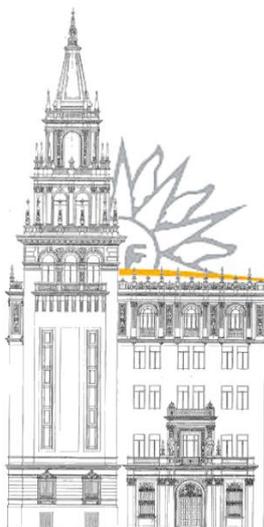


Marzo 2012

**Uso del Bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células
no pequeñas.**



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
URUGUAY

EVALUACIÓN
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS

Informe Público

IP-02-012-023



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de decidir la incorporación de Bevacizumab (**Avastin®**) para el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico al Formulario Terapéutico de Medicamentos.

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor: Nicolás González Vaccarezza

Supervisión Científica: Alicia Alemán

Revisión Clínica: Lucía Delgado¹

Coordinación General: Ana Pérez

Edición del documento: Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre que sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¹Profesora titular de la Cátedra de Oncología de la Facultad de Medicina – Universidad de la República.



Tabla de Contenidos

Tabla de Contenidos.....	3
Resumen.....	4
Objetivos	9
Objetivo principal.....	9
Objetivo específico.....	9
Metodología.....	9
Revisión sistemática	9
Resultados.....	11
Resultados de la búsqueda.	11
Resultados de eficacia.....	15
Resultados de seguridad.	17
Discusión	17
Consideraciones Farmacoeconómicas	19
Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	19
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Anexo	24
Resultados de eficacia.....	24
Resultados de seguridad	25



BEVACIZUMAB (AVASTIN®) PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.

Resumen

Introducción. El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en mortalidad en muertes por cáncer en Uruguay, con aproximadamente 1190 muertes anuales. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC – del inglés non-small cell lung cancer) comprende más del 80% de los pacientes con esta enfermedad. Más de las dos terceras partes se presentan al diagnóstico con enfermedad avanzada y de pronóstico pobre, ya sea localmente avanzada (estadio III irresecable) o diseminada a distancia (estadio IV). En ambos casos, la poliquimioterapia basada en una sal de platino, aumenta la sobrevida global. Así, en los pacientes con metástasis a distancia, la mediana de sobrevida sin tratamiento onco-específico (terapia de sostén) es de 4 a 5 meses, y con poliquimioterapia basada en una sal de platino alcanza los 8 a 12 meses. El uso de Bevacizumab (Avastin®) ha sido evaluado en pacientes con NSCLC con histología celular no escamosa, en primera línea de tratamiento y asociado a quimioterapia basada en platino, sobre todo en la combinación de carboplatino y paclitaxel.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab (Avastin®) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas para así ayudar en la decisión de su incorporación al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Métodos. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia clínica y posterior meta-análisis para las principales variables de eficacia y seguridad comparando ramas de tratamiento cuya única diferencia entre ellas sea la utilización de Bevacizumab.

Resultados. La sobrevida global no resultó en un aumento significativo (HR: 0,91 – IC95% [0,78-1,06]). El meta-análisis presenta una heterogeneidad estadísticamente significativa, generada por la discordancia de los resultados mostrados por los dos principales estudios fase III. Esto hace que los resultados para esta variable sean controversiales y requieran de futuras investigaciones para laudarse el tema.



La sobrevida libre de progresión y la respuesta global muestran resultados favorables a la adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar (HR: 0,75 – IC95% [0,65-0,86] y OR: 2,32 – IC95% [1,70-3,18]).

La adición de Bevacizumab a la quimioterapia resultó en un aumento de las muertes asociadas al tratamiento (OR: 3,70 – IC95% [1,68-8,12]). Asimismo, los efectos adversos grado ≥ 3 resultaron más frecuentes en el grupo tratado con Bevacizumab (OR: 3,83 – IC95% [1,54-9,52]). En el mismo sentido, los sangrados de todo tipo (OR: 3,50 – IC95% [1,74-7,01]) y los sangrados severos se incrementaron significativamente (OR: 2,38 – IC95% [1,01-5,61]). No resultó significativo la ocurrencia de perforaciones gastrointestinales (OR: 1,35 – IC95% [0,26-6,94]).

Discusión. La adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar incrementa la sobrevida libre de progresión y la respuesta global, sin traducirse en un aumento significativo de la sobrevida global. Esto posiblemente se deba a que los 2 estudios fase III no presentaron resultados concordantes, por lo que no es posible concluir categóricamente sobre este aspecto. Asimismo, debe tomarse en cuenta el perfil de seguridad que presenta el medicamento. En especial, debe ser considerada la mayor probabilidad de muertes relacionadas con la asociación de Bevacizumab al tratamiento sistémico.

Conclusiones. Hasta el momento no existe suficiente evidencia que permita asegurar un posible beneficio para los pacientes con la inclusión de Bevacizumab al FTM. No se considera necesario realizar una evaluación económica para este medicamento.

EFFICACY AND SAFETY OF BEVACIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL OF LUNG CANCER

Abstract

Introduction. Lung cancer ranks first in the list of fatal cancers in Uruguay, with approximately 1190 annual deaths. Non-small cell lung cancer (NSCLC) comprises over 80% of patients with this disease. At the time of diagnosis, over two thirds of patients show a very advanced stage of the disease and poor prognosis, either locally (stage III) or spread to other parts of the body (stage IV). In both cases, poly-chemotherapy based on platinum salts



increases overall survival. Thus, for patients with distant metastases, median survival on supportive therapy (non onco-specific treatment) is 4 to 5 months, and with poly-chemotherapy based on platinum salts reaches 8 to 12 months. Bevacizumab (Avastin®) treatment has been assessed as first-line treatment in NSCLC patients presenting non-squamous cell histology, together with platinum-based chemotherapy (mostly a combination of carboplatin and paclitaxel).

