

Bevacizumab

Indicació avaluada:

Per al tractament de primera línia del càncer avançat (estadis FIGO IIIB, IIIC i IV) d'ovari epitelial, trompa de Fal·lopi, o peritoneal primari, en combinació amb carboplatí i paclitaxel.

**Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació
Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)**

**11 d'Octubre de 2012
Revisió: 20 de març de 2014**

1- Identificació del fàrmac i autors del informe

Fàrmac: Bevacizumab

Comissió farmacoterapèutica de referència: CFT del Institut Català d'Oncologia/ CFT Hospital de Santa Creu i Sant Pau. Revisió: Oficina tècnica del PHMHDA.

Declaració Conflicte d'Interessos dels autors: No es declaren conflictes d'interès

2- Indicació clínica avaluada

Tractament de primera línia del càncer avançat (estadis FIGO IIIB, IIIC i IV) d'ovari epitelial, trompa de Fal-lopi, o peritoneal primari.

3- Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: Bevacizumab

Nom comercial: Avastin®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic. Denominació: Agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal

Codi ATC: L01XC07

Via d'administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: H

Via de registre: Centralitzat

Autoritzat per EMA i AGEMED.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Unitats per envàs	Codi nacional	PVL+IVA
AVASTIN® vial 100mg/4mL	1 unitat	650602.8	355,38 €
AVASTIN® vial 400mg/16mL	1 unitat	650603.5	1323,8€

4- Àrea d'acció farmacològica

4.1- Mecanisme d'acció

Bevacizumab (BV) s'uneix al factor de creixement endotelial vascular (VEGF), inhibint així la unió d'aquest als seus receptors F1t-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2), situats a la superfície de les cèl·lules endotelials. Al neutralitzar l'activitat biològica del VEGF es redueix la vascularització dels tumors i per tant s'inhibeix el seu creixement.

4.2- Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMA/AEMPS:

Bevacizumab està autoritzat en (en negreta la indicació objecte d'aquesta avaluació):

- **En combinació amb carboplatí i paclitaxel per al tractament en primera línia del càncer avançat (estadis FIGO IIIB, IIIC i IV) d'ovari epitelial, trompa de Fal-lopi, o peritoneal primari. (Setembre 2011)**
- En combinació amb carboplatí i gemcitabina en pacients platí sensibles, que no hagin estat tractades prèviament amb bevacizumab ni amb altres fàrmacs anti-VEGF com a tractament de la primera recaiguda. (Setembre 2012).

FDA:

En Càncer d'ovari NO té la indicació aprovada

4.3-Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Forma d'administració:

Bevacizumab s'administra en combinació amb carboplatí i paclitaxel durant 6 cicles de tractament, seguit de bevacizumab en monoteràpia fins progressió de la malaltia o fins a un màxim de 15 mesos o toxicitat inacceptable, el que passi primer.

La dosi recomanada de bevacizumab és de 15 mg/kg de pes corporal administrats un cop cada 3 setmanes en perfusió intravenosa.

La dosi inicial s'ha d'administrar en 90 minuts. Si es tolera bé la primera perfusió, la segona es pot administrar en 60 minuts. Si es tolera bé la perfusió de 60 minuts, totes les perfusions següents es poden administrar en 30 minuts. No s'ha d'administrar com a bolus intravenós.

Preparació:

S'ha d'extreure la quantitat necessària de bevacizumab i diluir amb solució injectable de 9 mg/ml de clorur sòdic (0,9%) fins al volum requerit per a l'administració. La concentració de la solució final de bevacizumab s'ha de mantenir dins del interval de 1,4-16,5 mg/ml.

Ús en poblacions especials:

Pacients d'edat avançada: no es requereix ajustament de dosi.

Insuficiència renal i insuficiència hepàtica: no s'ha estudiat l'ús del fàrmac en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Embaràs i lactància: no hi ha dades d'eficàcia i seguretat en dones embarassades. Està contraindicat el seu ús en l'embaràs. Tanmateix, es recomana suspendre la lactància durant el tractament i fins a 6 mesos després de finalitzar-lo.

Pediatria: no s'ha establert la seguretat i eficàcia de bevacizumab en nens i adolescents. Bevacizumab no s'ha d'utilitzar en la població pediàtrica per les indicacions aprovades.

4.4- Farmacocinètica.

Les dades farmacocinètiques de bevacizumab provenen de 10 assaigs clínics realitzats en pacients amb tumors sòlids. En tots els assaigs clínics, bevacizumab es va administrar en perfusió IV. El ritme de perfusió es va establir sobre la base de la tolerabilitat, amb una durada de 90 minuts per a l'administració inicial. La farmacocinètica de bevacizumab va ser lineal en un interval de dosi d'1 a 10 mg/kg.

Distribució

El valor mitjà del volum central (Vc) va ser de 2,73L per dones i 3,28L per homes, els quals es corresponen amb l'interval descrit per les IgG i altres anticossos monoclonals. En l'administració conjunta amb agents antineoplàstics, el valor mitjà del volum perifèric (Vp) va ser de 1,69L per dones i 2,35L per homes. Després de corregir aquest volum en funció del pes corporal, els homes van tenir un major Vc (+ 20%) que les dones.

Metabolisme

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

Eliminació

La mitjana del valor de l'aclariment, igual a 0,188 i 0,220 l/dia per a dones i homes respectivament. Després de corregir en funció del pes corporal, els homes tenien l'aclariment de bevacizumab més alt (+ 17%) que les dones. Segons el model bicompartimental, la semivida d'eliminació és de 18 dies per a una pacient femenina mitjana i 20 dies per a un pacient masculí mitjà.

Valors baixos d'albúmina i una alta càrrega tumoral són generalment indicatius de la gravetat de la malaltia. L'aclariment de bevacizumab va ser aproximadament un 30% més ràpid en pacients amb uns nivells baixos d'albúmina sèrica i un 7% més ràpid en pacients amb una alta càrrega tumoral quan es va comparar amb un pacient amb valors mitjans d'albúmina i càrrega tumoral.

4.5- Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles al mercat

El càncer d'ovari és un dels tumors ginecològics més comuns a Europa i Estats Units, essent la quarta causa de mort per càncer en la dona després del càncer de pulmó, mama i còlon. Es tracta d'una malaltia més freqüent en les dones postmenopàusiques, amb la màxima incidència entre els 50 i 75 anys.

El càncer d'ovari epitelial suposa el 85-90% dels casos i és la segona neoplàsia de l'aparell genital femení en freqüència, després del càncer d'endometri. No obstant això, és la

principal causa de mortalitat per càncer ginecològic. La incidència a Europa al 2008 del càncer d'ovari epitelial va ser de 69.565 casos i 44.280 morts. A Espanya es diagnostiquen cada any prop de 3.300 nous casos i la prevalença s'estima en 1 de cada 2.500 dones. S'estima que la incidència de càncer d'ovari a Catalunya durant el període 1998-2002 va ser del 3.7%, suposant aproximadament 450 nous casos anuals.

Els tumors epitelials d'ovari es divideixen en diferents categories segons el tipus cel·lular predominant, essent aproximadament el 50% serosos, el 10-15% mucinosos, el 10-20% endometrioides, el 15% indiferenciats, el 5% de cèl·lules clares i el 5% mixtos. Segons el grau de diferenciació histològica, els càncers d'ovari es classifiquen en tres categories: ben diferenciats o de grau 1, moderadament diferenciats o de grau 2 i pobrament diferenciats o de grau 3. Com en altres tumors, el càncer d'ovari es classifica en diversos estadis de la classificació FIGO (I a IV) segons l'extensió de la malaltia.

L'estadi constitueix el factor pronòstic més important: les pacients amb tumors en estadis inicials (estadis I i II) tenen una major supervivència que les pacients amb tumors avançats (estadis III i IV), i menor probabilitat de recurrència després del tractament. Així doncs, la supervivència als 5 anys és del 90% en les pacients amb càncer d'ovari estadi I, del 65-70% en les de estadi II i del 20-30% en les d'estadis III i IV. Les pacients també poden classificar-se en dos grans grups segons el risc: es consideren pacients de baix risc les pacients en estadis IA grau I que no requereixen tractament complementari després de la cirurgia, i pacients d'alt risc la resta d'estadis I i II-IV.

La malaltia sol ser asimptomàtica en els estadis primerencs, o va associada a símptomes vagues i inespecífics. La majoria de les pacients (70-80%) són diagnosticades en un estadi avançat de la malaltia, de manera que la curació normalment és difícil d'aconseguir. No obstant això, la prolongació de la supervivència és possible, i un retard en la primera recurrència es considera clínicament significatiu.

El tractament del càncer d'ovari consisteix en l'extirpació quirúrgica òptima del tumor primari de l'ovari així com de la major quantitat de tumor visible, seguit en la majoria de les ocasions per un tractament de quimioteràpia. L'esquema estàndard de quimioteràpia de primera línia en càncer d'ovari avançat consisteix en la combinació d'un platí i un taxà, normalment carboplatí i paclitaxel cada 3 setmanes. L'esquema s'associa a una elevada taxa de resposta, malgrat la majoria de les dones acaben experimentant recurrències.

El CA-125 és considerat el marcador tumoral més fiable per al càncer d'ovari, amb una sensibilitat del 85%, i les seves mesures juguen un paper destacat en el monitoratge de les pacients amb càncer ovàric. No obstant això, la seva fiabilitat per determinar progressió és controvertida.

La supervivència lliure de progressió (SLP) mediana per a les pacients amb càncer avançat d'ovari oscil·la entre 11,2 i 18 mesos, mentre que la supervivència global (SG) es troba entre 25,8 i 38 mesos.

Característiques comparatives amb altres medicaments amb la mateixa indicació

Nom	CBDCA - Paclitaxel	CDDP - Paclitaxel	CBDCA – Docetaxel	CBDCA – Paclitaxel - Bevacizumab
Posologia	CBDCA AUC=6 + paclitaxel 175 mg/m ²	CDDP 75 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ²	CBDCA AUC=5 + docetaxel 70 mg/m ²	CBDCA AUC=6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg
Periodicitat	Cada 3 setmanes	Cada 3 setmanes	Cada 3 setmanes	Cada 3 setmanes
Nombre de cicles	6 cicles	6 cicles	6 cicles	6 cicles en combinació + 16 cicles en monoteràpia
Efectes adversos principals	Hipersensibilitat, neuropatia, mielosupressió, artràlgia, nàusees, vòmits, nefrotoxicitat, hiperuricèmia.	Hipersensibilitat, neuropatia, mielosupressió, artràlgia, ototoxicitat, nefrotoxicitat, nàusees, vòmits.	Mielosupressió, nàusees, vòmits, nefrotoxicitat, hiperuricèmia, alopecia, estomatitis, diarrea, astènia.	Hipertensió, fatiga, diarrea i dolor abdominal, perforacions gastrointestinals, nàusees, vòmits, nefrotoxicitat, hemorràgies, hipersensibilitat, neuropatia, mielosupressió, hiperuricèmia.

