumab (Avastin)

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer colorrectal metastático 1ª línea

**Autores / Revisores:** Este documento fue elaborado inicialmente como material docente por los profesores del "Curso-Taller de evaluación de medicamentos para la Guía Farmacoterapéutica; Metodología Génesis", organizado por la SAFH el 16 de Diciembre de 2005, en Málaga. Ha sido completado con los alumnos en el propio curso-taller, y revisado por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía en Febrero 2006.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Añade eficacia (mayor supervivencia, mayor tiempo hasta la progresión y mayor porcentaje de respuesta) al unirlo a un tratamiento estándar de primera línea del carcinoma colorrectal metastático.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Bevacizumab

**Nombre comercial:** Avastin

**Laboratorio:** Roche Farma

**Grupo terapéutico.** Otros citostáticos                      Código ATC: L01XC

**Vía de administración:** IV en perfusión 30 - 90 min

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado EMEA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 100 mg/4ml	1	6506028	355,4 €
Vial 400 mg/16ml	1	6506035	1.323,8 €

## 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 ésta a sus receptores biológicos, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 KDR), presentes a la superficie de las células endoteliales vasculares. Además, VEGF interacciona con un grupo de correceptores, denominado neuropilinas. El bloqueo de los receptores VEGF se asocia con la inhibición de la neovascularización tumoral y, consecuentemente, del crecimiento del tumor. Normalmente, los VEGFR solo son expresados en las células endoteliales, estando ausentes prácticamente en la mayoría del resto de células del organismo, si se exceptúa las del glomérulo renal.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**AEMyPS (y EMEA):** Bevacizumab está indicado en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico por vía intravenosa o con 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecán intravenosos para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

**FDA:** En combinación con regímenes basados en 5-fluorouracilo para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto

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

Adultos: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 14 días. No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparición de reacciones adversas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. La dosis inicial debe administrarse tras la quimioterapia mientras que las dosis siguientes pueden administrarse antes o después de la quimioterapia.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad.

#### 4.4 Farmacocinética.

**Distribución:** La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/Kg. El volumen del compartimento central (Vc) fue de 2,92 litros.

**Eliminación:** el aclaramiento fue de 0,231 L/día. El Vc y el aclaramiento se corresponden con una vida media inicial de 1,4 días y final de alrededor de 20 días.

**Edad:** no existe una diferencia significativa de la farmacocinética en relación con la edad.

**Niños y adolescentes, insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en estos pacientes.

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

Características comparadas con otros medicamentos/pautas similares			
Nombre	FOLFIRI	FOLFOX4	FOLFIRI + BEVACIZUMAB
Presentación esquema	5-Fluorouracilo (5-FU) +/- Ácido Folínico (FA) combinado con Irinotecán	5-Fluorouracilo (5-FU) +/- Ácido Folínico (FA) combinado Oxaliplatino	5-Fluorouracilo (5-FU) +/- Ácido Folínico (FA) combinado con Irinotecán y Bevacizumab
Posología ciclo	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus y 2400 mg/m <sup>2</sup> infusión en 46 h /2 semanas + Ácido Folínico 200 mg/m <sup>2</sup> x 2 días/2 semanas + Irinotecán 180mg /m <sup>2</sup> /2semanas	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus y 600 mg/m <sup>2</sup> infusión dos días /2 semanas + Ácido Folínico 200 mg/m <sup>2</sup> x 2 días/2 semanas + Oxaliplatino 85mg/m <sup>2</sup> /2semanas	FOLFIRI + Bevacizumab 5mg/Kg /2 semanas  (FOLFOX + Bevacizumab no aprobado por EMEA hasta el momento)
Características diferenciales			Coste más alto Eficacia / seguridad ver informe

### 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 . En los mismos se describe un ensayo pivotal fase III y dos ensayos fase II.

**Ensayo pivotal fase III :**

Compara Irinotecán +Fluorouracilo + Folínico (IFL) + Placebo versus IFL + Bevacizumab. Es el ensayo AVF2107g presentado en los informes de las agencias EMEA y FDA, y que se ha publicado:

- Hurwitz et al: *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med* 2004 Jun 3; 350 (23):2335-42

#### Otros ensayos:

- Hurwitz et al. *Bevacizumab in combination with Fluorouracil and Leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 23; 15: 3502-3508.

Ensayos fase II

- Kabbinavar 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* 21; 1: 60-65.

- Kabbinavar et al. *Addition of Bevacizumab to bolus Fluorouracil and Leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*. *J Clin Oncol* 23; 16: 3697-3075

Ensayos fase III con régimen FOLFOX:

- Giantonio et al. *High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200*. Abstract presentado en el Congreso ASCO 2005. En segunda línea.