Objective. To assess efficacy and safety of Bevacizumab (Avastin®) for the treatment of non-small cell lung cancer, for its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary.

Methodology. A systematic review of the clinical evidence and subsequent meta-analysis were conducted to assess the efficacy and safety of Bevacizumab, comparing treatment arms where the only difference was the addition of Bevacizumab.

Results. The difference in overall survival rates (HR: 0.91 - 95% [0.78 to 1.06]) was not statistically significant. In addition, the heterogeneity of the performed meta-analysis was statistically significant, due to the discordant results of the two main phase III clinical trials. The obtained results are therefore controversial and require further research to clarify the subject.

Progression-free survival (PFS) and overall response rate showed favourable results when adding Bevacizumab to the standard chemotherapy (HR: 0.75, 95%CI 0.65- 0.86 and OR: 2.32, 95%CI 1.70-3.18).

Conversely, incorporating Bevacizumab to standard chemotherapy resulted in an increase in deaths associated with the treatment (OR: 3.70, 95%CI 1.68-8.12). Also, side effects grade ≥ 3 were more frequent in the Bevacizumab group (OR: 3.83, 95%CI 1.54-9.52). All type bleeding (OR: 3.50. 95%CI 1.74- 7.01) and severe bleeding (OR: 2.38, 95%CI 1.01-5.61) increased significantly. On the other hand, gastrointestinal perforation events were non significant (OR: 1.35, 95%CI 0.26-6.94).

Discussion. Incorporating Bevacizumab to standard chemotherapy increases progression-free survival and overall response rate, but does not result in a significant increase in overall survival. This is possibly due to the discordance of the results of two main phase III trials,



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

making definite conclusions not possible. Furthermore, the safety profile of the drug should be taken into account. Particularly, the increase in the number of deaths related to the addition of Bevacizumab to the standard chemotherapy treatment.

Conclusions. Until now, there is insufficient evidence to assure a clear benefit to patients by including Bevacizumab into the Uruguayan National Formulary. It was not considered necessary to recommend an economic evaluation of this pharmaceutical drug at this stage.



Introducción

EL cáncer de pulmón es el cuarto en incidencia a nivel nacional con aproximadamente 1300 nuevos pacientes diagnosticados por año, siendo en hombres el segundo en relevancia (Barrios E, III ATLAS DE INCIDENCIA DEL CANCER EN EL URUGUAY, 2002-2006). En mujeres ocupa el 4º lugar en incidencia constatándose un aumento en los últimos años. Este cáncer ocupa el primer lugar en muertes por cáncer en Uruguay, con aproximadamente 1190 muertes anuales (Barrios E, 2004-2006). Sin embargo, es posible que la relativamente reciente prohibición de fumar en espacios públicos cerrados en Uruguay (Decreto 268/05) logre disminuir tanto la incidencia como la mortalidad de este tipo de cáncer. Un estudio publicado en 2010 ha demostrado que dicha prohibición ha disminuido los ingresos por infarto agudo de miocardio, presentando un beneficio aún más importante en pacientes menores de 45 años (Sandoya Ey cols., 2010).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC – del inglés non-small cell lung cancer) comprende más del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón (Chen F, 2007). La mediana de la sobrevida en pacientes con NSCLC metastásico sin tratar (terapia de sostén) es de 4 a 5 meses, con una tasa de sobrevida al año de 10%. Si bien el tratamiento quimioterápico es considerado poco efectivo o excesivamente tóxico, un meta-análisis ha demostrado que logra un modesto aumento de la sobrevida. Incluso, estudios aleatorizados han demostrado una reducción de síntomas y mejora en calidad de vida con respecto al mejor tratamiento de sostén (Schiller JH, y cols., 2002).

Por esto, en pacientes con NSCLC metastásico, con buen PS y sin comorbilidades que la contraindiquen, la quimioterapia combinada conteniendo sales de platino constituye un tratamiento de primera línea. El uso de Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino (particularmente a carboplatino y paclitaxel) ha sido evaluado en pacientes con NSCLC con histología celular no escamosa, con enfermedad localmente avanzada irreseccable (estadio IIIB) o metastásica (estadio IV o enfermedad recurrente a distancia), en primera línea de tratamiento (Felip E, y cols., 2011) (NCI, 2011). Específicamente, este informe evalúa la eficacia y seguridad de Bevacizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, recurrente o metastásico.



En Uruguay los pacientes tienen disponible el tratamiento farmacológico con quimioterápicos de primera línea como carboplatino, paclitaxel, etopósido, cisplatino y docetaxel así como con erlotinib (Tarceva®) y gefitinib (Iressa®), los cuales son inhibidores de la actividad tirosina-quinasa asociada al factor de crecimiento epidermal (EGFR TKI – del inglés epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitors) y constituyen el tratamiento de elección en pacientes portadores de mutaciones activadoras de EGFR.

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, anti factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés VEGF – vascular endothelial growth factor). Debido a que las indicaciones de uso difieren entre Bevacizumab y erlotinib, no se consideró adecuado realizar una búsqueda de ensayos que comparen estos dos medicamentos o realizar una comparación indirecta entre los mismos. En consecuencia, la búsqueda de evidencia tuvo como principal objetivo la identificación de ensayos controlados que compararon la poliquimioterapia basada en platino con la misma poliquimioterapia asociada a Bevacizumab.