CBDCA: carboplatí; CDDP: cisplati

5- Avaluació de l'eficàcia

5.1- Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Amb data 17/02/2014 es va realitzar una cerca a Pubmed amb els termes “bevacizumab”, “ovarian” i “cancer” amb el límit de “clinical trial”.

Es disposa de l'avaluació del fàrmac realitzada per l'EMA (EMA/H/C/000582/II/0041) on s'inclouen les dades relatives als dos estudis considerats pivot i que es descriuen a continuació.

S'ha estudiat la seguretat i l'eficàcia de bevacizumab en el tractament de primera línia en pacients amb càncer d'ovari epitelial, trompa de Fal·lopi, o peritoneal primari en dos assaigs fase III (GOG-0218 i BO17707 = ICON7). En ambdós estudis, s'avalua l'efecte de bevacizumab (BV) en combinació amb carboplatí i paclitaxel en comparació amb un règim de quimioteràpia sola.

- Assaig GOG-0218: Burger R.A., et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian càncer. *N Engl J Med* 2011.
- Assaig BO17707 (ICON7): Perren M.D., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011.

A. Assaigs que han conduït aprovació a EMA

<p>Estudi GOG-0218: Burger R.A., et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2011 i informe EPAR.</p> <p>Burger RA, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or</p>

fallopian tube cancer. Gynecol Oncol 2013 Oct;131 (1): 21-6

Disseny: estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo i de tres braços 1873 pacients.

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer avançat (estadis FIGO IIIB, IIIC i IV) d'ovari epitelial, trompa de Fal·lopi, o peritoneal primari després de cirurgia abdominal de màxim esforç en les 12 setmanes prèvies a l'estudi. ECOG 0-2; sense antecedents vasculars o evidència d'obstrucció intestinal. Funcionament adequat de la medul·la òssia, funcions renal i hepàtica adequades i paràmetres de la coagulació sanguínia correctes.

Inicialment es van excloure pacients en estadi III sense lesions residuals majors de 1 cm, però després d'una modificació del protocol es van admetre.

Estratificació: segons el PS, l'estadi tumoral (FIGO) (estadi III i diàmetre màxim de la lesió residual ≤ 1 cm / estadi III i diàmetre màxim ≥ 1 cm / estadi ÍV) i l'estat citorreductiu.

Criteris d'exclusió: pacients que havien rebut tractament previ amb bevacizumab o tractament sistèmic per al càncer d'ovari (p.ex., quimioteràpia (QT), tractament amb anticossos monoclonals, tractament amb inhibidors de la tirosina quinasa, o tractament hormonal) o radioteràpia (RT) prèvia a l'abdomen o pelvis

Mida de la mostra:

Es va estimar una mida mostral de 1800 pacients per a detectar, amb una potència estadística del 90%, una reducció del 23% en el HR per a la progressió, amb qualsevol dels dos esquemes amb bevacizumab envers l'esquema control. L'anàlisi final es va planificar després de la progressió o mort de 375 pacients del grup control.

Tractaments:

- Braç CPP: Cinc cicles de placebo (començant en el cicle 2) en combinació amb carboplatí (AUC 6) i paclitaxel (175 mg/m²) durant 6 cicles, seguit de placebo només fins a un total de 15 mesos de tractament (22 cicles).
- Braç CPB15: Cinc cicles de BV (**15 mg/kg** cada tres setmanes, començant en el cicle 2) en combinació amb carboplatí (AUC 6) i paclitaxel (175 mg/m²) durant 6 cicles, seguit de placebo sol fins a un total de 15 mesos de tractament (cicles 7-22).
- Braç CPB15 +: Cinc cicles de BV (**15 mg/kg** cada tres setmanes, començant en el cicle 2) en combinació amb carboplatí (AUC 6) i paclitaxel (175 mg/m²) durant 6 cicles seguit de l'ús continuat de BV en monoteràpia (15 mg / kg cada tres setmanes), fins a un total de 22 cicles de tractament.

El tractament es mantenia durant els 22 cicles excepte en cas de progressió, toxicitat o retirada del consentiment del pacient.

Es va permetre l'administració de factors estimulants de colònies pel maneig de la neutropènia febril o neutropènia de grau 4 persistent durant 7 o més dies, i com a posterior profilaxis en els subsegüents cicles.

La dosi de BV es modificava només en pacients amb modificació de pes de més del 10% però es podia retardar o aturar davant la presència d'efectes adversos greus com hipertensió no controlada, proteïnúria, alteracions trombòtiques, sagnat, obstrucció intestinal, etc.

En pacients amb neuropatia perifèrica limitant o hipersensibilitat, paclitaxel es va substituir per docetaxel (75 mg/m²).

Variable principal: Supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per l'investigador segons criteris RECIST o elevació del CA-125.

Inicialment la variable principal era la Supervivència Global (SG). Posteriorment es va canviar per la SLP avaluada per l'investigador. La progressió definida únicament en base a un increment en el CA-125 només es permetia si la pacient ja havia acabat la QT.

Es va realitzar una anàlisi predefinida de les dades censurades per als esdeveniments de progressió per CA-125, així com una revisió independent de la SLP determinada per les exploracions radiològiques.

Variables secundàries: SG, taxa de resposta objectiva, seguretat (NCICTC-versió 3), qualitat de vida a través de l'enquesta Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT—TOI) abans dels cicles 1,7,7,13 i 22 i als 6 mesos de completar l'estudi, fins i tot si els pacients discontinuaven el tractament (excepte per progressió).

Com a objectius de l'estudi, es pretenia l'avaluació de la relació entre els marcadors angiogènics i els resultats clínics, estudiar les signatures genètiques com a factors predictius de SG en pacients amb c.ováric; avaluar si determinades variacions genètiques són predictives del desenvolupament d'hipertensió en les pacients tractades amb bevacizumab.

Període d'estudi: octubre 2005-juny 2009. La base de dades es va tancar al febrer de 2010

Pèrdues:

- Braç CPP (n= 625): van rebre tractament 621. 101 pacients (16,2%) el van completar.
- Braç CPB15 (n= 625): van rebre tractament 624. 110 pacients (17,6%) el van completar.
- Braç CPB15 + (n= 623): van rebre tractament 619. 152 pacients (24,4%) el van completar

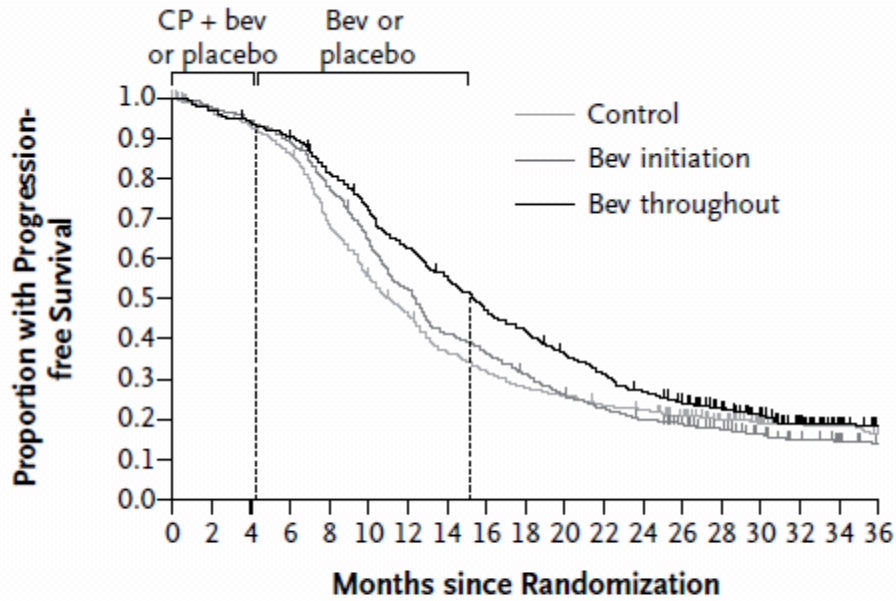
Seguiment: avaluació de la progressió de la malaltia per TC/RMN al inici i després dels cicles 3,6,10,14,18 i 22. Determinació CA-125, examen físic cada cicle del 1-6, cicles alterns del 7 al 22 i cada 3 mesos durant 2 anys posteriorment. Després c/6 mesos durant 3 anys i posteriorment anualment. Qualitat

de vida: abans dels cicles 1,4,7,13 i 22 i 6 mesos després de completar el tractament.

Resultats							
Variable avaluada	CPP (grup control) (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)	HR (IC 95%) enfront al grup control (CPP)		Valor de p enfront al grup control (CPP)	
				CPB15	CPB15+	CPB15	CPB15+
Resultat principal							
-SLP (setembre 2009) (mesos)	10,3	11,2	14,1	0,908 (0,795-1,040)	0,717 (0,625-0,824)	p=0,16	p <0,001
-SLP (febrer 2011) (mesos)	10,6 (9,8-11,4)	11,6 (10,9-12,5)	14,7 (13,6-15,7)	0,901 (0,789-1,029)	0,705 (0,614-0,810)	p=0,0626	p <0,0001
SLP (anàlisi final, maig 2012)* amb censura dels pacients amb CA125 elevat	12		18		0.645 (0.551-0.756),		
				RAR (IC95%) vs CPP		NNT (IC95%) vs CPP	
-Pacients amb esdeveniment (progressió o mort) (setembre 2009)	375 (60%)	356 (56,9%)	317 (50,9%)	3,0% (-2,4% a 8,5%)	9,1% (3,6% a 14,6%)		11 (7 a 28)
-Pacients amb esdeveniment (progressió o mort) (febrer 2011)	440 (70,4%)	435 (69,6%)	377 (60,5%)	0,8% (-4,3% a 5,9%)	9,9% (4,6% a 15,1%)		11 (7 a 22)
Avaluació independent:							
Pacients amb esdeveniment (progressió o mort) SLP (mesos) (tall setembre 2009)	203 13.1	206 13.2	149 19.1	0.927 (0.762-1.127)	0.623 (0.503-0.772)	P=0.2220	P<0.0001
Resultats secundaris							
-Supervivència global (mesos)	39,4 (34,0-45,5)	38,8 (32,6-NE)	39,8 (35,1-NE)	1,06 (0,85-1,32)	0,91 (0,72-1,13)	p=0,2966	p=0,1934
-Supervivència global (mesos) (febrer 2011)	39,4 (35,3-43,3)	37,9 (32,9-42,1)	43,4 (38,2-49,1)	1,13 (0,94-1,35)	0,91 (0,75-1,10)	p=0,0992	p=0,1590
-Supervivència global (anàlisi final, maig 2012)*	40,6	39,8	43,8	1.07 (0.91,1.25)	0,879 (0.745-1.038)	p=0.2197	P=0.0641
				RAR (IC95%) vs CPP		NNT (IC95%) vs CPP	
-Pacients amb resposta objectiva	n = 396 251 (63,4%)	n = 393 260 (66,2%)	n= 403 266 (66,0%)	2,8% (-3,9% a 9,4%)	2,6% (-4,0% a 9,2%)		

* Dades actualitzades a maig de 2012 segons actualització EMA, després de 878 morts (46.9% de la població ITT).