- Hochster HS et al. *TREE1 y TREE 2*. Abstract 315 presentado en el Congreso ASCO 2005.

## 5.2. Resultados de los ensayos clínicos

El ensayo **pivotal** de referencia es el que se ha considerado para esta evaluación; en el mismo se compara IFL con IFL + Bevacizumab.

### Hurwitz et al. *N Engl J Med* 2004 Jun 3; 350 (23):2335-42.

**Diseño:** Ensayo fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Población:** 813 pacientes. Debían tener cáncer colorrectal metastásico confirmado histológicamente, con lesiones medibles bidimensionalmente (>1 cm<sup>2</sup>), edad>18 años, esperanza de vida>3 meses y función hematológica, hepática y renal adecuadas. La edad media fue de 59 años y cerca del 38% tuvieron solo un lugar de metástasis. La población incluida quizá tenga un pronóstico más favorable que la población general con cáncer de colon metastásico.

**Tratamiento:** Se comparó la quimioterapia estándar IFL (irinotecan (Iri) y fluorouracilo) frente a IFL más bevacizumab (Bvz) como tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico.

**Grupo de Intervención:** Bvz 5mg/kg iv (cada 2 semanas) + Iri 125mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> iv + AF 20mg/m<sup>2</sup> (1 vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas)

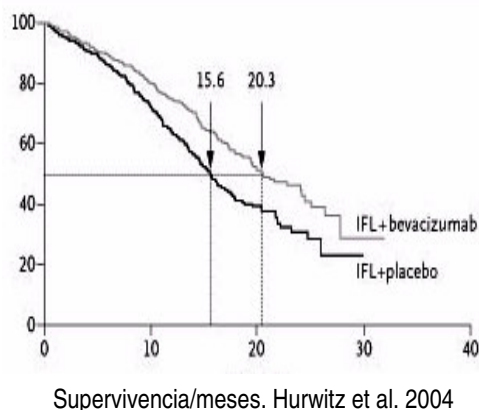
**Grupo control:** Placebo IV (cada 2 semanas) + Iri 125mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> IV + AF 20mg/m<sup>2</sup> (1 vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas)

**Objetivos:** El objetivo primario fue evaluar la eficacia (supervivencia) y seguridad del tratamiento. Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia por la tasa de respuesta (completa o parcial, CR o PR), tiempo hasta progresión, duración de la respuesta y calidad de vida. Otros objetivos: evaluar la eficacia y seguridad en segunda línea.

#### Resultados

La adición de bevacizumab aumentó significativamente:

- El tiempo mediano de supervivencia global aumenta en 4.7 meses p<0,001; 20.3 meses IFL+bevacizumab vs 15.6 meses para IFL solo; (hazard ratio 0,66)
- El tiempo mediano de la supervivencia libre de progresión pasa de 6.2 a 10.6 meses, p < 0,0001; hazard ratio 0,54) y



- Las tasas de respuesta en todos los subgrupos (44,8% vs. 34,8%, p=0,004).
- La tasa de supervivencia global medida a 1 año (74,3% vs 63,4% p<0,001)

### Presentación de resultados detallados

Hurwitz et al., 2004 Tiempo mediano de supervivencia				
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	IFL + Bevacizumab (n° pac. 402)	IFL + Placebo (n° pac. 411)	Diferencia de medianas	P
Resultado principal - Tiempo mediano de supervivencia global (meses)	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses	<0,0001
Resultados secundarios - Tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad (meses)	10,6 meses	6,2 meses	4,4 meses	significativa
- Duración mediana de respuesta hasta recaída (meses)	10,4 meses	7,1 meses	3,3 meses	significativa
Resultado subgrupos Tiempo mediano supervivencia con OFL	25,1 meses	22,2 meses	2,9 meses	no signif.

Hurwitz et al., 2004 HR y RRR			
Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR (IC95%)
Resultado principal: - Supervivencia global	0,66	<0,001	34 %
Resultados secundarios: - Supervivencia libre de enfermedad	0,54	<0,001	46 %
- Progresión de la enfermedad (recaídas)	0,62	0,001	38 %

Hurwitz et al., 2004 RAR y NNT a un tiempo determinado					
Variable evaluada en el estudio y tiempo	IFL + Bevacizumab (n° pac 402)	IFL + Placebo (n° pac 411)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -% pacientes con supervivencia global a 1 año	74,3%	63,4%	10,9% (4,6% a 17,2%)	<0,001	9(6-22)
Resultados secundarios -% pacientes con Respuesta objetiva	44,8%	34,8%	10,0%(3,3% a16,7%)	0,036	10 (6-30)
- % Respuesta completa	3,7%	2,2%	-	ns	-
- % Respuesta parcial	41,0%	32,6%	8,4%(1,8% a 15,0%)	s	12(7-56)

s: estadísticamente significativo; ns: no estadísticamente significativo

**Calidad de vida:** Diferentes estudios no encontraron diferencias significativas en la calidad de vida entre tratamiento con Bevacizumab y tratamiento de control.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos provenientes de 1.132 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico y con carcinoma metastásico de mama y de próstata hormono-resistentes. Estos pacientes fueron tratados en los ensayos clínicos con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron: **perforaciones gastrointestinales, hemorragia y tromboembolismo arterial.**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron **astenia, diarrea, náusea y dolor inespecífico**. Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de **hipertensión** y proteinuria podría ser dosis-dependiente.

En el ensayo fase III, aproximadamente el 4% de los pacientes presentó historia de trombosis venosa profunda, 12,2% historia de aterosclerosis, 43,3% historia de hipertensión arterial (HTA) y 13,1% historia de diabetes. Los eventos adversos más comunes incluyen epistaxis grado 1, proteinuria e hipertensión. La HTA se controló generalmente con ajuste de los medicamentos antihipertensivos o iniciando tratamiento antihipertensivo. Algunos de los eventos adversos graves, frecuentes con la quimioterapia, como la diarrea y leucopenia, se produjeron y presentaron una mayor incidencia en el grupo de bevacizumab.

Hay una advertencia “Black Box” en la FDA por perforación gastrointestinal y por hemorragia. La perforación gastrointestinal y la dehiscencia de la herida, a veces se asoció con abscesos intraabdominales, pudiendo producirse en cualquier momento del tratamiento y en algunos casos el desenlace fue fatal. La hemoptisis fatal se observa en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratado con bevacizumab más quimioterapia y se observó más frecuentemente en pacientes con histología de células escamosas.

El fabricante envió, a su vez, una nueva advertencia de incremento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, especialmente en poblaciones de alto riesgo (evento tromboembólico arterial anterior, edad > 65 años, tratamiento con bevacizumab).

La proteinuria fue frecuente, con 5 pacientes que progresaron a síndrome nefrótico y un caso fatal.

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En el ensayo pivotal se presentaron los siguientes efectos adversos:

- Hipertensión arterial de grado 3 (que precisó de tratamiento antihipertensivo) se produjo con mayor incidencia en el grupo de bevacizumab (11% vs. 2,3%).
- Hubo 6 casos de perforaciones gastrointestinales en el brazo de bevacizumab y ninguno en el grupo placebo.
- La incidencia de eventos trombóticos (arteriales y venosos), la proteinuria y las hemorragias, fueron similares en ambos brazos. Tres casos de hemorragias de grado 4 aparecieron en el grupo de bevacizumab frente a ninguno del grupo control y los eventos trombóticos arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) fueron más predominantes en el grupo de bevacizumab (3,3% – 10%) comparado con el grupo control (1,3 – 4,8%).

### Referencia: Hurwitz et al 2004

Breve descripción del ensayo y diseño

### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	IFL + placebo (n=397)	IFL + bevacizumab (n=393)
Cualquier efecto adverso grado 3 ó 4	74	84,9
Hospitalización por efectos adversos	39,6	44,9
Abandono por efectos adversos	7,1	8,4
Muerte	2,8	2,6
Leucopenia grado 3 ó 4	31,1	37
Diarrea grado 3 ó 4	24,7	32,4
Hipertensión		
- Cualquier grado	8,3	22,4
- Grado 3	2,3	11
Episodio trombótico	16,2	19,4
Trombosis venosa profunda	6,3	8,9

Embolia pulmonar	5,1	3,6
Sangrado grado 3 ó 4	2,5	3,1
Proteinuria		
- cualquier grado	21,7	26,5
- grado 2	5,8	3,1
- grado 3	0,8	0,8
Perforación gastrointestinal	0	1,5

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

El laboratorio fabricante informó en enero de 2005 a la FDA de una mayor incidencia en los eventos tromboticos arteriales en los pacientes tratados con bevacizumab. El efecto adverso está en relación con la edad (superior a 65 años) y con historia de riesgo de tromboembolismo arterial previo.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se observó con una incidencia creciente en pacientes que recibieron antraciclinas concurrentemente y en pacientes que habían recibido antraciclinas anteriormente o irradiación del tórax.

Las reacciones infusionales (<3%) se produjeron durante la primera infusión e infusiones siguientes. En este momento, no se recomienda pretratamiento.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva, metástasis en el sistema nervioso central, en tratamiento de anticoagulación, tratamiento antiagregante, con ascitis clínicamente significativa, hemoptosis preexistente o proteinuria, fueron excluidos de todos los estudios.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Insuficiencia renal y/o hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en esta población.
- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Bevacizumab no debe ser empleado en pacientes pediátricos hasta que se disponga de más datos.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste del tratamiento. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

En base a paciente de 70 Kg y superficie corporal de 1,70 m<sup>2</sup>

Bevacizumab 5 mg/Kg/2 semanas 1.244 €/2 semanas  
(1.244 € con viales de 100 mg y aprovechando el resto, 1.157 € con vial de 400 mg y aprovechando el resto)

El esquema con irinotecán utilizado en nuestro ámbito es el FOLFIRI:

Irinotecán 180 mg/m <sup>2</sup> /2 semanas	}	592 €/2 semanas
5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> bolus x 2 días/2 semanas		
5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> IC 22 h x 2 días/2 semanas		
Ácido folínico 200 mg/m <sup>2</sup> x 2 días/2 semanas		

(ajustar según dosis de 5-FU en el protocolo real del hospital y posibilidad de irinotecán genérico)

FOLFIRI + Bevacizumab 1.836€/2 semanas

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	FOLFIRI como referencia	FOLFIRI+ bevacizumab
Posología	Ver esquema	Ver esquema
Coste quincenal	592 €	1.836 €
Coste tratamiento completo	8.400 €	38.190 €
Costes asociados	No valorados	No valorados
Coste global	8.400 €	38.190 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	0	+ 29.790€

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 29.790 €

### 7.2.-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia Hurwitz et al., 2004	Principal	Supervivencia a 1 año	FOLFIRI solo	9 (6-22)	29.790 €	268.110 € (178.740€ - 655.380€)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo **Hurwitz et al 2004** y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que vive al cabo de un año, el coste adicional estimado es de 268.110 €, aunque también es compatible con un CEI de 178.740 € y 655.380 €.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de A (Bevaciz.)	Eficacia de B (control)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Referencia Hurwitz et al 2004	Tiempo mediano de supervivencia global	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses (0,39 años)	29.790 €	6.339 € por mes adicional de supervivencia o 76.385 € por año adicional

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo **Hurwitz et al 2004** y el coste del tratamiento, por cada mes adicional de vida ganado el coste adicional estimado es de 6.339 € (por cada año adicional de vida ganado el coste adicional estimado es de 76.385 €)

*Este cálculo es una aproximación a la baja, puesto que el incremento en la mediana de supervivencia (4,7 meses) sobreestima en este caso el aumento medio de la supervivencia (dato no disponible), y por tanto el coste/mes de vida ganado puede ser superior.*

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

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C
35	+ 29.790 €	9	1.042.650	Aproximadamente 4 35 pac. + 4,7 meses

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital (500 camas) un total de 35 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1.042.650 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio será de 35 pacientes con una mediana de supervivencia adicional de 4,7 meses y de 4 pacientes más con supervivencia al cabo de un año.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

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

- Bevacizumab es el primer fármaco inhibidor de la angiogénesis aprobado para primera línea de cáncer colorrectal avanzado. Según los resultados del estudio pivotal en fase III, consigue mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en unos 4 a 5 meses cuando se añade al régimen de quimioterapia IFL. La calidad de vida es similar.
- Las reacciones adversas registradas son diversas y algunas especialmente graves, como perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial. Se recomienda además monitorizar la presión sanguínea de los pacientes.
- El impacto económico es muy alto

#### Consideraciones adicionales del Comité de actualización:

- Disponemos de un estudio en fase III con resultados moderadamente satisfactorios. No obstante, Bevacizumab no se ha estudiado en combinación con FOLFOX, la pauta de fluorouracilo + ácido folínico más utilizada actualmente en nuestros hospitales. En el momento de la evaluación, están en marcha los siguientes estudios:

o NO16966: XELOX  $\pm$  bevacizumab vs FOLFOX4  $\pm$  bevacizumab

o E3200: FOLFOX4 vs FOLFOX4  $\pm$  bevacizumab en pacientes previamente tratados. Los resultados preliminares muestran una mejora de 2 meses en la supervivencia.

Considerando los efectos secundarios graves y el elevadísimo coste del fármaco, el moderado incremento de supervivencia obtenido frente a una pauta que no es el estándar actual, y sin mejora en la calidad de vida, no parece que existan por el momento evidencias suficientemente consolidadas como para introducir el fármaco en la Guía, hasta que una próxima revisión de los estudios con FOLFOX aporte resultados con mayor aplicabilidad a la práctica clínica actual. Clasificación GINF: B1.

*En cuanto a su uso en casos distintos a su indicación aprobada (usos compasivos), el Comité considera que, dada la fase preliminar en que se encuentra la investigación, sus importantes efectos adversos y su elevado coste, el balance beneficio/riesgo/coste es actualmente inadecuado y no se debería utilizar .*

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

Si se reconsiderase en un futuro su inclusión en la GFT, el uso de este medicamento debería estudiarse paciente por paciente, seleccionando sólo aquellos que cumplan estrictamente las indicaciones aprobadas, y con características basales compatibles con una obtención de los resultados clínicos más favorables encontrados en los ensayos clínicos.

Ejemplo orientativo:

#### **El paciente debe cumplir los siguientes criterios:**

- Carcinoma colorrectal confirmado histológicamente con evidencia de metástasis
- Expectativa de vida > 3 meses



- Enfermedad medible bidimensionalmente (>1 cm<sup>2</sup>; mínimo 2 lesiones)
- Valores de laboratorio:
  - Recuento de neutrófilos > 1.500/mcL
  - Recuento de plaquetas > 75.000/mcL,
  - Bilirrubina total < 1,6 mg/dL
  - INR<1.5
  - AST ó ALT < 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) para sujetos con enfermedad hepática documentada
  - < 2.5 veces el LSN para sujetos sin evidencia de metástasis hepáticas
  - Creatinina sérica < 2.0 mg/dl
  - Hemoglobina > 9 g/dl
  - Procedimiento de cirugía mayor fuera de los 28 días previos al inicio del tratamiento.

**El paciente no debe presentar las siguientes características**

- Cáncer de Pulmón no microcítico
- Hemoptisis reciente
- Metástasis del SNC
- Anticoagulación completa
- Tratamiento antiagregante con aspirina o tratamiento con otros AINEs
- Evento cardiovascular mayor dentro de los 12 meses previos (hipertensión no controlada, infarto agudo de miocardio, angina inestable, arritmia cardíaca grave que requiera medicación, o enfermedad vascular periférica de grado II o mayor)
- Insuficiencia cardíaca congestiva grado II o mayor de la NYHA (New York Heart Association)
- Proteinuria preexistente (>500 mg de protenia en orina/24 horas) o insuficiencia renal clínicamente significativa (creatinina sérica > 2 g/dL)
- Cirugía mayor dentro de los últimos 28 días
- Ascitis detectables clínicamente

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

1. Hurwitz H, Fehrenbacher T, Novotny W, Cartwright J, Hainsworth W, Heim J, Berlin J, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2004;350(23):2335-42.
2. Kabbinavar 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.
3. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, 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.
4. Bevacizumab. Micromedex Healthcare Series. Vol , 2005 (acceso online: 22 septiembre de 2005).
5. Bevacizumab-Avastin®. Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Consultada el 5.12.2005.
6. Avastin. Scientific Discussion. Informe de la EMEA 1/61, 2005 [citado 10.12.2005]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>
7. Ficha Técnica de Avastin®. Roche Farma, 2005.
8. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SWL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349:427-434.

9. Rosen L. Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Hematol Oncol Clin North Amer* 2002;16:1173-87.
10. Guzmán JM, Villegas R. Bevacizumab en el Tratamiento del Cáncer de Colon Avanzado. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Ficha 1/2005 [citado 10.12.2005] Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/2005\\_F1\\_bevacizumab\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/2005_F1_bevacizumab_def.pdf).
11. Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. New and emerging technology briefing. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, 2004 [citado 10.12.2006]. Disponible en: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk>.
12. Hadj-Tajar A. Bevacizumab for advanced colorectal cancer. *Issues in emerging health technologies*. Issue 63. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004.
13. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Utilidad del bevacizumab en pacientes con cancer de colon. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida 33. Buenos Aires: IECS, 2004.
14. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, et al. Bevacizumab in combination with Fluorouracil and Leucovorin: an active regimen for fist-lin metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23; 15: 3502-3508.

### **EVALUACIÓN DE BEVACIZUMAB: Conclusiones finales**

**Fecha de evaluación por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (GFHA): 22/02/2006**

**Decisión adoptada por el Comité:**

Clasificación GINF (provisional): B1. No se incluye en la GFHA por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en nuestros hospitales. Se revisará la evaluación cuando dispongamos de los datos de ensayos clínicos que comparan bevacizumab con el tratamiento que se está llevando acabo en nuestros hospitales, el régimen FOLFOX.

---