Objetivos

Objetivo principal.

Asesorar sobre la inclusión de Bevacizumab (Avastin®) para el tratamiento del NSCLC en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Objetivo específico.

Determinar la eficacia y seguridad de Bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón estadios IIIB y IV de **células no pequeñas y no escamosas**, adicionado a la quimioterapia basada en platino en tratamiento de primera línea.

Metodología

Revisión sistemática

Estrategia. Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Bevacizumab se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). En caso de encontrar una RS de la Cochrane, se procedió a actualizar la misma. En caso de encontrar únicamente una RS “no



Cochrane” de calidad evaluada, se procedió a realizar una revisión sistemática de toda la evidencia y se compararon los resultados de la búsqueda con dicha revisión.

Criterios de búsqueda. La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed, la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>) y en el Centre for Review and Dissemination de la Universidad de York.

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes palabras claves y sin restricciones de idioma: “((bevacizumab[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract]”. Además se introdujeron los siguientes límites: “Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Publication Date to 2011/11/09”. Además, se realizó una búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados.

En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane y en el Centre for Review and Dissemination, se introdujeron los mismos términos que en PubMed (“Bevacizumab AND lung AND cancer”). La fecha de búsqueda en estas bases fue el 10/11/2011.

Se buscó también Informes de Evaluación de Tecnologías de Agencias internacionales que hubieran evaluado Bevacizumab en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamosas.

Selección de estudios. Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no cumplían con los criterios de inclusión. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión previamente establecidos.

Los criterios de inclusión de estudios fueron: ensayos aleatorizados y ensayos controlados en el cual las ramas de tratamiento difirieran únicamente en la administración de Bevacizumab. Los pacientes incluidos deben haber sido diagnosticados de NSCLC avanzado.

Evaluación potenciales sesgos. Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing risk of bias (Higgins y Altman, 2008).



Variables de eficacia y seguridad. Las variables de eficacia incluidas en este informe fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión y respuesta global. En seguridad fueron incluidas eventos adversos grados ≥ 3 , incluidas perforaciones gastrointestinales y hemorragias pulmonares grados ≥ 3 (incluyendo fatales) y muertes relacionadas al tratamiento.

Meta-análisis y procesamiento estadístico. Siempre que fue posible se analizaron los datos por intención de tratar. Para el procesamiento estadístico se utilizó el software RevMan 5.1.2 de la Cochrane, utilizando el método de varianza inversa para hazard ratio (diferencias de medias). Para la evaluación de la heterogeneidad del meta-análisis se calculó el parámetro estadístico I^2 , y se siguieron los criterios definidos en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. El mismo establece que un valor de 0-40% puede no tener relevancia, de 30-60% puede indicar una heterogeneidad moderada, 50-90% es considerado un valor relevante al igual que para valores de 75-100% (Deeks J, 2008). En los casos que el valor de I^2 fue $\geq 50\%$, se intentó identificar la causa de la variabilidad en el diseño de los estudios o las características de los pacientes. Cuando se decidió eliminar un estudio del meta-análisis, se informó por separado los resultados del estudio eliminado. Como criterio general cuando el valor de I^2 resultó menor de 50% se utilizó efecto-fijo para los cálculos estadísticos, para los valores restantes de I^2 se utilizó efecto-variable. Sin embargo, cada meta-análisis fue evaluado caso a caso.

Para las variables de eficacia y seguridad se calcularon los hazard ratio (HR) y odd ratios (OR) respectivamente, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Resultados

Resultados de la búsqueda.

La búsqueda en PubMed identificó 56 publicaciones de las cuales 39 fueron descartadas mediante la revisión de título y resumen, siendo las principales causas: ensayos no controlados, estudios que no evalúan seguridad y eficacia y revisiones no sistemáticas, entre otras. Las 17 publicaciones restantes fueron revisadas a texto completo, incluyéndose en la revisión 6 ensayos clínicos (Tabla 1). Los ensayos que incluyeron únicamente pacientes asiáticos (Nishio My *cols.*, 2009) fueron excluidos, por considerarse que puede constituir un sesgo en la población evaluada.

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos.

Referencia	Método	Pacientes ²	Intervención	N
(Johnson DHy cols., 2004)	Ensayo controlado, randomizado y abierto.	Pacientes ≥ 18 años, NSCLC con estadio IIIB, IV o recurrente, sin quimioterapia previa. Estado funcional ECOG 0-2. Fueron incluidos pacientes con histología de células escamosas. Fueron excluidos pacientes con células pequeñas o histología combinada, y pacientes que habían recibido quimioterapia o radioterapia previa en las 2 semanas anteriores al día 0.	<p>1. Carboplatino: área bajo la curva (AUC)=6 + Paclitaxel: 200 mg/m², cada 3 semanas (c3s), hasta 6 ciclos.</p> <p>2. Carboplatino: AUC=6 + Paclitaxel: 200 mg/m² + Bevacizumab 7,5 mg/Kg, c3s, hasta 6 ciclos (los pacientes respondedores pudieron continuar Bevacizumab hasta 18 dosis).</p> <p>3. Carboplatino: AUC=6 + Paclitaxel: 200 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s, hasta 6 ciclos (Beverizumab hasta 18 dosis en los respondedores).</p>	99
(Sandler Ay cols., 2006) Estudio E4599	Ensayo controlado, randomizado y abierto.	NSCLC recurrente o estadios IIIB o IV que no habían recibido quimioterapia previa. Estado funcional ECOG 0-1. Fueron excluidos pacientes con histología predominante de células escamosas.	<p>1. Carboplatino: AUC=6 + Paclitaxel: 200 mg/m², c3s, hasta 6 ciclos.</p> <p>2. Carboplatino: AUC=6 + Paclitaxel: 200 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s, hasta 6 ciclos.</p> <p>Los pacientes del grupo 2 siguieron con monoterapia de Bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables.</p>	878