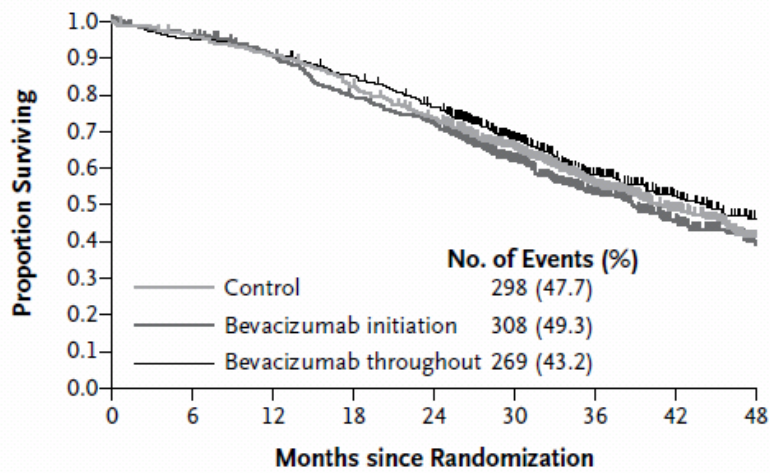
B Analysis as of August 26, 2011



No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Control	625	535	283	169	133	78	49			
Bev initiation	625	552	319	190	121	67	40			
Bev throughout	623	559	386	256	162	97	56			

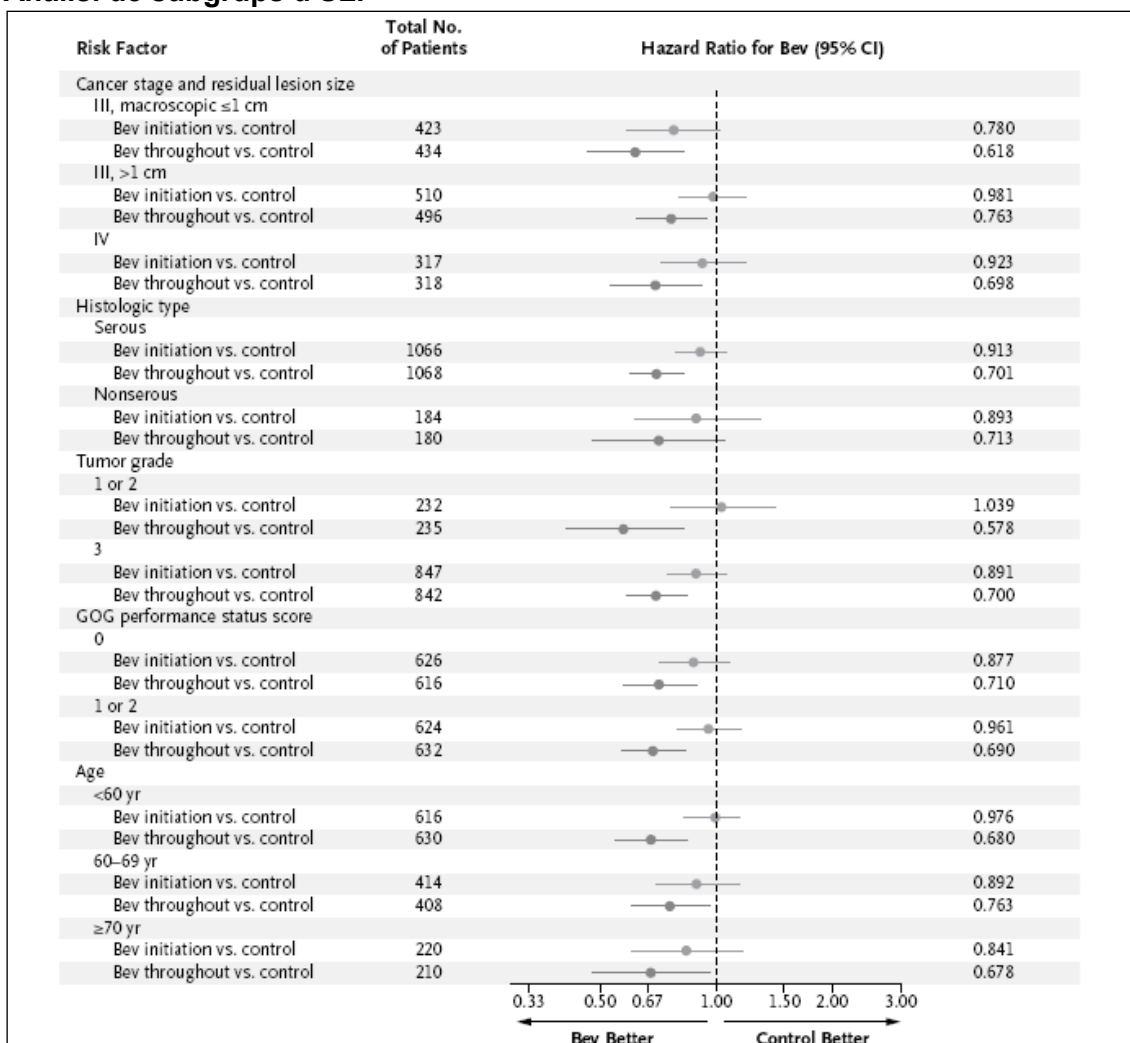
B Analysis as of August 26, 2011



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Control	625	595	558	506	446	322	200	116	56
Bevacizumab initiation	625	598	557	486	440	304	191	108	54
Bevacizumab throughout	623	587	561	519	463	321	201	114	62

Anàlisi de subgrups d'SLP



Validesa interna:

L'estudi GOG-0218 es considera metodològicament ben dissenyat, de superioritat, amb assignació aleatòria, controlat amb placebo i amb doble cec.

Ambdós grups d'estudi estaven ben balancejats pel que fa a variables demogràfiques i tumorals. Més del 80% eren de raça blanca i tenien adenocarcinomes. Majoritàriament eren tumors d'histologia serosa (85%) i de grau 3 (73%). La cohort es considerava que tenia un mal pronòstic: 40% estadi III (74%) amb lesions de >1 cm i 26% estadi IV.

El 93% de les pacients presentaven ECOG 0 o 1.

La variable principal d'eficàcia es va modificar durant l'assaig de SG a SLP. Aquest canvi, malgrat suposa una limitació de l'estudi, es va realitzar perquè es va considerar inviable mantenir el cec després de la progressió de la malaltia.

Malgrat la SG és la variable d'eficàcia d'elecció, en el càncer d'ovari, en ser la més objectiva i menys influenciada pel biaix. No obstant, l'elevat nombre de línies posteriors i la llarga supervivència de les pacients amb càncer d'ovari pot dificultar la detecció de diferències en aquesta variable, malgrat l'estudi tingui prou potència, una mida mostral adequada i un seguiment prou llarg.

En aquest sentit, un increment destacat en l'SLP és considerat, segons els experts en càncer d'ovari segons el Consens de la Society of Gynecologic Oncology, un objectiu subrogat vàlid de l'SG, si va associat a una millora en la qualitat de vida de les pacients i/o a un benefici clínicament rellevant. Aquest consens és majoritari pel que fa a la quimioteràpia degut a que les dades que avalen l'ús de l'SLP com a subrogat d'SG provenen d'estudis amb quimioteràpia tradicional. Tanmateix, existeix major incertesa en la valoració de la variable d'eficàcia òptima amb els fàrmacs biològics.

Aquesta variable en l'estudi GOG-0218 va ser avaluada per l'investigador principal i, separatament, per una revisió independent cega d'estudis radiològics i d'altra informació clínicament rellevant duta a terme per radiòlegs i oncòlegs, fet que disminueix la possibilitat de biaix en les dades obtingudes. Per a la revisió independent, els pacients havien d'haver estat en l'estudi durant almenys 9 setmanes, i disposar de les proves d'imatge a l'inici i les posteriors, segons establert al protocol.

La mida mostral es va estimar per tal de detectar una reducció del 23% en el HR per a la progressió. L'assaig va assolir la variable principal de millora estadísticament significativa en la SLP només en el braç de CPB15+ (HR 0.717). Es disposa de les dades de dues anàlisis, la primària, després de 17,4 mesos de seguiment, realitzada el 29 de setembre de 2009 (moment en què 375 pacients (60%) en el grup control havien mort o presentaven progressió de la malaltia), i un de posterior, de febrer de 2011, en què el nombre de pacients amb esdeveniment ascendia ja a 440 (70,4%) en el grup control.

Els pacients que van rebre BV a una dosi de 15 mg/kg cada tres setmanes en combinació amb quimioteràpia i que van continuar rebent BV en monoteràpia (CPB15 +) van tenir una millora clínica i estadísticament significativa de la SLP en comparació amb els pacients tractats només amb quimioteràpia (carboplatí i placlitaxel).

A petició de les agències reguladores es van censurar les pacients amb nivells elevats de CA-125. En l'anàlisi de la SLP amb censura d'aquestes pacients, la SLP va ser de 12 mesos per al grup control i de 18 mesos en el de BV continuat (HR 0.645; IC95 0.551-0.756).

L'anàlisi segons l'avaluació independent tampoc té en compte els nivells de CA-125.

Es disposa de les dades de l'anàlisi de la SLP en els diferents subgrups de pacients (segons l'estadi del tumor i la mida residual, segons la histologia, segons el grau del tumor, segons el ECOG i segons la edat). En pràcticament tots els casos hi ha diferències estadísticament significatives entre el grup CPB15 + i el control, mentre que no n'hi ha entre el grup CPB15 i el control.

A l'estudi GOG-218 es va permetre el creuament dels pacients del grup control al grup de bevacizumab en acabar l'estudi.

Les dades finals de SG de l'estudi GOG-0218, després de 878 morts (46,9% de la població ITT). Malgrat la diferència de la SG entre els grups de tractament no va ser estadísticament significativa, la mediana de SG va ser de 43,8 mesos en el grup CPB15 +, en comparació amb 40,6 mesos al grup control amb un HR de 0,879 (IC del 95%: 0,745-1,038, p = 0,0641).

Només el 19% de les pacients (16% grup control, 17% CPB15 i 24% CPB15+) van completar el tractament. El 15% mantenia el tractament en el moment del tancament de la base de dades de l'estudi. El 66% dels pacients van abandonar prematurament el tractament majoritàriament per progressió (48%, 42% i 26% grup control, CPB15 i CPB15+).