² Se mencionan las principales características de los pacientes incluidos. Para ver los criterios de inclusión y exclusión completos, revisar los artículos originales.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Referencia	Método	Pacientes ²	Intervención	N
(Reck My cols., 2009) (Reck M y cols., 2010) Estudio AVAiL	Ensayo controlado, randomizado y ciego.	Pacientes ≥ 18 años con NSCLC, no epidermoide, recurrente o estadios IIIB o IV. Estado funcional ECOG 0-1. Fueron excluidos pacientes con células pequeñas o histología combinada y pacientes con carcinoma escamoso o adenoescamoso con predominio de células escamosas.	<ol style="list-style-type: none">1. Cisplatino 80 mg/m^2 + gemcitabina 1.250 mg/m^2 + placebo, c3s, hasta 6 ciclos.2. Cisplatino 80 mg/m^2 + gemcitabina 1.250 mg/m^2 + Bevacizumab $7,5 \text{ mg/Kg}$, c3s, hasta 6 ciclos.3. Cisplatino 80 mg/m^2 + gemcitabina 1.250 mg/m^2 + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s, hasta 6 ciclos. Luego de los 6 ciclos, los pacientes siguieron con monoterapia de Bevacizumabo placebo hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables.	1.043
(Herbst RSy cols., 2007)	Ensayo controlado, randomizado y abierto.	Pacientes no respondedores a quimioterapias conteniendo sales de platino , con NSCLC no escamoso metastásico o localmente avanzado e irresecable. Estado funcional ECOG 0-1 (sólo se incluyó un único paciente con estado funcional 2). Fueron excluidos pacientes que hubieran recibido terapia anti-VEGF, anti-EGFR, quimioterapia o radioterapia los 28 días previos a la randomización.	<ol style="list-style-type: none">1. Docetaxel 75 mg/m^2, c3s o pemetrexed 500 mg/m^2, c3s (quimioterapia).2. Quimioterapia + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s.3. Erlotinib 150 mg/día hasta 52 semanas + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s.	120



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Referencia	Método	Pacientes ²	Intervención	N
(Herbst RS y cols., 2011)	Ensayo controlado, randomizado y ciego.	Pacientes mayores de 18 años con NSCLC de estadio avanzado, refractario o recurrente a la primera línea de tratamiento quimioterápica o quimioradioterápica . Pacientes con carcinoma de células escamosas fueron incluidos si la enfermedad fue extratorácica o si las lesiones intratorácicas fueron periféricas. Estado funcional ECOG 0-2.	1. Erlotinib 150 mg por día + placebo. 2. Erlotinib 150 mg por día + Bevacizumab 15 mg/Kg, c3s.	636
(Spigel DRy col., 2011)	Ensayo controlado, randomizado y doble-ciego.	Pacientes mayores de 18 años con cáncer de pulmón de células pequeñas incluyendo tumores combinados con células pequeñas, sin tratamiento previo con quimioterapia. Estado funcional ECOG 0-2.	1. Placebo + cisplatino 75 mg/m ² o carboplatino AUC= 5 4 ciclos, c3s + etopósido 100 mg/m ² días 1-3. 2. Bevacizumab 15 mg/Kg, 4 ciclos, c3s + cisplatino 75 mg/m ² o carboplatino AUC= 5 4 ciclos, c3s + etopósido 100 mg/m ² días 1-3.	102

El estudio (Johnson DHy cols., 2004) incluyó pacientes con histología de células escamosas, lo cual está por fuera de la indicación de uso evaluada en este informe. En consecuencia, este estudio no fue incluido en el meta-análisis de eficacia.

El estudio (Reck My cols., 2009) incluyó 3 ramas de tratamiento (ver Tabla 1). El meta-análisis de sobrevida global fue realizado considerando y sin considerar los resultados del grupo de 7,5 mg/Kg de Bevacizumab.

El estudio (Herbst RSy cols., 2007) fue excluido del meta-análisis debido a que fue realizado en pacientes no respondedores a primera línea de tratamiento, la cual es una población que está por fuera de los objetivos de este informe.

El estudio (Herbst RS, 2011) evaluó la eficacia y seguridad de Bevacizumab más erlotinib versus erlotinib más placebo, como segunda línea de tratamiento. Este ensayo responde a una pregunta clínica que está por fuera de los objetivos de este informe. Sin embargo, erlotinib está incluido en el FTM (no pautado), por lo que su asociación con Bevacizumab es comentada por separado.

El estudio (Spigel DRy cols., 2011) incluyó pacientes con histología de células pequeñas, la cual no constituye la población de interés para esta evaluación y en consecuencia no se incluyó en el meta-análisis de eficacia.

Resultados de eficacia.

La **sobrevida global** no resultó en un aumento significativo (**HR: 0,91 – IC95% [0,78-1,06]**) (Anexo 1, Figura 1). Excluyendo la rama de tratamiento de Bevacizumab 7,5 mg/Kg el resultado continúa siendo no significativo (HR: 0,90 – IC95% [0,69-1,17]) (Anexo 1, Figura 2). El meta-análisis presenta un valor de I^2 de 57% lo que identifica una heterogeneidad moderada, generada por la discordancia de los resultados mostrados por los dos principales estudios fase III (Sandler Ay cols., 2006) y (Reck M, y cols., 2010). El primer estudio concluye un aumento significativo en la sobrevida global (HR: 0,79 – IC95% [0,67-0,93]) mientras que el segundo no obtiene resultados significativos (HR: 0,98 – IC95% [0,86-1,11]).

Los autores del estudio AVAiL (Reck M, y cols., 2010) justifican la diferencia en el resultado en sobrevida global con respecto al estudio E4599 (Sandler Ay cols., 2006) por dos razones: la alta



proporción de pacientes que recibieron terapia post-estudio (61% en el grupo que recibió Bevacizumab y 65% en el grupo que solo recibió quimioterapia) y la presencia de mejores factores pronósticos al inicio del estudio. En cuanto a la incidencia de las terapias post-estudio en el resultado del ensayo, los autores llevaron adelante un análisis por subgrupo evaluando la sobrevida global en pacientes que no recibieron esta terapia. Eliminando la influencia de terapias post-protocolo, si bien aparece una tendencia favorable, no se obtuvo una diferencia significativa entre las ramas de tratamiento (HR: 0,84 - $p = 0,20$), lo que posiblemente se deba al tamaño muestral. En cuanto a los factores pronósticos, si bien existe una leve tendencia favorable en el estudio AVAiL no parece haber algún aspecto crítico que justifique la discordancia entre estudios, aunque las contribuciones de ambos factores pueden haber incidido en el resultado de sobrevida global.

El estudio E4599 (Sandler *et al.*, 2006) el cual resultó en un aumento significativo en la sobrevida global, concluye que la adición de Bevacizumab incrementa en 2 meses la mediana de la sobrevida global (12,3 versus 10,3 meses).

Por otro lado, una revisión sistemática identificada en la búsqueda realiza un meta-análisis en el cual la adición de Bevacizumab a la quimioterapia resultó en una sobrevida global más prolongada, con una mediana de 26 días mayor para el grupo de pacientes tratados con quimioterapia y Bevacizumab (Lima *et al.*, 2011). Interesa señalar que este meta-análisis fue realizado con distintos criterios a los definidos en este informe, y fueron incluidos además de los estudios (Sandler *et al.*, 2006) y (Reck *et al.*, 2010), el estudio (Nishio *et al.*, 2009) referido a población asiática y el estudio (Herbst, 2007) en el cual se seleccionaron pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento.

La revisión de (Yang *et al.*, 2010) resultó que el tratamiento con Bevacizumab en bajas dosis (7,5 mg/Kg) puede aumentar la sobrevida libre de progresión en pacientes con NSCLC irsecable, mientras que el tratamiento con dosis de 15 mg/Kg parece no aumentar la tasa de sobrevida global a un año pero si a 2 años. Como conclusión establece que es necesaria la realización de nuevos estudios controlados para clarificar el rol de Bevacizumab en NSCLC.

La revisión de (Botrel *et al.*, 2011) concluye que si bien el tratamiento combinado con Bevacizumab aumenta la tasa de respuesta y la sobrevida libre de progresión, el beneficio en la sobrevida global permanece incierto. La revisión (Tassinari *et al.*, 2011) concluye que la adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar parece mostrar mejoras modestas en las



principales variables de eficacia, con un empeoramiento significativo del perfil de seguridad. Los autores sugieren tener cautela con el uso generalizado de terapias conteniendo Bevacizumab para NSCLC.

La **sobrevida libre de progresión** y la **respuesta global** muestran resultados favorables a la adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar (**HR: 0,75 – IC95% [0,65-0,86]** y **OR: 2,32 – IC95% [1,70-3,18]**) (Anexo 1, Figuras 3 y 4).

Resultados de seguridad.

Todos los estudios incluyeron evaluación de seguridad de Bevacizumab, sin embargo el tipo de evento adverso reportado fue variable entre las publicaciones. Por esto, no fue posible evaluar algunas de las variables definidas inicialmente.

La adición de Bevacizumab a la quimioterapia resultó en un aumento de las **muertes debidas al tratamiento (OR: 3,70 – IC95% [1,68-8,12])** y de los **efectos adversos grado ≥ 3 (OR: 3,83 – IC95% [1,54-9,52])** (Anexo 1, Figura 5-6). En el mismo sentido, el incremento de los **sangrados de todo tipo (OR: 3,50 – IC95% [1,74-7,01])** (Anexo 1, Figura 7) y de los **sangrados severos** resultó significativo (OR: 2,38 – IC95% [1,01-5,61]). No resultó significativa la ocurrencia de perforaciones gastrointestinales (OR: 1,35 – IC95% [0,26-6,94]) (Anexo 1, Figura 8).

El estudio (Herbst RSy cols., 2007) evaluó la adición de Bevacizumab a la quimioterapia con docetaxel o pemetrexed, o la adición a erlotinib, en segunda línea de tratamiento (pacientes no respondedores a quimioterapias conteniendo sales de platino) versus quimioterapia más placebo. Si bien los resultados presentan una tendencia favorable para la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en los pacientes tratados con Bevacizumab versus el control, los mismos no fueron estadísticamente significativos.

El estudio (Herbst RSy cols., 2011) evaluó la adición de Bevacizumab a erlotinib en segunda línea de tratamiento, sin encontrar diferencias significativas en la sobrevida global.

Discusión

El meta-análisis realizado muestra que la adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar incrementa la sobrevida libre de progresión y la respuesta global, sin traducirse en un aumento significativo de la sobrevida global. Esto posiblemente se deba a que los 2 estudios fase III incluidos en el mismo, no presentaron resultados concordantes, por lo que no es posible



concluir categóricamente sobre este aspecto. La inclusión de la rama de tratamiento de menor dosis no modifica los resultados obtenidos.