Validesa externa:

Les característiques demogràfiques de les pacients tractades poden ser similars a les candidates a ser tractades en la pràctica clínica habitual. Cal tenir en compte però que només el 7% de les pacients incloses tenien un ECOG de 2.

El comparador emprat a l'estudi es considera adequat, ja que carboplatí més paclitaxel cada 3 setmanes (6 cicles) és l'esquema més habitual per al tractament del càncer d'ovari avançat en primera línia.

La posologia de bevacizumab del braç CPB15+ d'aquest estudi és la que es contempla en la indicació aprovada per l'EMA. Val a dir però que difereix de la dosi emprada en l'altre estudi considerat pivotal (ICON7), així com de les dosis aprovades per a altres indicacions del fàrmac.

D'altra banda, mentre la posologia emprada en l'estudi pivotal consisteix en 5 cicles dels tres fàrmacs (cicles 2-6) i 16 cicles més de bevacizumab en monoteràpia (cicles 7-22), la fitxa tècnica contempla l'administració de BV des del primer cicle de tractament en combinació i posteriorment en monoteràpia fins a 15 mesos en total. Bevacizumab s'iniciava a partir del segon cicle, per tal d'assegurar que l'efecte angiogènec d'aquest no interferís en la curació de ferides després de la cirurgia.

L'elecció de la dosi major en l'aprovació per part de la EMA es justifica en base al seu millor perfil de seguretat observat en els respectius estudis pivotals (veure apartat corresponent).

Aquest estudi mostra un augment aproximadament de 4 mesos en la variable principal (SLP), en el grup CPB15+ respecte al control (HR 0.705).

En l'anàlisi actualitzat de les dades de SG aportat a l'EMA, no es constaten diferències estadísticament significatives en la SG ni en la taxa de resposta objectiva en cap dels dos

grups respecte al control. Cal tenir en compte que la falta de control dels tractaments posteriors, incloent el creuament a bevacizumab o altres agents antiangiogènics pot haver estat limitant per a la detecció de diferències.

Segons dades actualitzades de les línies posteriors de tractament, la majoria de pacients (60,5% CPB15+ i 67.7% CPP) van rebre QT com a 2a o 3a línia. El 20.2% dels pacients de CPP van rebre BV comercial i el 12.2% dels pacients de CPB15+ van mantenir el BV després de la progressió de la malaltia.

El paper de l'elevació del CA-125 com a únic marcador en la determinació de la progressió i com a criteri d'inici de tractament és controvertit. Hi ha evidència de que iniciar el tractament en base només a l'elevació del marcador no es tradueix en benefici en SG. L'anàlisi de sensibilitat predefinit a l'estudi GOG en el qual la progressió basada en elevació del CA-125 es comptava com a esdeveniment, suposa un enfocament més conservador de l'efecte real de bevacizumab. En alguns casos però pot haver subestimat l'efecte de BV ja que l'elevació pot ser que no precedís a la progressió real de la malaltia.

El percentatge de pèrdues va ser molt elevat, essent la progressió de la malaltia la causa més freqüent de suspensió del tractament. La suspensió deguda a efectes adversos va ser superior en els grups CPB15 (15%) i CPB15 + (17%) que en el grup control (12%). Aquesta diferència que s'observa podria estar sobreestimada, ja que en el grup control hi va haver més pacients que van deixar el tractament per progressió de la malaltia, per la qual cosa es van deixar de comunicar els seus efectes adversos.

Respecte a la qualitat de vida, el percentatge de pacients que va completar els qüestionaris va ser del 93,2% i 74,1% de les pacients vives abans dels cicles 1 i 6 mesos després del final del tractament, respectivament. No es van observar diferències significatives entre els tres grups de tractament, excepte durant la fase de quimioteràpia (administració de BV amb carboplatí i paclitaxel), en què es van trobar puntuacions estadísticament menors en els grups CPB15 i CPB15 + respecte al grup control. Així doncs, abans del cicle 4, en el grup CPB15 es va observar una reducció de 2,7 punts ($p < 0,001$) respecte al grup control, mentre que en el grup CPB15 + la reducció respecte al grup control va ser de 3,0 punts ($p < 0,001$). Aquestes diferències no es van produir en cap de les anàlisis realitzades després de finalitzar la quimioteràpia.

Estudi BO17707 (ICON7)

Perren M.D., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011.

Disseny: fase III, obert, multicèntric, aleatoritzat (1:1), controlat i de dos braços

Pacients: 1528 pacients.

Criteris d'inclusió: Pacients majors de 18 anys amb diagnòstic histològic confirmat de càncer d'ovari epitelial, carcinoma peritoneal primari o càncer de trompa de Fal·lopi amb estadi inicial d'alt risc (estadis I o IIA de grau 3 o carcinoma de cèl·lules clares) o estadi avançat: estadis IIB-IV de qualsevol grau. Pacients que haguessin estat sotmeses a cirurgia inicial dins de les 6 setmanes prèvies, exceptuant les pacients amb malaltia d'estadi IV per a les quals la cirurgia citoreductora inicial no era apropiada. ECOG PS 0-2; adequat funcionament de la medul·la òssia, funcions renal i hepàtica i paràmetres de la coagulació sanguínia correctes.

Estratificació: segons el Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg), l'estadi tumoral FIGO i la seva malaltia

residual en:

- Estadi FIGO I-III i ≤ 1 cm de malaltia residual
- Estadi FIGO I-III i > 1 cm de malaltia residual
- Estadi III (inoperable) o IV

També es va tenir en compte l'interval planificat entre la cirurgia i l'inici de la QT (≤ 4 setmanes o > 4 setmanes).

Criteris d'exclusió: tractament previ amb bevacizumab o tractament sistèmic per al càncer d'ovari (p.ex., quimioteràpia, tractament amb anticossos monoclonals, tractament amb inhibidors de la tirosina kinasa, o tractament hormonal) o radioteràpia prèvia a l'abdomen o pelvis. Altres tumors malignes dins dels 5 anys previs a l'aleatorització (excepte carcinoma de coll d'úter i/o basocel·lular tractats adequadament); hipertensió no controlada; antecedents o evidència de malalties del sistema nerviós central, o de trastorns trombotics o hemorràgics; Pacients amb ferides greus que no sanen, úlceres o fractures òssies.; Pacients amb malaltia cardiovascular clínicament significativa; Ús actual o recent (dins dels 10 dies previs a la primera dosi de l'estudi) d'àcid acetilsalicílic (superior a 325 mg/dia) i/o anticoagulants o agents trombolítics a dosis plenes (orals o parenterals).

Càlcul mida mostra:

En base a una estimació de SLP de 18 mesos i una SG mediana de 43 mesos per a la QT estàndard, es va dissenyar l'estudi per a detectar un increment del 28% en la SLP fins als 23 mesos (HR 0.78) i un increment del 23% en la SG, fins als 53 mesos (HR 0.81) per al grup de bevacizumab. L'estudi tenia una potència del 80% per la SG i del 90% per la SLP, per a la qual es requerien 684 esdeveniments de SLP (mort o progressió) i 715 morts per avaluar la SG. Les agències reguladores van demanar un primer anàlisi de SG després de com a mínim 365 morts.

Tractaments:

Braç CP (n=764): carboplatí (AUC 5 o 6) i paclitaxel (175 mg/m²): cicles 1-6 cada 3 setmanes

Braç CPB 7,5 + (n = 764):

- Carboplatí (AUC 5 o 6) i paclitaxel (175 mg/m²): cicles 1-6 cada 3 setmanes
- Bevacizumab (**7,5 mg/kg**) cada 3 setmanes
Cicles 2-18: si el tractament es va iniciar dins de les 4 setmanes posteriors a la cirurgia.
Cicles 1-18: si el tractament es va iniciar després de més de 4 setmanes des de la cirurgia.

Es va mantenir el tractament fins progressió de la malaltia, finalització dels cicles o toxicitat inacceptable.

Les pacients a les que es suspenia el tractament amb paclitaxel podien continuar sent tractades amb carboplatí (amb o sense bevacizumab, d'acord amb l'aleatorització). Si es suspenia el tractament amb carboplatí, les pacients podien continuar rebent paclitaxel i el cisplatí podia substituir el carboplatí. El paclitaxel no podia ser substituït per docetaxel.

Variable principal: SLP mesurada segons criteris RECIST.

Variables secundàries: SG, taxa de resposta objectiva, durada de resposta (DR), interval biològic lliure de progressió (calculat des de la data de l'aleatorització fins a la data de la primera progressió (ja sigui basada en el CA-125 o en els criteris RECIST); qualitat de vida (EORTC QLQ C-30 i EORTC QLQ OV28); seguretat (NCI CTAE); cost efectivitat.

La progressió de la malaltia es va avaluar segons indicadors clínics, radiològics o simptomàtics de progressió. L'interval biològic lliure de progressió es va calcular des de l'aleatorització fins a la data de la primera progressió del CA125

Període d'estudi: desembre 2006-febrer 2009

Pèrdues:

- Braç CP (n=764): van rebre tractament 753 pacients i 696 (91%) el van completar.
- Braç CPB 7,5+ (n=764): van rebre tractament 756 pacients. 719 (94%) van completar els 6 primers cicles i 470 (62%) els 18 cicles.