Como sucede frecuentemente en estudios en oncología y en el caso del estudio AVAiL (Reck My *cols.*, 2009), las quimioterapias post-protocolo interfieren en la correcta determinación de la sobrevida global debida al tratamiento con Bevacizumab. Sin embargo, debe considerarse que en este estudio 65% de los pacientes de la rama placebo y 61% en la rama de Bevacizumab recibieron quimioterapia post-protocolo, es decir que esta variable se encuentra bastante bien balanceada entre ambas ramas de tratamiento por lo que no parece ser una justificación adecuada. Por otra parte, en la práctica clínica Bevacizumab sería utilizado como parte de una secuencia de tratamientos sistémicos tal cual ha sucedido en este estudio. Entonces, es importante evaluar la contribución de Bevacizumab a la sobrevida global estando incluido en una secuencia de tratamientos.

El perfil de seguridad de Bevacizumab resulta en un mayor riesgo de muerte debido al tratamiento, hemorragias graves y eventos adversos grados 3-5. Los resultados de los estudios demuestran que cada 42 pacientes tratados se produce una muerte adicional vinculada al tratamiento en el grupo que recibe Bevacizumab.

El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar de muertes por cáncer en nuestro país (Registro Nacional de Cáncer.http://www.urucan.org.uy/ui/layer/ve/pve_publicaciones.htm), por lo que es necesaria la inclusión de terapias novedosas que beneficien a los pacientes. El ingreso al FTM de medicamentos de alto costo, los cuales son financiados con fondos públicos, requiere de la comprobación de algún beneficio clínico relevante para los pacientes. La adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar de primera línea como tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, no epidermoide, incrementa la tasa de respuestas objetivas y la sobrevida libre de progresión respecto a la quimioterapia exclusiva. Sin embargo, muestra resultados controversiales y no concluyentes respecto a la sobrevida global y un empeoramiento significativo del perfil de seguridad que debe ser considerado con cautela en el balance riesgo – beneficio del paciente.



Consideraciones Farmacoeconómicas

La información económica fue aportada por Roche International Ltd. en el expediente número 2011-12-1-02088, con fecha 30 de junio de 2011.

Considerando una posología de 15 mg/Kg cada 3 semanas, un peso de 70 Kg y administrado durante 4 a 6 ciclos, el costo del tratamiento **considerando únicamente la compra del medicamento** sería de [REDACTED] y [REDACTED] respectivamente.

Para el cálculo del costo se consideraron el consumo de 2 ampollas de 400 mg y 2 ampollas de 100 mg por ciclo de tratamiento, aproximando la dosis a 1000 mg (dosis estimada según la indicación de uso: $70 \times 15 = 1.050$ mg). La cotización del dólar fue de USD 1 = \$U 20,5.

El costo determinado de esta forma no tiene relación con los costos incluidos en los estudios de costo-efectividad, por lo que este valor no puede ser considerado para comparaciones con resultados de estudios de este tipo de evaluaciones económicas.

Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Reino Unido.

Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal 148.

El documento informa que en abril del 2007 el NICE solicitó a Roche que enviara evidencia para llevar adelante la evaluación de tecnología. En junio del 2007 el Laboratorio contestó que no lanzaría ni promocionaría Bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón, y por lo tanto no enviaría evidencia para la evaluación. En consecuencia se consideró el documento como terminado.

Una evaluación económica de (Giuliani Gy cols., 2010) realiza un estudio de costo-efectividad de Bevacizumab versus pemetrexed en NSCLC avanzado no escamoso. No se comentan los resultados debido a que responde a otra pregunta clínica.

La evaluación económica de (Stanisic Sy cols., 2010) aportada por Roche International Ltd. en el expediente, realiza un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva social sobre la



adición de Bevacizumab a la quimioterapia basada en platino. El análisis fue realizado para Francia, Alemania, Italia y España. El estudio concluye que la adición de Avastin® puede resultar en un ahorro de costos, considerando el tiempo libre de progresión de los pacientes con NSCLC metastásico. Otros dos estudios económicos (uno de costo-efectividad y otro de costos) aportados en el expediente resultaron en conclusiones similares al anterior para países europeos. Todos los estudios tuvieron participación de empleados de Roche y fueron financiados por el mismo Laboratorio (Giuliani Gy *cols.*, 2010)(Bischoff HGy *cols.*, 2010).

Conclusiones

Considerando que la adición de Bevacizumab al tratamiento de primera línea presenta resultados controversiales en cuanto al aumento de la sobrevida global, presentando además mayor riesgo de muertes debidas al tratamiento y efectos adversos grados 3-5, no hay suficiente evidencia para recomendar la inclusión de este fármaco al FTM .



Bibliografía

Barrios E, V. J. (2002-2006). III ATLAS DE INCIDENCIA DEL CANCER EN EL URUGUAY. http://www.urucan.org.uy/ui/layer/ve/pve_datos_Inc_02_06.html.

Barrios E, V. J. (2004-2006). IV ATLAS DE MORTALIDAD POR CANCER EN EL URUGUAY, http://www.urucan.org.uy/ui/layer/ve/pve_datos_Mor_04_08.html.

Botrel TE, et al. (2011). Efficacy of Bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.*, 74(1), 89-97.

Bischoff HG Heigener DF, Walzer S, Nuijten M. Costs of Bevacizumab and pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy and Germany. *Lung Cancer.* - 2010. - Suppl. 1 : Vol. 69. - págs. S18-23.