Tipus d'anàlisi: ITT

Variable avaluada	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)	Diferències	
			HR (95% CI)	p
Resultat principal (segons article)				
SLP (febrer 2010) (mesos)	17,3	19,0	0,81(0,70-0,94)	0,004
SLP (febrer 2010) (mesos)*	20,3	21,8		
SLP (novembre 2010) (mesos)	17,4	19,8	0,87 (0,77-0,99)	0,04
SLP (novembre 2010) (mesos)*	22,4	24,1		
SLP (anàlisi final) (mesos)	17,5	19,9	0.81	0.0041
- En el subgrup de pacients amb alt risc de progressió				

SLP (febrer 2010) (mesos)	10,5	15,9	0,68	<0,001
SLP (febrer 2010) (mesos)*	13,1	16,5	(0,55-0,85)	
SLP (novembre 2010) (mesos)	10,5	16,0	0,73	0,002
SLP (novembre 2010) (mesos)*	14,5	18,1	(0,60-0,93)	
Resultats SLP segons consten a informe EMA				
SLP (febrer 2010)	16	18,3	0,75 (0,65-0,86)	<0.0001
SLP (novembre 2010)	16,9 (14,9-18,2)	19,3 (18,7-20,6)	0,86 (0,75-0,98)	0,0185
Resultats secundaris				
SG (febrer 2010) (mesos)	No assolida	No assolida	0,81 (0,63-1,04)	0,098
SG (novembre 2010) (mesos)	No assolida	No assolida	0,85 (0,69-1,04)	0,11
SG (anàlisi final, 49 mesos de seguiment)	(352 morts) 58 mesos	(362 morts) 58 mesos		
SG (anàlisi final, 49 mesos de seguiment)*	44,6	45,5		p=0,85
En el subgrup de pacients amb alt risc de progressió				
SG (novembre 2010) (mesos)	28,8	36,6	0,64 (0,48-0,85)	0,002
SG (anàlisi final) *	(174 morts) 34,5	(158 morts) 39,3		log-rank p= 0,03
Pacients amb resposta objectiva			RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
	118 (47,8%)	168 (67,2%)	19,4% (10,9%-27,9%) P<0,001	6 (4 a 10)
Durada de la resposta¹ (mesos)			HR (95% CI)	p
	10,6	12,4	1,02 (0,79-1,39)	0,9043
HR per a la SLP biològica respecte el tractament estàndard			HR 0.83 (0.72-0.96) p=0.009	
Qualitat de vida**:			18 setmanes: 15.7/12.7	
Canvis en la mediana de valoració global inici/final per a CP/ CPB 7.5			54 setmanes: 16.8/14.3	
			76 setmanes: 16/16	

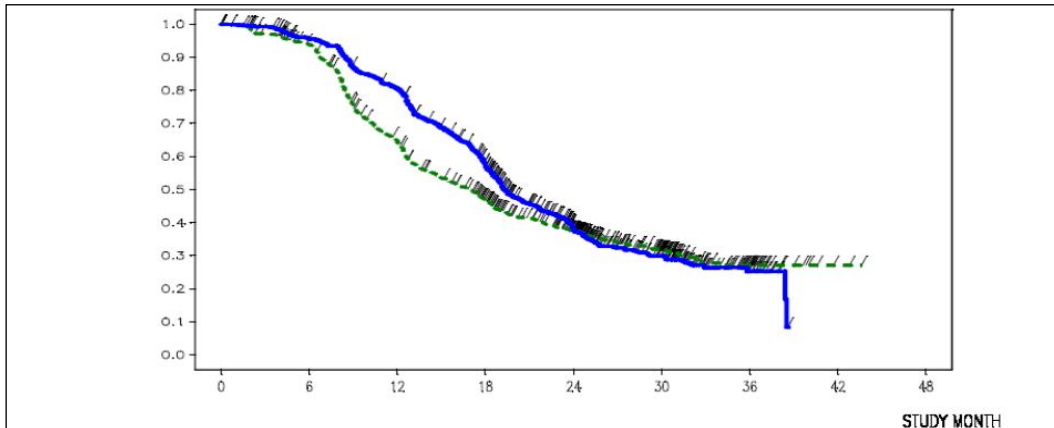
* Estimada segons "Restricted mean difference": diferència en les àrees sota la totalitat de les corbes de SLP i SG. S'utilitza donada la no proporcionalitat de les dades.

L'estimació és als 36 mesos en les anàlisis primàries, i als 42 mesos en les anàlisis de novembre.

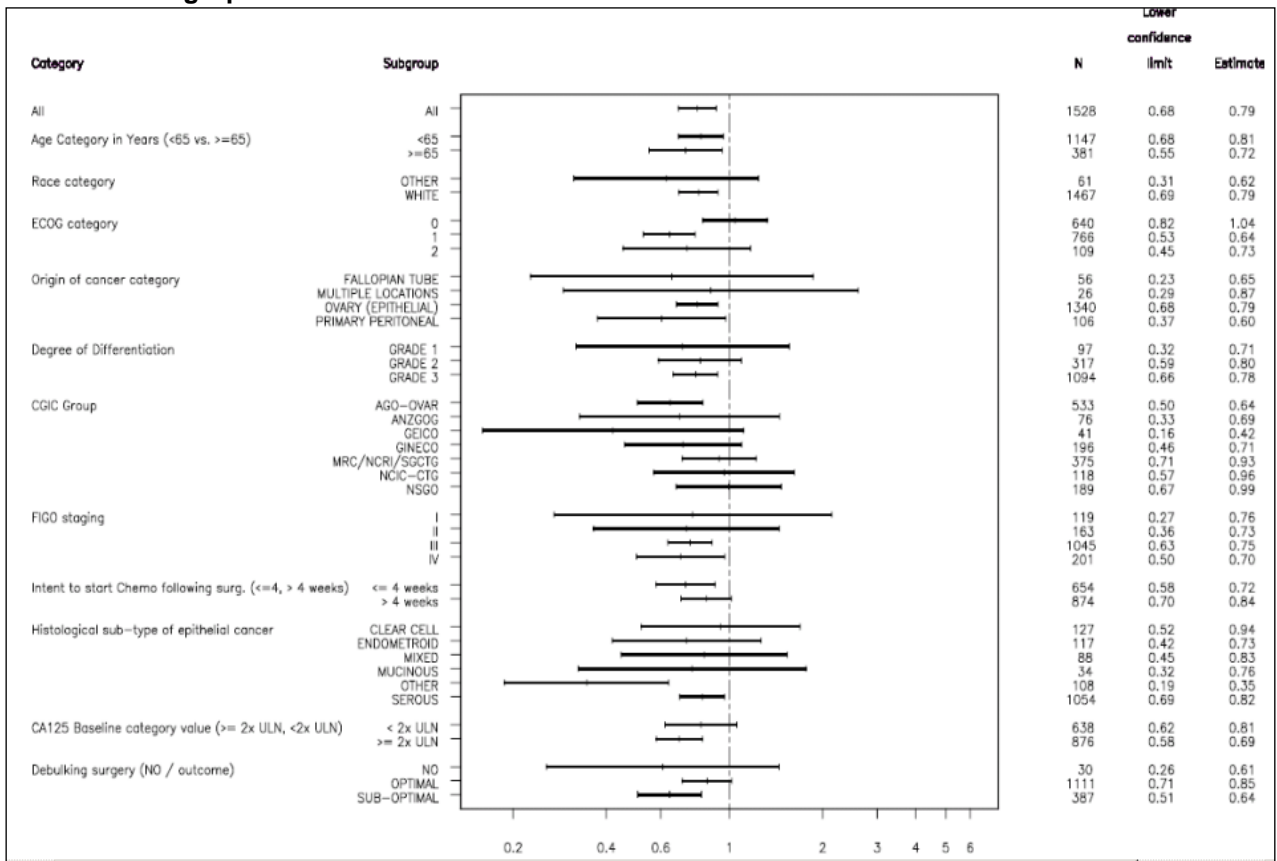
¹ Durada de la resposta: temps mitjà transcorregut entre la primera documentació de resposta (parcial o completa) segons criteris RECIST i que es produeixi progressió de la malaltia o mort.

** Es consideren diferències significatives en Qualitat de Vida si eren majors de 10 punts

Corbes de SLP per al braç CP (verd) i CPB7, 5 + (blau), corresponents a l'anàlisi de novembre de 2010.



Anàlisi de subgrups



Validesa interna:

Estudi de superioritat, amb assignació aleatòria. Es tracta però d'un estudi obert.

Les característiques demogràfiques dels dos grups estaven ben equilibrades, així com les

característiques de la malaltia de base. La majoria de pacients tenien malaltia d'estadi IIIC (57%) o estadi IV (14%).

El 94% de les pacients presentaven ECOG 0 o 1.

La dosi de carboplatí es va calcular per a un AUC objectiu de 5 o 6, desconeixent les pacients que van rebre una dosi o altra.

La variable principal d'eficàcia de l'estudi era la SLP i no la SG. Aquest estudi mostra un increment d'uns 2 mesos aproximadament (HR 0.87) en la variable principal del grup CPB7,5 + respecte el control, augment que s'amplia a uns 5,5 mesos en el subgrup de pacients amb alt risc de progressió (HR 0.73).

D'altra banda, en l'anàlisi de les dades, es van considerar pacients amb alt risc de progressió aquelles pacients amb càncer d'estadi IV o d'estadi III amb > 1,0 cm de malaltia residual després de cirurgia citorreductora. Aquestes suposaven un 30% de les pacients de l'estudi, 234 pacients en el grup control i 231 en el grup de bevacizumab. En l'anàlisi del 2010 sí que es va poder calcular la SG per al subgrup de pacients (n = 465) amb alt risc de progressió. Els resultats de la SLP i SG en aquest subgrup de pacients indica una magnitud de l'efecte major en aquest subgrup (5.5 mesos més en la SLP, HR 0.73; 7.8 mesos més en SG : HR 0.64).

Més del 90% de les dones d'ambdós grups van rebre 6 cicles de quimioteràpia. El 62% de les pacients va rebre bevacizumab fins al cicle 18 i un 42% de les pacients va rebre totes les infusions.

L'efecte de BV va variar amb el temps, essent màxim als 12 mesos, amb un increment en la SLP en aquell moment de 15,1% (10,7-19,5%) en comparació amb el tractament estàndard. Posteriorment, la diferència en la SLP d'ambdós grups disminuïa considerablement als 24 mesos.

Les pèrdues observades en l'estudi van ser molt escasses en el grup control (9%), mentre que van augmentar considerablement amb l'administració de bevacizumab (38% de pèrdues en el braç de tractament), sent elevat el nombre d'abandonaments per efectes adversos.

Validesa externa:

El comparador es considera adequat, ja que carboplatí més paclitaxel cada 3 setmanes és l'esquema més habitual per al tractament del càncer d'ovari avançat en primera línia.

Les característiques demogràfiques de les pacients tractades poden ser similars a les de les candidates a ser tractades en el nostre entorn (excepte les pacients d'estadis I-II).

Només el 6% de les pacients incloses tenien ECOG 2.

La posologia de bevacizumab d'aquest estudi (7,5 mg/kg cada 3 setmanes, conjuntament amb carboplatí i paclitaxel, durant 12 mesos), no és la que ha aprovat l'EMA (15 mg/kg c/3 setmanes durant un màxim de 15 mesos). La decisió es justifica en base al perfil de seguretat observat amb ambdues dosis (veure apartat corresponent). Tanmateix, difereix a les dosis aprovades de bevacizumab per a altres indicacions.

Cal tenir en compte que la variable principal de l'estudi és una variable subrogada d'eficàcia. En el disseny de l'estudi es pretenia demostrar un increment aproximadament de 5 mesos (de 18 a 23 mesos) en la SLP, amb una HR estimada de 0.78 i de 10 mesos (de 43 a 53 mesos) en SG per al global de pacients. Els resultats de l'estudi indiquen que malgrat es van assolir diferències estadísticament significatives en la SLP, la magnitud d'aquestes era inferior a l'esperada inicialment (HR 0.86).

Sobre la SG, en cap dels dos talls per analitzar les dades de l'estudi no es va poder calcular en la població global, perquè el nombre de morts no arribava als 715 requerits segons el protocol. En canvi, si que es va poder determinar per al subgrup de pacients amb alt risc de progressió, suposant un augment de la SG de 7,8 mesos en el grup de bevacizumab respecte al grup control (HR 0.64). No obstant això, es tracta d'una anàlisi *post-hoc*.

A l'anàlisi final de supervivència, amb una mediana de seguiment de 49 mesos, no es van observar diferències significatives en SG. No obstant, tenint en compte només el grup d'alt risc de progressió i amb l'anàlisi restringida, es va observar una diferència significativa de 4,8 mesos (34,5-39,3 mesos) a favor del grup amb bevacizumab. Aquestes dades només han estat presentades a congrés i no han estat publicades en revista amb revisió per parells (Oza et al, 2013).

En aquest estudi no estava permès el creuament a BV en base a progressió de la malaltia. Després de la progressió, però, es desconeixen xifres exactes dels pacients poden haver rebut altres tractaments antiangiogènics (s'estimen en 3%).

No s'observen diferències estadísticament significatives en la durada de la resposta, però sí en la taxa de resposta, sent superior en el grup de tractament amb bevacizumab.

En una anàlisi exploratòria per regressió múltiple de Cox es van determinar com a factors pronòstics de SLP l'ECOG, el grau de diferenciació tumoral, la classificació FIGO, el resultat de la cirurgia, l'origen del càncer, el subtipus histològic i el nivell basal elevat de CA-125.

Les dades de biomarcadors de l'estudi ICON7 van mostrar que els nivells de biomarcadors no tenien cap valor pronòstic ni predictiu dels beneficis del tractament amb bevacizumab en SLP.

Segons l'EPAR, per les pacients amb carcinoma epitelial ovàric d'estadi inicial d'alt risc, el balanç benefici-risc de bevacizumab és desfavorable. Per això, la indicació aprovada queda

restringida a les pacients amb càncer d'ovari avançat (FIGO IIIb, IIIC i IV).

Les dades de qualitat de vida van ser disponibles a l'inici de l'estudi per al 90% de les pacients en ambdós grups. A la setmana 54, 502 (66%) dones en el grup de bevacizumab i 388 (51%) dones en el grup de quimioteràpia estàndard van proporcionar dades de qualitat de vida. En general, la puntuació mitjana global de la qualitat de vida millorava durant la quimioteràpia en 7,2 punts (desviació estàndard, (DE) 24,4) quan es van analitzar els resultats de totes les dones amb dades basals i a la setmana 18. La puntuació global mitjana de la qualitat de vida a les 54 setmanes va ser major per al grup de quimioteràpia estàndard que al grup de bevacizumab (76,1 [DE 18,2] davant 69,7 [19,1] punts, suposant una diferència de 6,4 punts (3,7 -9,0 p <0,0001) favorable a la quimioteràpia convencional.

Rellevància clínica dels resultats

- Cal tenir en compte que els criteris d'inclusió, les característiques de les pacients, la dosi de bevacizumab, la durada del tractament, les definicions de progressió, d'alt risc de progressió i de citoreducció eren diferents en els estudis GOG-0218 i ICON7.
 - L'estudi GOG-0218 va incloure pacients amb càncer ovàric estadi III i malaltia residual ≤ 1 cm), i l'estudi ICON 7 pacients amb estadi FIGO I, IIA, i IIB).
 - Tanmateix, la dosi de bevacizumab és diferent en ambdós estudis (7,5 mg/kg al ICON7 vs 15 mg/kg al GOG-0218).
 - La durada del període de manteniment també va ser diferent (12 cicles vs 16 cicles), fet que pot haver incidit tant en l'eficàcia com en el perfil de seguretat del fàrmac.
- L'augment de la SLP observat en l'estudi ICON7 per al subgrup de pacients amb alt risc de progressió és similar a l'observat en l'estudi GOG-0218, al voltant de 4 mesos.
- Les dades de supervivència global obtingudes de l'estudi ICON7 fins ara són immadures. Es disposa de dades per al subgrup de pacients amb alt risc de progressió (assaig ICON7), que mostren un augment de 7,8 mesos per a aquesta variable en el grup tractat amb bevacizumab. Pel que fa al GOG-0218 el tractament amb CPB15+ ha demostrat assolir una major SG (3,2 mesos de diferència) malgrat les diferències no són estadísticament significatives.
- En ambdós estudis GOG-0218 i ICON7 es contemplava l'anàlisi de biomarcadors.

5.2- Avaluació de fonts secundàries

Agències avaluadores

NICE (maig 2013):

No recomana l'ús de bevacizumab en combinació amb paclitaxel i carboplatí per al tractament de primera línia del càncer d'ovari en no considerar-lo cost efectiu.

El NICE argumenta les incerteses en les dades d'SLP i SG de l'estudi GOG-0218 (en el moment de l'avaluació encara no estaven disponibles les dades finals d'SG).

Tanmateix, fa palesa la dificultat de comparació dels dos estudis donades les diferències de disseny. Pel que fa a l'anàlisi de subgrups incideix en l'escàs benefici observat en les pacients amb estadi III amb citoreducció òptima (SLP diferència d'1.6 mesos favorable a bevacizumab) en comparació amb les pacients sense citoreducció òptima. També manifesta la incertesa respecte la durada del tractament tenint en compte l'evolució de la malaltia. Per últim, addueix criteris de cost-efectivitat desfavorables per a l'aprovació de l'ús en el NHS (veure apartat corresponent). No es van considerar els criteris d'End of life treatment.

Scottish Medicines Consortium (octubre 2012):

No recomana l'ús de bevacizumab en combinació amb paclitaxel i carboplatí per al tractament de primera línia del càncer d'ovari en no considerar-lo cost efectiu.

Guies de pràctica clínica

NCCN guidelines (v.1.2014) Epithelial ovarian cancer, Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer

Hi ha desacord entre el grup d'experts respecte a la recomanació d'ús de bevacizumab, ni combinat amb carboplatí i paclitaxel ni com a teràpia de manteniment. Una gran part dels experts consideren que no s'ha d'afegir bevacizumab a la quimioteràpia de primera línia en base a l'absència de diferències significatives en supervivència i en qualitat de vida. No obstant això, l'inclou com a Categoria 3 i proposa la participació en els assajos clínics en marxa que investiguen el rol dels agents antiangiogènics en el càncer d'ovari.

6- Avaluació de la seguretat.

6.1-Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els assaigs clínics amb bevacizumab les reaccions adverses observades globalment amb més freqüència van ser hipertensió, fatiga o astènia, diarrea i dolor abdominal. Les reaccions adverses més greus que s'han associat a bevacizumab són: perforacions gastrointestinals, hemorràgia (incloent hemorràgia pulmonar / hemoptisi, més freqüent en pacients amb càncer de pulmó no microcític) i tromboembolisme arterial.

Les anàlisis de les dades de seguretat clínica suggereixen que la incidència d'hipertensió i proteïnúria probablement sigui dosi-depenent.

Reaccions adverses molt freqüents i freqüents		
Classificació	Molt freqüent	Freqüent
Infeccions e infestacions		Sèpsies Abscessos Infecció
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	Neutropènia febril Leucopènia Trombocitopènia Neutropènia	Anèmia
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Anorèxia	Deshidratació

Trastorns del sistema nerviós	Neuropatia sensorial perifèrica Disgeusia Cefalea Disàrtria	Accident cerebrovascular Síncope Somnolència
Trastorns cardíacs		Insuficiència cardíaca congestiva Taquicàrdia supraventricular
Trastorns vasculars	Hipertensió	Tromboembolisme arterial Trombosis venosa profunda Hemorràgia
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	Dispnea Epistaxis Rinitis	Embòlia pulmonar Hipòxia
Trastorns gastrointestinals	Diarrea Nàusees Vòmits Estrenyiment Estomatitis Hemorràgia rectal	Perforació intestinal Obstrucció intestinal Dolor abdominal
Trastorns endocrins		Insuficiència ovàrica
Trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu	Artràlgia	Debilitat muscular Miàlgia
Trastorns renals i urinaris	Proteinúria	Infecció del Tracto Urinari
Trastorns generals i alteracions en el punt d'administració	Astènia Fatiga Pirèxia Dolor Inflamació de la mucosa	Letargia

6.2- Seguretat: assaigs clínics comparatius

GOG0218 i ICON7

- La proporció de pacients amb qualsevol EA va ser similar en els tres grups de tractament de GOG-0218, però en l'estudi BO17707 va ser major al braç CPB7.5+ que en el grup CP.
- En ambdós estudis es van observar més efectes adversos de graus 3-5 en el grup de bevacizumab que en el grup control, essent les diferències estadísticament significatives.
- Els esdeveniments adversos més comuns en ambdós estudis van ser trastorns gastrointestinals (dolor abdominal, restrenyiment, diarrea, nàusees, vòmits), trastorns del sistema nerviós (mal de cap, neuropatia sensorial perifèrica), trastorns generals i reaccions en el lloc d'administració (fatiga), a nivell de la pell i del teixit subcutani (alopècia), trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu (miàlgia).
- El tractament amb bevacizumab sembla relacionat amb un increment en el sagnat (sobretot sagnat mucocutani), en la hipertensió de grau 2 o superior, en els esdeveniments tromboembòlics de grau 3 o superior, en les complicacions de ferides i en les perforacions gastrointestinals, ja que es van observar diferències estadísticament significatives en aquests efectes adversos respecte al grup control.
- El percentatge global d'EA de grau 3-5 va ser major en l'estudi en l'ICON7 (65,9%) que en el GOG-0218 (55,4%). També s'observen diferències entre els estudis en EA com el sagnat i les complicacions de ferides.
- Malgrat això, la proporció de pacients amb EA d'especial interès en l'estudi GOG-0218 del braç CPB15 + va ser major que en el braç CPB7.5 + del BO17707 (97,2% davant 74,0%). Les diferències s'expliquen principalment per la neutropènia (95,4% davant de 28,3%) i també a les diferències en la recollida dels paràmetres de

laboratori i per tant la notificació d'esdeveniments adversos entre els estudis. També hi va haver petites diferències entre els estudis en la proporció de pacients en els grups de bevacizumab amb hipertensió.

- A l'estudi GOG0218, les taxes de perforació gastrointestinal i fístules en ambdós grups de BVZ va ser gairebé el doble que el grup control, però la incidència va ser inferior al 3%, consistent amb les taxes observades en tumors no ginecològics.
- La majoria dels pacients en l'estudi GOG-0218 van informar d'EA de grau 4 (60,9% - 66,0%) en tots els grups de tractament, mentre que la majoria dels pacients en l'estudi BO17707 van informar d'EA de grau 3 (45,2-54,6%) entre els grups de tractament. El nombre de pacients que van experimentar un EA amb resultat de mort va ser de 27 pacients en GOG-0218 i 11 pacients en l'estudi BO17707.
- La suspensió del tractament va ser molt superior en el grup de bevacizumab que en el grup control en ambdós estudis (ICON7:15% vs 3% i GOG0218 CPB15 (15%), CPB15+ (17%) i grup control (12%))
- En ambdós casos el laboratori va aportar dades d'estudis exploratoris dels patrons de recaiguda i del temps transcorregut entre la discontinuació del tractament per efectes adversos (EA) i la progressió de la malaltia. En els respectius braços de tractament la durada mediana va ser la mateixa (8.3 mesos per al GOG-0218 i 9,8 mesos al ICON-7). En base a aquests resultats, no hi ha evidència de que BV afecti al patró de recaiguda ni en el temps a la progressió en els pacients que van abandonar el tractament degut a un EA.