CHLCC. (2012). Registro Nacional de Cáncer. *Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer*, http://www.urucan.org.uy/ui/layer/ve/pve_publicaciones.htm.

Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R y Members. Panel Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol.* - 2011. - 7 : Vol. 22. - págs. 1507-19.

Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S. Cost-effectiveness analysis of Bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer.* - 2010. - Suppl. 1 : Vol. 69. - págs. S11-7..

GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr/>. - 2008. - pág. web accesada en 11/2011.

Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, Vlahovic G, Soh CH, O'Connor P, Hainsworth J. Efficacy of Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* - 2011. - 9780 : Vol. 377. - págs. 1846-54..

Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A. Phase II study of efficacy and safety of Bevacizumab in combination with



chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* - 2007. - 30 : Vol. 25. - págs. 4743-50.

Higgins JP, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: **Higgins JP, Green S, editors** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. In: www.cochrane-handbook.org. - 2008.

Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinnavar F. Randomized phase II trial comparing Bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* - 2004. - 11 : Vol. 22. - págs. 2184-91.

Lima AB Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* - 2011. - 8 : Vol. 6. - pág. e22681.

NCI. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page4>. - 2011. - National Cancer Institute : Vol. accesado el 18/11/2011.

Nishio M, Horai T, Kunitoh Yy cols. Randomized, open-label, multicenter phase II study of Bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907 *J Clin Oncol.* - 2009. - 15s : Vol. 27. - pág. abstract 8036.

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C y Group. BO17704 Study Overall survival with cisplatin-gemcitabine and Bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). - 2010. - 9 : Vol. 21. - págs. 1804-9.

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or Bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. - 2009. - 8 : Vol. 27. - págs. 1227-34.



Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with Bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* - 2006. - 24 : Vol. 355. - págs. 2542-50..

Sandoya E, Sebríe E, Bianco E, Araújo O, Correa A, Davyt O, Roballo L, Senra H Impacto de la prohibición de fumar en espacios cerrados sobre los ingresos por infarto agudo de miocardio en Uruguay. *Rev Med Urug.* - 2010. - Vol. 26. - págs. 206-215.

Schiller JH Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH y cols. Eastern Cooperative Oncology Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* - 2002. - 2 : Vol. 346. - págs. 92-8.

Schrump. (2011). Non Small Cell Lung Cancer. *Principles and Practice of Oncology. 9th edition, Philadelphia, Lippincot, 799-847.*

Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, Fang L, Adiguzel I, Huang JE, Karlin DA, Faoro L, Scappaticci FA, Socinski MA. Randomized phase II study of Bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol.* - 2011. - 16 : Vol. 29. - págs. 2215-22.

Stanisic S, Bischoff HG, Heigener DF, Vergnenègre A, de Castro Carpeño J, Chouaid C, Walzer S, Mueller E, Schmidt E. Societal cost savings through bevacizumab -based treatment in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* - 2010. - Suppl. 1 : Vol. 69. - págs. S24-30.

Tassinari D, Sartori S, Papi M, Drudi F, Castellani C, Carloni F, Tombesi P, Lazzari-Agli L. Bevacizumabin the treatment of advanced, non-squamous non-small cell lung cancer: an evidence-based approach. *Oncology.* -2011. 80(5-6), 350-8.

Varangot M Santander G, Touya D. Pautado de Oncología Médica 2009. Cáncer de Pulmón. *Revista de Oncología Médica.* - 2009. - Vol. http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/files/OncoUy_1.pdf. - págs. 13-22.

Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of Bevacizumabfor unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *ClinDrugInvestig.,* 2010;30(4), 229-41.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Anexo

Resultados de eficacia.

Figura 1. Resultados del meta-análisis para sobrevida global considerando la rama de tratamiento de Bevacizumab 7,5 mg/Kg.

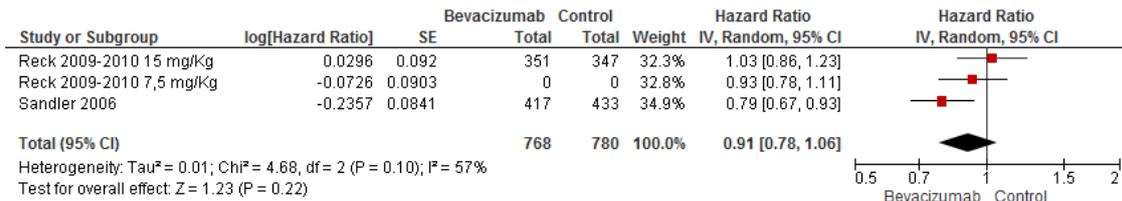


Figura 2. Resultados para sobrevida global sin considerar la rama de tratamiento de Bevacizumab 7,5 mg/Kg.

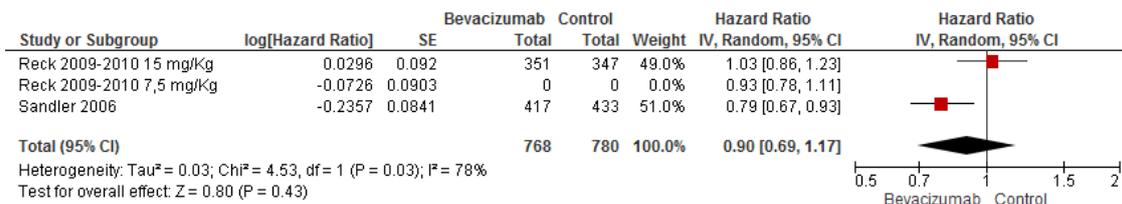
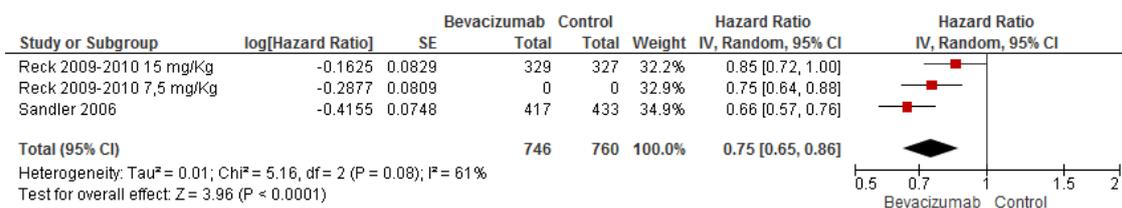


Figura 3. Resultados del meta-análisis para la sobrevida libre de progresión.



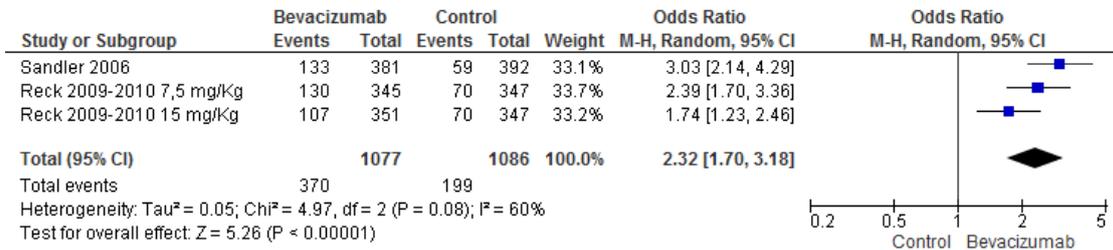


EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 4. Resultados del meta-análisis para la respuesta global.



Resultados de seguridad

Figura 5. Resultados para muertes debidas al tratamiento.

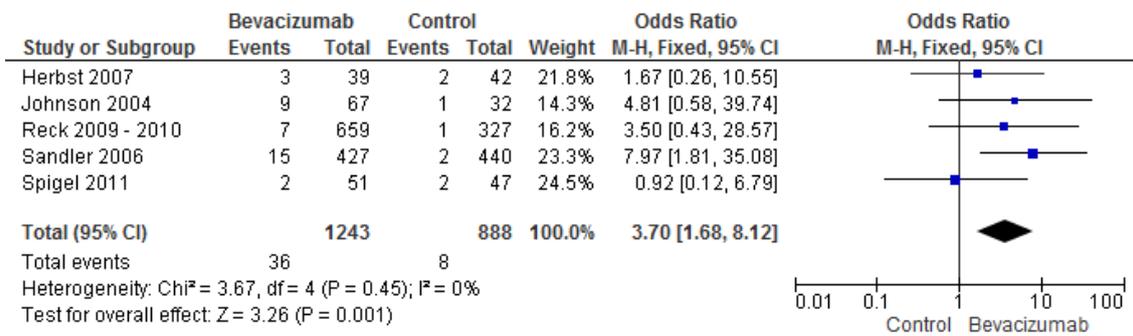
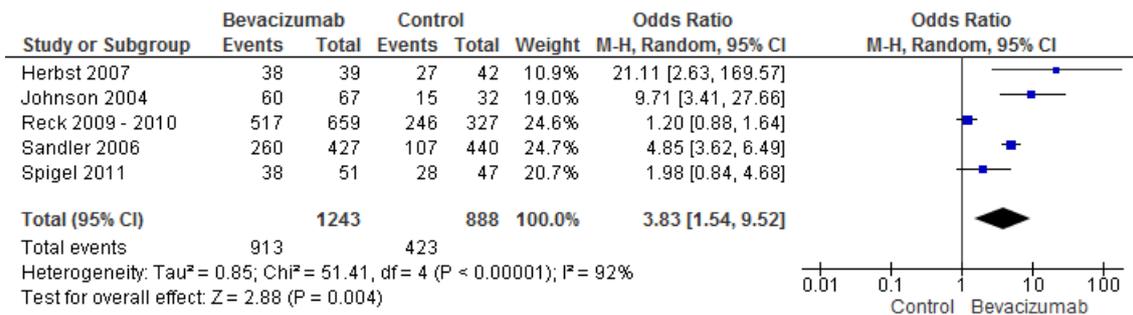


Figura 6. Resultados para eventos adversos grados ≥ 3.





EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bevacizumab (Avastin®) para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 7. Resultados para sangrados de todo tipo.

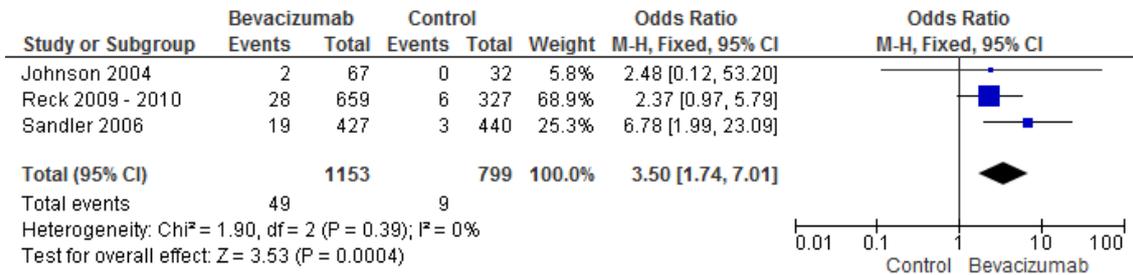


Figura 8. Resultados para perforaciones gastrointestinales.