EA estudis GOG-0218 i BO17707	GOG-0218			BO17707	
	CPP N = 601	CPB15 N = 607	CPB15+ N = 608	CP N = 763	CPB7.5+ N = 746
No. de pacients (%) amb EA de qualsevol grau	600(99.8)	607(100.0)	607(99.8)	755 (99.0)	746(100.0)
No. de pacients (%) amb EA d'especial interès	585 (97.3)	592 (97.5)	591 (97.2)	362 (47.4)	552 (74.0)
EA de grau 3–5 amb dades analítiques disponibles	559(93.0)	577(95.1)	574(94.4)		
Sense dades analítiques disponibles	274(45.6)	307(50.6)	337(55.4)	414 (54.3)	482(64.6)
EA que van implicar la mort (Grau 5)	4 (0.7)	9 (1.5)	14 (2.3)	7 (0.9)	4 (0.5)
Qualsevol EA	128(21.3)	144(23.7)	157(25.8)	179 (23.5)	281(37.7)
EA que impliquen discontinuació del tractament	58 (9.7)	83 (13.7)	100(16.4)	68 (8.9)	164(22.0)
Totes les morts	145(24.1)	148(24.4)	131(21.5)	131 (17.2)	107(14.3)

**Dades segons EPAR

Estudi GOG-0218 (NEJM 2011)						
Efecte advers	CPB15 (n=607)		CPB15+ (n=608)		CPP (n=601)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Efectes adversos de graus 3-5	307	50,6	337	55,4	274	45,6
Efectes gastrointestinals (grau ≥2)*	17	2,8	16	2,6	7	1,2
Hipertensió (grau ≥2)**	100	16,5	139	22,9	43	7,2
Proteïnúria (grau ≥3)	4	0,7	10	1,6	4	0,7
Dolor (grau ≥2)	252	41,5	286	47,0	250	41,6
Neutropènia (grau ≥4)	384	63,3	385	63,3	347	57,7
Neutropènia febril	30	4,9	26	4,3	21	3,5
Tromboembolisme venós	32	5,3	41	6,7	35	5,8
Tromboembolisme arterial	4	0,7	4	0,7	5	0,8

Complicacions de ferides	22	3,6	18	3,0	17	2,8
Sagnat en el Sistema Nerviós Central	0	0	2	0,3	0	0
Sagnat (no en Sistema Nerviós Central) de grau ≥ 3	8	1,3	13	2,1	5	0,8
Leucoencefalopatia posterior reversible	1	0,2	1	0,2	0	0

Estudi BO17707 (ICON7) (NEJM 2011)				
Efecte advers	CP (n=753)		CPB7,5+ (n=745)	
	Nº	%	Nº	%
Efectes adversos de graus 3-5	419	55,6	491	65,9
Efectes gastrointestinals				
• Abscessos i fístules	10	1,3	13	1,7
• Perforació gastrointestinal	3	0,4	10	1,3
Hipertensió (grau ≥ 2)**	16	2,1	136	18,3
Proteinúria (grau ≥ 3)	1	0,1	4	0,5
Dolor (grau ≥ 2)				
Neutropènia (grau ≥ 3)	114	15,1	123	16,5
Neutropènia febril	15	2,0	21	2,8
Tromboembolisme venós				
• Grau 1 o 2	18	2,4	18	2,4
• Grau ≥ 3	13	1,7	32	4,3
Tromboembolisme arterial				
• Grau 1 o 2	1	0,1	7	0,9
• Grau ≥ 3	10	1,3	20	2,7
Qualsevol esdeveniment tromboembòlic				
• Grau 1 o 2	22	2,9	29	3,9
• Grau ≥ 3	23	3,1	51	6,8
Complicacions de ferides	16	2,1	37	5,0
Sagnat en el Sistema Nerviós Central	0	0	2	0,3
Sagnat mucocutani	55	7,3	276	37,0
Sagnat associat a tumors	0	0	0	0
Sagnat (no en Sistema Nerviós Central, no mucocutani, no associat a tumors) de grau ≥ 3	41	5,4	57	7,7
Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible	0	0	0	0

6.3- Fonts secundàries de seguretat

No es disposa de fonts secundàries de seguretat

6.4- Precaucions d'ús

Perforacions gastrointestinals/ Fístules

Les pacients poden tenir un risc augmentat de perforació gastrointestinal, de perforació de la vesícula biliar i/o desenvolupar fístules durant el tractament amb bevacizumab. Cal interrompre de forma permanent el tractament en pacients que desenvolupen una perforació gastrointestinal i en pacients amb fístula traqueoesofàgica (ET) o amb qualsevol fístula de grau 4.

Complicacions en la cicatrització

Bevacizumab pot influir negativament en el procés de cicatrització. No s'ha d'iniciar el tractament almenys durant els 28 dies següents a una intervenció de cirurgia major o fins que la ferida quirúrgica hagi cicatritzat completament. S'interromprà l'administració de

bevacizumab en aquells pacients que presentin complicacions de la cicatrització durant el tractament, fins que la ferida hagi cicatritzat completament.

Hipertensió

S'ha observat una major incidència d'hipertensió en pacients tractats amb bevacizumab. Les dades de seguretat clínica suggereixen que és probable que la incidència d'hipertensió sigui dependent de la dosi. S'ha de controlar adequadament la hipertensió preexistent abans de començar el tractament amb bevacizumab. No hi ha informació de l'efecte de bevacizumab en pacients amb hipertensió no controlada a l'inici de la teràpia. Generalment es recomana monitorar la tensió arterial durant el tractament. El tractament amb bevacizumab s'ha d'interrompre de manera permanent si la hipertensió clínicament significativa no es pot controlar adequadament amb el tractament antihipertensiu, o si la pacient desenvolupa crisi hipertensives o encefalopatia hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible

S'han notificat casos rars de pacients tractats amb bevacizumab que han desenvolupat signes i símptomes que concorden amb la Síndrome de leucoencefalopatia posterior Reversible (SLPR), un trastorn neurològic rar que es pot presentar amb els següents signes i símptomes, entre d'altres: convulsions, cefalea, estat mental alterat, alteracions visuals, o ceguesa cortical, amb o sense hipertensió associada.

Proteïnúria

Les pacients amb antecedents d'hipertensió poden tenir un major risc de proteïnúria durant el tractament amb bevacizumab, probablement relacionada amb la dosi. Es recomana monitorar la proteïnúria mitjançant anàlisi d'orina emprant tires reactives abans i durant la teràpia. Cal interrompre de forma permanent el tractament en pacients que desenvolupen proteïnúria de grau 4.

Tromboembolisme arterial

En els assaigs clínics, la incidència de casos de tromboembolisme arterial, incloent accidents cerebrovasculars (ACVs), atacs isquèemics transitoris (AITs) i infarts de miocardi (IMS), va ser major en els pacients que van rebre bevacizumab en combinació amb quimioteràpia en comparació amb aquells que només van rebre quimioteràpia. Els pacients tractats amb bevacizumab juntament amb quimioteràpia que tinguin antecedents de tromboembolisme arterial o siguin majors de 65 anys tenen un risc augmentat de patir esdeveniments tromboembòlics arterials durant el tractament. Cal tenir precaució quan es tractin aquests pacients amb bevacizumab. Cal interrompre permanentment el tractament en els pacients que pateixin esdeveniments tromboembòlics arterials.

Tromboembolisme venós

Els pacients tractats amb bevacizumab poden tenir risc de patir esdeveniments tromboembòlics venosos, incloent embolisme pulmonar. El tractament amb bevacizumab s'ha d'interrompre en pacients amb esdeveniments tromboembòlics que amenacin la vida

(grau 4), mentre que per als pacients que pateixin esdeveniments tromboembòlics \leq grau 3 es requereix un monitoratge rigorosa.

Hemorràgia

Els pacients tractats amb bevacizumab tenen un major risc d'hemorràgia, especialment hemorràgia associada al tumor. Cal interrompre permanentment el tractament amb bevacizumab en pacients que desenvolupen hemorràgia de grau 3 o 4 durant la teràpia amb bevacizumab.

Neutropènia i infeccions

En pacients tractats amb alguns règims de quimioteràpia mielotòxica juntament amb bevacizumab s'ha observat un augment de la incidència de neutropènia greu, neutropènia febril o infecció associada o no a neutropènia greu (incloent casos mortals), en comparació amb pacients tractats només amb quimioteràpia. Això s'ha observat principalment en tractaments basats en la combinació amb platí o taxans en el tractament del càncer de pulmó no microcític i en el càncer de mama metastàtic.

Reaccions d'hipersensibilitat / reaccions a la perfusió:

Existeix un risc augmentat de presentar una reacció a la perfusió o reacció d'hipersensibilitat. Es recomana una observació estreta de la pacient durant i després de l'administració de bevacizumab, igual que amb qualsevol altra perfusió d'un anticòs monoclonal humanitzat. Si aparegués una reacció, s'ha d'interrompre la perfusió i s'han d'administrar els tractaments mèdics adequats. No es considera necessari administrar premedicació de forma sistemàtica.

7- Àrea econòmica

7.1- Cost tractament/cicle i cost del tractament anual

Per la valoració del cost, cost-eficàcia i l'impacte pressupostari, s'han tingut en compte els preus finançats per l'SNS. No obstant, només es fan públiques les dades prenent com a referència els preus notificats aprovats.

Nom	CDDP + paclitaxel	 CBDCA + paclitaxel	 CBDCA + docetaxel	 CBDCA + paclitaxel + bevacizumab
Preu unitari *	CDDP vial 50 mg: 11,6€ vial 100 mg: 23,23€ Paclitaxel vial 300 mg: 408,37€	CBDCA vial 450 mg: 71,51€ vial 150 mg: 23,38€ Paclitaxel vial 300 mg: 408,37€	CBDCA vial 450 mg: 71,51€ vial 150 mg: 23,38€ Docetaxel: vial 80 mg: 182,92€ vial 20 mg: 45,75€	CBDCA vial 450 mg: 71,51€ vial 150 mg: 23,38€ Paclitaxel vial 300 mg: 408,37€ Bevacizumab vial 400mg: 1323,81€ vial 100 mg : 355,38€
Posologia	CDDP= 127,5 mg Paclitaxel= 297,5 mg	CBDCA= 750 mg Paclitaxel= 297,5 mg	CBDCA= 625 mg Docetaxel= 119 mg	CBDCA= 750 mg Paclitaxel= 297,5 mg Bevacizumab= 975 mg
Cost/cicle	443,2 €	526,64 €	392,69 €	3639,76€ Cicles bevacizumab en

				monoteràpia: 3113,12€
Cost del tractament complet**	2660 €	3160 €	2356 €	Si BV a partir del cicle 1: 71.648,48€ *** Si BV a partir del cicle 2: 68.535,36€ °
Cost del tractament (mediana assaig=14 cicles)	6204,8€	7372,96€	5497,66€	43.630,4€
Cost incremental (mediana cicles estudi)	-1168,2€	Referència	-1875,3€	36.257,44€

* S'indica PVL(-RD7.5)+IVA. Calculats en base a superfície corporal de 1,7 (65 kg, 1,70m).

** Tots els tractaments consten de 6 cicles, excepte el CBDCA + paclitaxel + bevacizumab.

*** La posologia aprovada per fitxa tècnica consisteix en 6 cicles dels tres fàrmacs (cicles 1-6) i 16 cicles més de bevacizumab en monoteràpia (cicles 7-22).

° Segons l'assaig pivotal, BV s'iniciava al cicle 2 i es mantenia fins al cicle 22.

7.2- Cost eficàcia incremental

7.2.1-Cost eficàcia incremental. Dades pròpies

El CEI es fa en base a la mediana de cicles rebuts a l'estudi GOG-0218 (CBDCA+paclitaxel cicles 1-6 i bevacizumab cicles 2-14).

Variable avaluada	Eficàcia grup bevacizumab (CPB15+)	Eficàcia de placebo (CP)	Diferència d'eficàcia	Cost incremental vs CP	Cost incremental per mes lliure de progressió guanyat	Cost incremental per any lliure de progressió guanyat
SLP* (variable principal)	14,7 mesos	10,6 mesos	4,1 mesos	36.257,4€	8843€	106.119€
SLP amb censura per CA-125	18 mesos	12 mesos	6 mesos		6043€	72.515€

*SLP calculada en l'anàlisi realitzada el 25 de febrer de 2011 del assaig GOG-0218

Segons les dades d'eficàcia de l'assaig pivotal GOG-0218 amb o sense censura CA-125 i el cost del tractament, cada mes lliure de progressió guanyat suposaria un cost incremental de 6.043-8.843€.

No procedeix realitzar el càlcul del CEI segons els resultats d'SG ja que no es van trobar diferències estadísticament significatives en aquesta variable.

7.2.2- Cost eficàcia incremental. Dades publicades

NICE:

Es va dur a terme un anàlisi dels dos estudis basat en un model de Markov amb 3 estats de salut: SLP, progressió i mort, habitualment emprats per a la malaltia metastàtica. La proporció de pacients en cada estat de salut provenia de les dades dels estudis GOG - 0218 i ICON7.

El resultat del cas base de l'avaluació econòmica en base a l'estudi GOG -218 demostren que l'addició de bevacizumab a la quimioteràpia estàndard proporciona un guany addicional de 0,228 anys (0,188 any de vida guanyat ajustat per qualitat (AVAQ)) als pacients amb una

supervivència esperada aproximadament de 4 anys. Aquest benefici suposava un cost addicional de 27.000£, suposant una ràtio de cost eficàcia incremental (ICER) aproximadament de 144.000£ per any de vida guanyat ajustat a qualitat per bevacizumab a la dosi autoritzada.

El Comitè va avaluar els canvis en el ICER segons la durada de tractament de 15 mesos o d'un horitzó temporal de 25 anys, o totes dues, resultants en ICER entre 128.000 i 161.000 £ per AVAQ guanyat.

En base a aquests resultats el comitè va convenir que bevacizumab més paclitaxel i carboplatí es trobaven fora de l'interval normalment considerat cost efectiu per als recursos de l'NHS.

SMC: avaluació econòmica

El laboratori va presentar una anàlisi de cost-utilitat comparant bevacizumab més quimioteràpia estàndard (carboplatí i paclitaxel) envers la quimioteràpia estàndard en pacients amb estadi IIIB de FIGO per al càncer d'ovari IV amb malaltia residual visible després de la cirurgia de citoreducció. Es va utilitzar un horitzó temporal de 10 anys.

La principal font de dades és el subgrup d'alt risc de l'estudi ICON7. La justificació de laboratori d'aquesta decisió es basa en que l'estudi ICON7 no va permetre el creuament a bevacizumab en la progressió de la malaltia (reduint així la confusió dels resultats de SG). Malgrat això, la dosi de bevacizumab emprada en aquest estudi no es la que contempla l'autorització de comercialització (és a dir, és un ús fora de fitxa tècnica) i no està dins de les atribucions SMC per fer recomanacions basades en les dosis no aprovades dels nous medicaments.

El model econòmic consistia en 3 estats de salut: SLP, progressió de la malaltia i mort, amb un horitzó temporal de 10 anys.

Els costos de bevacizumab i quimioteràpia estàndard van incloure els costos d'adquisició de medicaments, l'administració IV, la despesa de farmàcia (temps de preparació), i els costos derivats dels EA de grau 3 i 4 amb una incidència > 2%. La durada del tractament era d'un màxim de 12 mesos per bevacizumab i 6 cicles trisetmanals de carboplatí / paclitaxel. La dosi de bevacizumab utilitzada en el model econòmic va ser de 7.5mg/kg.

El cas base suposava un cost incremental per any de vida guanyat ajustat per qualitat (ICER) per carboplatí/paclitaxel envers bevacizumab + carboplatí/paclitaxel de 7.749£. Això suposava un cost addicional de 17.682 £, 0.625 anys de vida guanyats i 0.473 QALYs. En augmentar la durada del tractament a 15 mesos, el cost-efectivitat incremental (ICER) augmentava a 48.129 £.

Les dades d'aquesta estimació, segons la perspectiva d'altres sistemes sanitaris, es basen en un anàlisi de subgrups, amb les incerteses que suposa. No es van contemplar les dades de l'estudi GOG0218.

Tanmateix, existeixen incerteses en el benefici en supervivència del cas base, fet que amplia el rang del ICER.

L'estimació del ICER si es té en compte la dosi aprovada i la durada màxima de 15 mesos, augmentava fins a 90.000€/AVAQ.

En base a aquesta estimació, el SMC considera que el tractament amb BV no és cost-efectiu i addicionalment es manifesta que les limitacions i les incerteses de l'anàlisi econòmica aportada pel laboratori resten robustesa a la mateixa i per tant no s'accepta el seu ús en el sistema escocès de salut.

Cohn D.E., et al., At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis, *Journal of Clinical Oncology*, 2011

L'estudi fa una anàlisi de cost-efectivitat comparada dels tres braços del estudi GOG-218. Per a la realització d'aquest estudi es van estimar tant els costos del tractament (costos de la quimioteràpia, dels antiemètics i de les infusions) com els costos potencials atribuïbles a les complicacions (perforacions gastrointestinals). Les dades de SLP i de les taxes de perforació intestinal provenien dels resultats publicats de l'estudi.

Es va estimar un cost de 2.5 milions de dòlars per al braç de QT estàndard i de 21.4 milions de dòlars per CPB15 i de 78.3\$ per CPB15+. Segons aquest estudi, el CEI per any lliure de progressió guanyat és de 479.712\$ per any lliure de progressió guanyat per CPB15 i de 401.088\$ per CPB15+.

L'anàlisi conclou que l'addició de bevacizumab a la quimioteràpia estàndard en pacients amb càncer ovàric avançat no és cost efectiva.

7.3- Estimació del nombre de pacients/ anys candidats al tractament, cost estimat anual

En base a les dades d'incidència disponibles, s'estimen a Catalunya aproximadament 450 nous casos a l'any de càncer d'ovari (incidència del 3.7%), i que d'aquests el 85-90% dels casos són càncer d'ovari epitelial, suposaria aproximadament 380-405 casos anuals. La majoria de les pacients (65- 70%) són diagnosticades en un estadi avançat de la malaltia (estadis III i IV), suposant entre 247-284 pacients a l'any. D'aquestes, cal tenir en compte que, en el nostre entorn, un 20-25% rebran quimioteràpia primària i per tant no seran tributàries d'aquest tractament. Tanmateix, un 20-30% de pacients tindran una cirurgia òptima. Aquestes tampoc seran tributàries del tractament ja que el benefici és escàs. En conclusió es fa el càlcul sobre un 50-60% dels estadis avançats, en ser els casos tributaris d'aquest tractament (124-170 pacients).

7.3.1- Impacte pressupostari:

En base a la mediana de cicles de l'estudi (14 cicles):

N	CI pacient/anual (€)	CI (€)
124-170	36.257,44 €	4.495.922,6€- 6.163.764,8 €

8- Bibliografia

Fitxa tècnica de bevacizumab (disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)

European Medicines Agency: Avastin (bevacizumab) product page. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product

Burger RA, Still MW, Monk BJ et al. "Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study". J Clin Oncol 2007 November 20;25(33):5165-5170.

Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. "Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer". J Clin Oncol 2007 November 20;25(33):5180-6.

Garcia AA, Hirte H, Fleming G et al. "Phase II Clinical Trial and Low-Dose Metronomic oral Cyclophosphamide in Recurrent Ovarian Cancer: A Trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia". J Clin Oncol 2008 January 1;26(1):76-82.

McGonigle KF, Muntz HG, Vuky JL et al. "Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum refractory ovarian cancer or peritoneal cancer (OC). J Clin Oncol 2008 May 20 Supplement;26(15S):5551. ABSTRACT

Gordon AN, Tonda M, Sun S; Doxil Study 30-49 Investigators Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004 Oct;95(1):1-8.

Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2008 Feb 20;26(6):890-6.

Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. Secord AA. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2811-8.

Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Dec;95(3):506-12.

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 365:2473- 2783, 2011

Burger RA, Brady MF, Rhee J. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol. 2013 Oct;131(1):21-6.

Herzog T, Armstrong D, Brady M et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper Gynecologic Oncology 132 (2014) 8–17

Monk BJ, Huang HQ, Burger RA Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2013 Mar;128(3):573-8.

Perren T, Swart AC, Pfisterer J, et al: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011

Kristensen G, Perren T, Qian W, et al: Result of interim analysis of overall survival in the GCIG

ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. J Clin Oncol 29:781s, 2011 (suppl 15; abstr LBA5006)

Oza AM, Perren TJ, Swart AM, et al: ICON7: Final overall survival results in the GCIG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. European Cancer Congress. Abstract 6. Presented September 29, 2013.

Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):236-43

Cohn D.E., et al., At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer Journal of Clinical Oncology, 2011.

NICE: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=14173>

Scottish Medicines Consortium

[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/806_12_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin:](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/806_12_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin)