



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

**Medicamento** : Bevacizumab 400mg inyectable

**Indicación/Condición Clínica** :

Tratamiento para cáncer de pulmón de células no pequeñas

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

#### 2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.<sup>1</sup> Dosificación:

- Bevacizumab en adultos:
  - **Cáncer de pulmón de células no pequeñas** (histología de células no escamosa) IV: 15mg/kg cada 3 semanas (en combinación con carboplatino y paclitaxel) en 4-6 ciclos seguida por el tratamiento de mantenimiento (uso sin aprobación) de Bevacizumab 15mg/kg cada 3 semanas como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Sandler, 2006).

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.<sup>2</sup> Menciona:

Las indicaciones aprobadas de Bevacizumab por la FDA son:

- ✓ Glioblastoma multiforme del cerebro, enfermedad recurrente, progresiva después de terapia previa.
- ✓ Cáncer colorectal metastásico, terapia de primera o segunda línea, en combinación con quimioterapia a base de 5-fluorouracilo IV.
- ✓ Cáncer colorectal metastásico, terapia de segunda línea, en combinación con fluoropirimidina/irinotecan o quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino, en pacientes que han progresado en un régimen de primera línea que contienen Bevacizumab.
- ✓ Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, recurrente o metastásico, no resecable, localmente avanzado, primera línea de tratamiento en combinación con paclitaxel y carboplatino (2007).

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, avanzado o recurrente, primera línea de terapia en combinación con cisplatino y gemcitabina:**

Aprobación de la FDA: Adulto, no; Pediátrica, no

Eficacia: Adulto, pruebas no son concluyentes

Recomendación: Adultos, clase III

Fuerza de evidencia: adulto, categoría B

<sup>1</sup>Up ToDate. Bevacizumab. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/bevacizumab-drug-information?source=search\\_result&search=bevacizumab&selectedTitle=1%7E62](http://www.uptodate.com/contents/bevacizumab-drug-information?source=search_result&search=bevacizumab&selectedTitle=1%7E62)

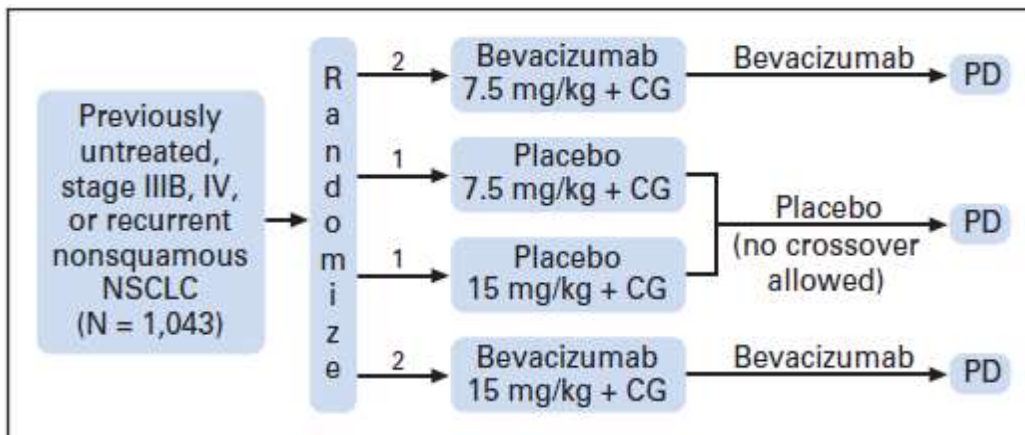
<sup>2</sup>Micromedex. Bevacizumab. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionI/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/BEVACIZUMAB/servicesTitle/BEVACIZUMAB](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionI/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/BEVACIZUMAB/servicesTitle/BEVACIZUMAB)

## Ensayos clínicos:

1) Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, et al.<sup>3</sup> Ensayo de fase III de cisplatino y gemcitabina con placebo o con Bevacizumab como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa: AVAIL.

Pacientes con estadio IIIB (aproximadamente 8% de materia seca), estadio IV o enfermedad recurrente (aproximadamente 7%) fueron asignados al azar, placebo (n=347; mediana de edad, 59 años, rango 29 y 83 años), Bevacizumab 7.5mg/kg (n=345; mediana de edad, 57 años, rango de 26 a 81 años), o Bevacizumab 15mg/kg (n=351; mediana de edad, 59 años, rango de 20 y 83 años) IV día 1 además de cisplatino 80mg IV el día 1 y gemcitabina 1250mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1 y 8 cada 3 semanas durante 6 ciclos. Se excluyeron a pacientes con tumores que invadieron o contigua a los vasos sanguíneos principales. Con una mediana de seguimiento de al menos 7 meses, un análisis por intención de tratar demostró que comparado con placebo, la mediana PFS fue significativamente mayor en ambas dosis: con dosis bajas de Bevacizumab (cociente de riesgo (CR), 0.75; 95% CI, 0.62 a 0.91, 6,7 vs 6.1 meses; p=0,003) y con dosis alta de Bevacizumab (6,5 vs 6.1 meses; HR, 0.82; 95% IC: 0,68 a 0,98; p=0,03). La tasa de respuesta objetiva (ORR; criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) también fue significativamente mayor en la dosis-baja (34,1% frente al 20,1%; p<0.0001) tanto en la dosis-alta (30,4% frente al 20,1%; p=0.0023) en los brazos de Bevacizumab en comparación con placebo. La duración media de respuesta fue 6.1 meses en ambos brazos de Bevacizumab y 4,7 en el brazo placebo.

Los efectos adversos de grado 3 o superior que ocurrieron con mayor incidencia en los grupos con dosis bajas y altas de Bevacizumab que en el grupo placebo, respectivamente incluyeron: neutropenia (40%, 36%, 32%), vómitos (7%, 9%, 4%), hipertensión (6%, 9%, 2%), sangrado (4%, 4%, 2%), proteinuria (menos de 1%, 1%, 0%) y hemorragia pulmonar (1.5%, 0,9%, 0,6%). Hemorragia pulmonar fatal ocurrió en 1,2% con la dosis baja y 0,9% con la dosis alta del grupo de Bevacizumab y 0.3% del grupo placebo.



**Fig 1.** Study schema. CG, cisplatin plus gemcitabine; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD, progressive disease.

<sup>3</sup> Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.: ensayo de fase III de cisplatino y gemcitabina con placebo o con Bevacizumab como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa: provecho. J Clin Oncol 2009; 8:1227-1234.

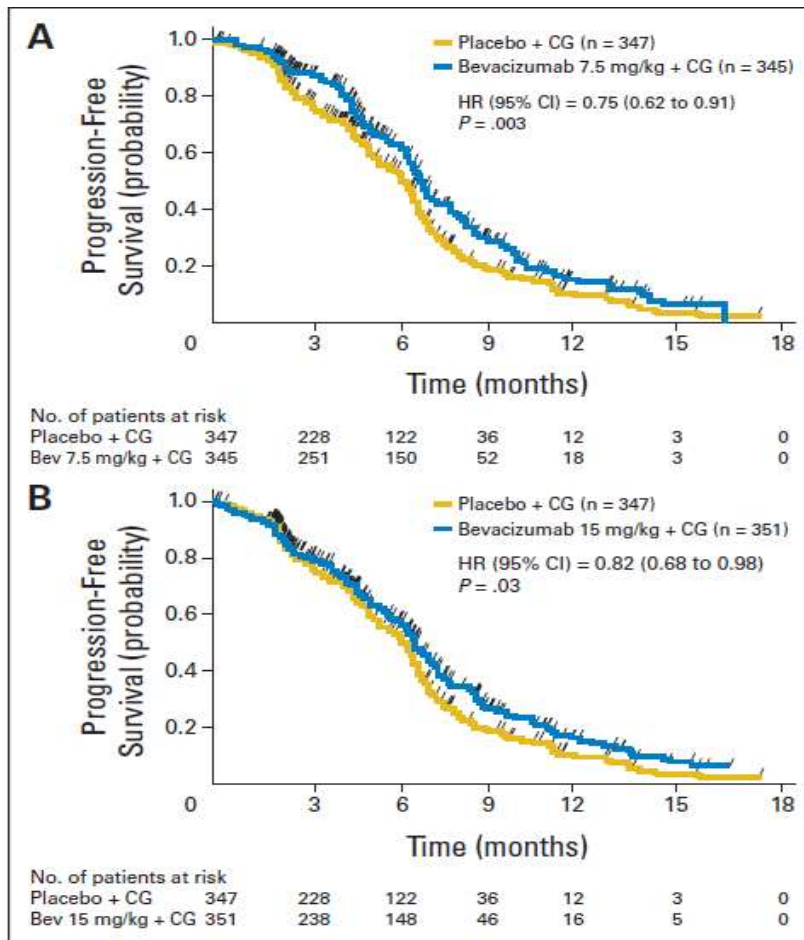


Fig 3. Plot of Kaplan-Meier estimates for progression-free survival (intent-to-treat population) for the (A) 7.5 mg/kg bevacizumab (Bev) arm and (B) 15 mg/kg bevacizumab arm compared with placebo. CG, cisplatin plus gemcitabine; HR, hazard ratio.

2) Reck M, et al.<sup>4</sup> Supervivencia total con gemcitabina-cisplatino y Bevacizumab o placebo como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso: resultados de un ensayo aleatorio fase III (AVAiL).

La adición de Bevacizumab a cisplatino y gemcitabina como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso avanzado o recurrente no produjo ninguna mejoría en la supervivencia global (SG).

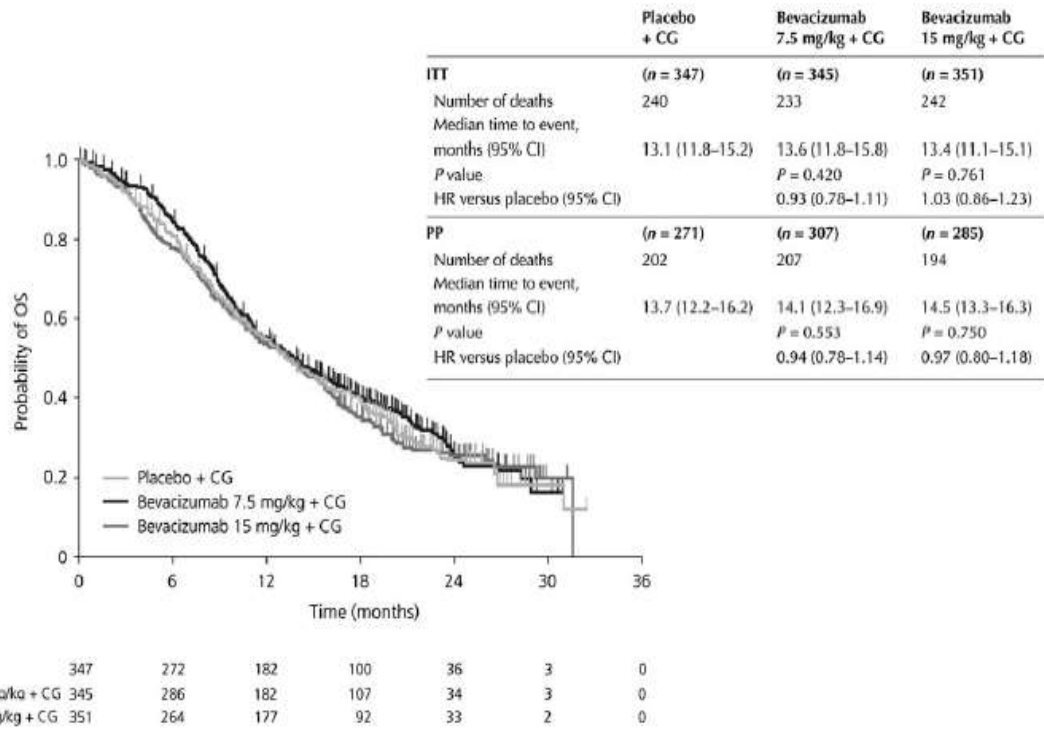
Con una mediana de seguimiento de al menos 12,5 meses, OS no fue significativamente diferente en el brazo con dosis-baja de Bevacizumab (13,6 meses; HR 0,93; 95% IC: 0,78 a 1,11) o en el brazo con dosis-alta de Bevacizumab (13,4 meses; HR 1.03; 0.86 a 1,23, IC 95%) en comparación con el brazo de placebo (13,1 meses).

En comparación con el placebo, el ORR seguía siendo significativamente mayor en las dosis bajas (37,8% frente al 21,6%; p<0.0001) y dosis altas (34.6% frente al 21,6%; p=0.0002) en los grupos de Bevacizumab.

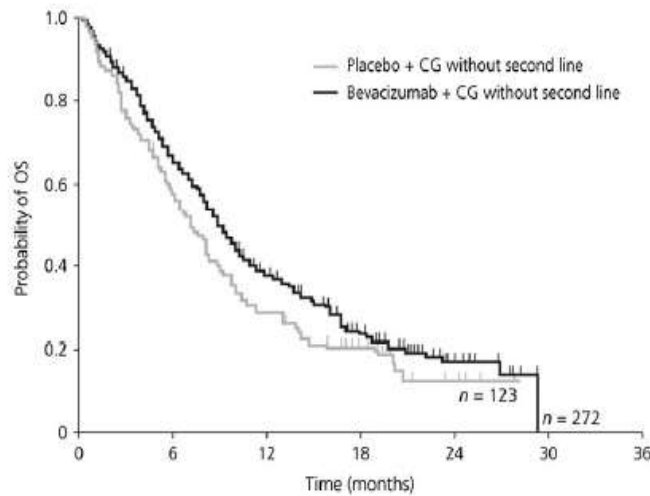
<sup>4</sup> Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al: la supervivencia general con gemcitabina-cisplatino y Bevacizumab o placebo como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso: resultados de un ensayo aleatorio fase III. Ann Oncol 2010; 9:1804-1809



A



B



**Figure 1.** Plots of Kaplan–Meier estimates for OS (ITT population) for the bevacizumab 7.5 mg/kg group and the bevacizumab 15 mg/kg group relative to placebo, together with time to event data for the OS analysis in the ITT and PP populations (A) and for the subgroup of patients who did not receive poststudy therapy (B). In panel b, data from the two bevacizumab groups have been pooled. CG, cisplatin–gemcitabine; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; OS, overall survival; PP, per protocol.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, recurrente o metastásico, no resecable, localmente avanzado, primera línea de tratamiento en combinación con paclitaxel y carboplatino**

Aprobación de la FDA: Adulto, sí; Pediátrica, no  
 Eficacia: Adulto, evidencia favorece la eficacia  
 Recomendación: Adultos, clase IIa  
 Fuerza de evidencia: adulto, categoría B

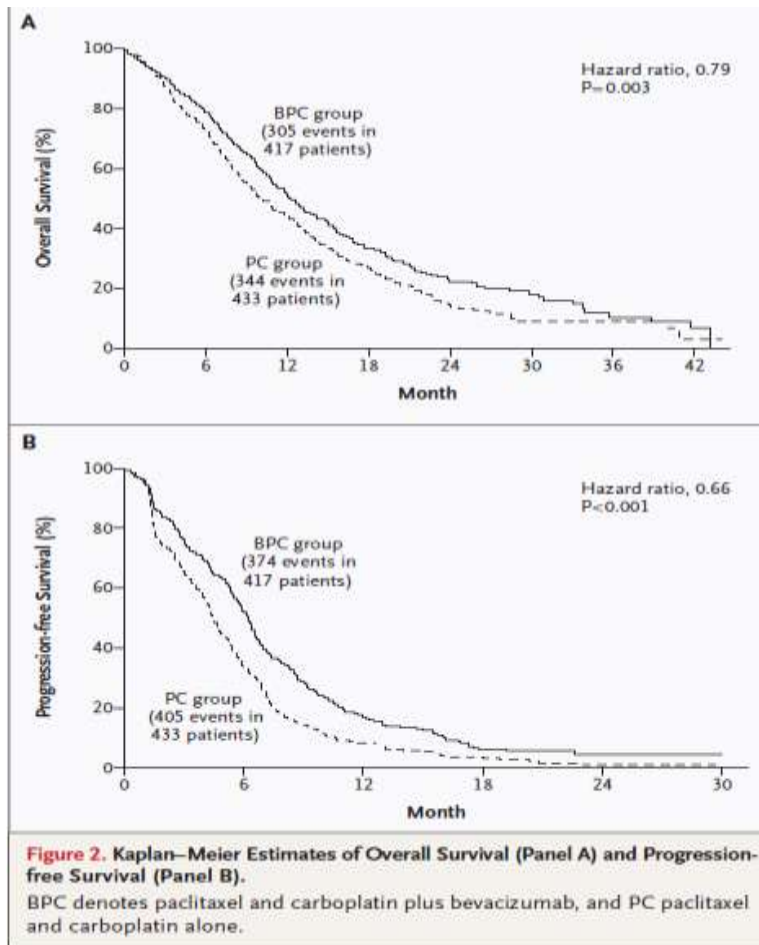


## Ensayos clínicos:

1) Sandler A Gray R, Perry MC, et al.<sup>5</sup> Paclitaxel-carboplatino solo o con Bevacizumab para cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado activo-controlado (ensayo de ECOG 4599, llevado a cabo principalmente en los Estados Unidos; n=878) entre los pacientes sin quimioterapia previa con cáncer de pulmón localmente avanzado, metastásico o recurrente de célula no pequeñas (CPCNP) no escamoso, la adición IV de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino mejoró significativamente la mediana de la supervivencia global (OS) en comparación con el régimen combinado de paclitaxel y carboplatino solo. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir 6 ciclos de paclitaxel 200mg (2), carboplatino AUC=6, más bevacizumab 15mg/kg (PCB) en el día 1 (n=434) o un régimen de control con paclitaxel/carboplatino (PC) combinado (n=444) administrado por vía IV una vez cada 3 semanas. Bevacizumab como monoterapia una vez cada 3 semanas se continuó en 53% de los pacientes en el brazo de PCB después de la terminación o la interrupción de 6 ciclos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La mayoría de los pacientes (57%) eran menores de 65 años (edad promedio 63 años). Hubo más pacientes de sexo masculino en el grupo de PC que en PCB (58% vs 50%, p=0,03). La gran mayoría (89%) tuvieron CPCNP recién diagnosticados, de los cuales 12% tenían estadio IIIB con derrame pleural maligno y 76% tenían enfermedad en etapa IV. Basado en el análisis de intención de tratar con una mediana de seguimiento de 19 meses, los pacientes en el brazo de PCB alcanzaron mayor mediana OS (12,3 meses) en comparación con individuos en el brazo de PC (10,3 meses) (cociente de riesgo (CR) 0,79; IC 95%: 0,67 a 0,92; p=0.003); sin embargo, no hubo diferencias en un análisis de subgrupos de pacientes de 65 años o más (n=366; CR, 0,89; IC 95%, 0,7 a 1,14). Las tasas de supervivencia fueron superiores entre pacientes que recibieron el régimen combinado de PC con bevacizumab que sin bevacizumab en 1 año (51% vs 44%) y 2 años (23% vs 15%). La adición de bevacizumab paclitaxel y carboplatino en comparación con el tratamiento de la PC solo, también llevó a mejoras en la mediana de supervivencia libre de progresión (6,2 meses vs 4,5 meses; HR 0,66; IC 95%, 0,57 a 0,77; p<0.001) y en la tasa global de respuesta (35% vs 15%, p<0.001). El análisis de subgrupos indicó que el estado de fase en la enfermedad, radioterapia previa, enfermedad recurrente y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no se correlacionó con la supervivencia global. También hubo una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (25,5% vs 16,8%) y trombocitopenia (1,6% vs 0.2%) informados en el brazo de PCB que en el brazo PC. El tratamiento de PCB se asoció también con mayor incidencia de hipertensión grados 3/4 (7% vs 0.7%), hiponatremia (3,5% vs 1.1%), proteinuria (3,1% vs 0%), cefalea (3% vs 0,5%), erupción (2,3% vs 0,5%) y sangrado (4,4% vs 0.7%) en comparación con PC solo (p<0.05).

<sup>5</sup> Sandler A Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatino solo o con Bevacizumab para cáncer de pulmón de células no pequeñas. N Engl J Med 2006; 355 (24): 2542-2550



2) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al.<sup>6</sup> Estudio de fase II, primera línea de carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes japoneses con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa avanzada:

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue mejor estadísticamente significativa, pero no la mediana supervivencia global (SG), en pacientes japoneses sin quimioterapia previa localmente avanzado, metastásico o recurrente no escamoso, con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en un estudio multicéntrico, randomizado, open-label fase II (ensayo JO19907; n=180). Los pacientes fueron asignados al azar en dos brazos, uno para recibir paclitaxel 200mg y carboplatino (AUC=6) más bevacizumab 15mg/kg (bevacizumab-CP) (n=121; mediana de edad, 61 años, 36% mujeres; 31% nunca fumaron) y otro brazo control de CP (n=59; mediana de edad, de 60 años, el 36% mujeres, 32% nunca fumador) administrado vía IV el día 1 de un ciclo de 21 días para 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En ausencia en la progresión de la enfermedad, los pacientes que fueron tratados con al menos 3 ciclos de bevacizumab-CP podrían continuar con la monoterapia de bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La monoterapia con bevacizumab una vez cada 21 días continuó en 60,5% de los pacientes en el brazo de bevacizumab-CP para una mediana de 6 ciclos (rango, 1 a 25 ciclos). La mediana de PFS fue (criterio de valoración principal) 6,9 meses (95% CI, 6.1 a 8,3 meses) en el brazo de bevacizumab-CP en comparación con 5,9 meses (95% CI, 4.2 a 6.5 meses) en el brazo de CP (cociente de riesgo (CR) 0,61; IC 95%: 0,42 a 0,89; p=0,009). La mediana OS fue de

<sup>6</sup> Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Estudio de fase II de primera línea carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes japoneses con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa avanzada. *Cáncer de pulmón* 2012; 3:362-367.

22.8 meses (95% CI, 18.1 a 28.2 meses) en el brazo de bevacizumab-CP en comparación con 23.4 meses (IC 95%, 17,4 a 28,5 meses) en el brazo de CP (HR 0.99; IC 95%: 0,65 a 1.5; p=0.9526). La mayoría de los pacientes recibieron terapias post estudio, incluyendo la segunda línea (bevacizumab-CP 82% vs CP 86%) y la tercera línea de quimioterapia (bevacizumab-CP (48% vs CP 57%). La interrupción de la quimioterapia debido a eventos adversos ocurrió con mayor frecuencia en el brazo de bevacizumab-CP en comparación con el brazo del CP (33% vs 26%). Neutropenias de grado 4 se produjeron en pacientes significativamente mayor tratados con bevacizumab-CP en comparación con el CP solo (73% vs 57%; p=0,395).

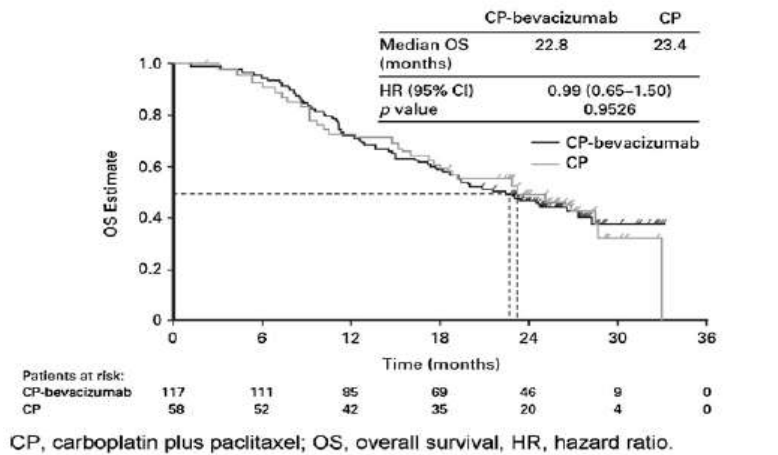
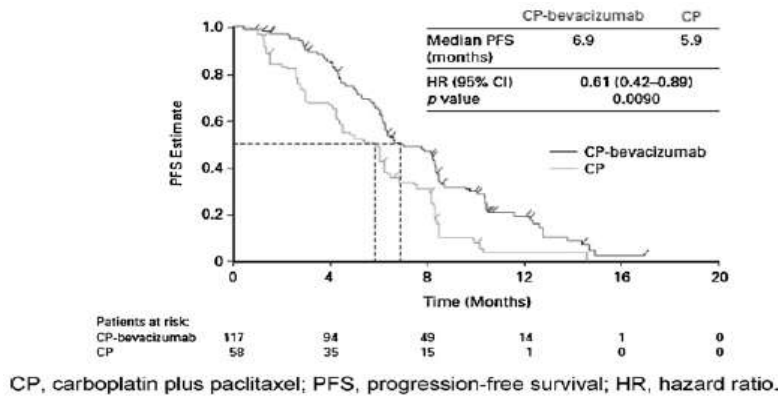


Fig. 2. Kaplan-Meier estimate of PFS and OS.

Best tumor response in evaluable patients according to RECIST.

	CP (n=58)	Bevacizumab-CP (n=117)
CR, n (%)	0	1 (0.9%)
PR, n (%)	18 (31.0%)	70 (59.8%)
SD, n (%)	23 (39.7%)	39 (33.3%)
PD, n (%)	14 (24.1%)	5 (4.3%)
Non-evaluable, n (%)	3 (5.2%)	2 (1.7%)
ORR, % (95% CI)	31.0% (19.5-44.5)	60.7% (51.2-69.6) <sup>a</sup>
DCR, % (95% CI)	70.7% (57.3-81.9)	94.0% (88.1-97.6) <sup>b</sup>

CP, carboplatin plus paclitaxel; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ORR, objective response rate, DCR, disease control rate.

<sup>a</sup> p=0.0013 versus CP (Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted with the stratification factors used for randomization).

<sup>b</sup> p=0.0002 versus CP (Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted with the stratification factors used for randomization).



Agencia Europea del Medicamento (EMA).<sup>7</sup> Bevacizumab: Autorizado para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

En los ensayos E4599 y BO1774 se investigaron la seguridad y eficacia de Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas.

- **Ensayo E4599:**

Multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Bevacizumab como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas: Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC=6,0; ambos mediante perfusión IV) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Bevacizumab a una dosis de 15mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Bevacizumab en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes para los dos brazos.

Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio, el 32,2% (136/422) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Bevacizumab y el 21,1% (89/422) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Bevacizumab. El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la siguiente Tabla se presentan los resultados:

**Tabla 11 Resultados de eficacia del ensayo E4599**

	Brazo 1 Carboplatino/ Paclitaxel	Brazo 2 Carboplatino/ Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,3	12,3
Razón de riesgos	0,80 (p=0,003) IC del 95% (0,69; 0,93)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,8	6,4
Razón de riesgos	0,65 (p<0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

En un análisis exploratorio, el beneficio de Bevacizumab en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma.

<sup>7</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Ficha Técnica de Bevacizumab (Avastin). Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>.





• **Ensayo BO17704:**

Fase III aleatorizado, doble ciego de Bevacizumab asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión, las variables secundarias del ensayo incluyeron la duración de la supervivencia global.

Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión intravenosa de 80mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en el día 1 y perfusión intravenosa de 1250mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Bevacizumab a una dosis de 7,5 o 15mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Bevacizumab, los pacientes podían recibir Bevacizumab en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277/296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuaron recibiendo diferentes terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la supervivencia global.

**Tabla 12 Resultados de eficacia del ensayo BO17704**

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 7.5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razón de riesgos		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Tasa de mejor respuesta global <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

<sup>a</sup> Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio

Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razón de riesgos		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]



## 2.2 SEGURIDAD

UpToDate.<sup>8</sup> Drug information menciona:

Las reacciones adversas significativas de Bevacizumab: Porcentajes registrados como monoterapia y como parte de los regímenes combinados de quimioterapia. Algunos estudios informaron sólo  $\geq 4$  grados de toxicidad hematológica y  $\geq 3$  grados de toxicidad no hematológica.

- > 10%:
  - Cardiovascular: hipertensión (12% a 34%; grados 3/4: 5% a 18%), evento tromboembólicos ( $\leq 21\%$ ; grados 3/4: 15%); hipotensión (7% a 15%).
  - Sistema nervioso central: dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (24% a 37%; grados 3/4: 2% a 4%), mareos (19% a 26%), fatiga ( $\leq 45\%$ ; grados 3/4: 4% a 19%), neuropatía sensorial (grados 3/4: 1% a 17%, en combinación con paclitaxel: (24%)
  - Dermatológica: alopecia (6% a 32%), piel seca (7% a 20%), dermatitis exfoliativa (3% a 19%), decoloración de la piel (2% a 16%)
  - Gastrointestinal: dolor abdominal (8% a 61%; grados 3/4: 8%), vómitos (47% a 52%; grados 3/4:  $\leq 11\%$ ), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (4% a 40%), diarrea (grados 3/4: 1 a 34%), estomatitis (30% a 32%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), pérdida de peso (15% a 20%), flatulencia (11% a 19%), náuseas (grados 3/4:  $\leq 12\%$ )
  - Hematológicos: leucopenia (grados 3/4: 37%), neutropenia (grado 4: 21 a 27%)
  - Neuromuscular y esquelético: mialgia (8% a 19%), lumbalgia ( $\leq 12\%$ )
  - Renal: proteinuria (4% a 36%; grados 3/4:  $\leq 7\%$ ; mediana de inicio: 5.6 meses; el tiempo promedio de resolución: 6.1 meses)
  - Respiratorio: infección respiratoria superior (40% a 47%), epistaxis (19% a 35%), disnea (25% a 26%), rinitis.
  - Otros: infección ( $\leq 55\%$ ; grave: 7% al 14%, neumonía, catéter, o infecciones de la herida).

Micromedex.<sup>9</sup> Menciona que las Reacciones adversas graves de Bevacizumab son: tromboembolismo arterial, fístula de la vejiga, fístula broncopleurales, oclusión de la arteria cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis venosa profunda, neutropenia febril, fístula del conducto biliar, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemoptisis hemorragia, grado 3 o superior, infarto cerebral hemorrágico, hipertensión, grado 3 o superior, encefalopatía hipertensiva, deteriorada la cicatrización de heridas neumonía intersticial, infarto de miocardio, síndrome nefrótico, neutropenia grado 3 o superior, perforación de la vejiga, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, hemorragia subaracnoidea, fístula traqueoesofágica, ataque isquémico transitorio.

<sup>8</sup>UpToDate. Drug Information. Bevacizumab. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/bevacizumab-drug-information?source=search\\_result&search=bevacizumab&selectedTitle=1%7E62](http://www.uptodate.com/contents/bevacizumab-drug-information?source=search_result&search=bevacizumab&selectedTitle=1%7E62)

<sup>9</sup>Micromedex. Bevacizumab. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/BEVACIZUMAB/servicesTitle/BEVACIZUMAB](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/BEVACIZUMAB/servicesTitle/BEVACIZUMAB)



Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.<sup>10</sup> Ensayo de fase III de cisplatino y gemcitabina con placebo o con Bevacizumab como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa. Eventos adversos:

**Table 3.** Summary of Selected Severe (grade  $\geq 3$ ) AEs, Severe AEs of Special Interest, and Pulmonary Hemorrhage Events (safety population)

AE	Placebo + CG (n = 327)		Bevacizumab 7.5 mg/kg + CG (n = 330)		Bevacizumab 15 mg/kg + CG (n = 329)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Patients with $\geq 1$ severe (grade $\geq 3$ ) AE	246	75	252	76	265	81
Neutropenia*	104	32	132	40	117	36
Thrombocytopenia	76	23	89	27	77	23
Anemia	44	13	34	10	34	10
Asthenia	9	3	17	5	15	5
Vomiting	12	4	24	7	31	9
Hypertension	5	2	21	6	28	9
Severe AEs of interest						
Bleeding	6	2	14	4	14	4
Proteinuria	—	—	1	< 1	4	1
GI perforation	2	< 1	—	—	1	< 1
Ischemic events†	15	5	8	2	10	3
Venous thromboembolic events	21	6	24	7	23	7
Hemoptysis (all grades)	17	5.2	23	7.0	32	9.7
Pulmonary hemorrhage (grade $\geq 3$ )	2	0.6	5	1.5	3	0.9
Fatal pulmonary hemorrhage	1	0.3	4	1.2	3	0.9

Abbreviations: AE, adverse event; CG, cisplatin plus gemcitabine.  
 \*Febrile neutropenia occurred in four (1%), five (2%), and seven (2%) patients in the placebo, low-dose bevacizumab, and high-dose bevacizumab arms, respectively.  
 †Includes events reported as myocardial ischemia or infarction, cerebral infarction, cerebrovascular accident, cerebral ischemia, ischemic stroke, and peripheral arterial thrombotic events.

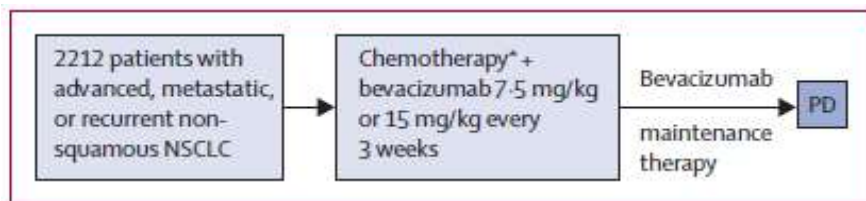
L Crino, Dansin E, Garrido P, et al.<sup>11</sup> Seguridad y eficacia de la terapia de primera línea con bevacizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa, avanzado (SAiL, MO19390): un estudio de fase 4.

El tratamiento de primera línea con bevacizumab más quimioterapia estándar se asoció con toxicidad aceptable y eficacia favorable en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzada no escamosa. En este estudio multinacional, open-label, de fase 4, los pacientes (mediana de edad, 58,8 años; intervalo, 24 a 86 años y estatus de tabaquismo (nunca), 30%) con tratamiento previamente inoperables, localmente avanzado (etapa IIIB, 20%), metastásica (etapa IV, 80%), o cáncer recurrente (adenocarcinoma, 86%) fueron elegibles para su inscripción. Se excluyeron los pacientes que requirieron dosis completa de anticoagulante o tratamiento antitrombótico; sin embargo, 4% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento anticoagulante profiláctico al inicio del estudio. El tratamiento consistió en bevacizumab 7.5mg/kg (n=261) o 15mg/kg (n=1947) el día 1 cada 3 semanas más quimioterapia de primera línea estándar incluyendo los regímenes de doblete de carboplatino (general: n=1087; paclitaxel + carboplatino (PC): n=555), regímenes de doblete de cisplatino (n=829), regímenes de doblete no platino (n=13), terapia basada en taxanos (n=794) y monoterapia (con carboplatino, cisplatino, docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina) (n=42) para un máximo de 6 ciclos (mediana del número de ciclos de quimioterapia 5; rango de ciclos 1 a 14). El tratamiento como agente único con bevacizumab podía continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad

<sup>10</sup> Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.: ensayo de fase III de cisplatino y gemcitabina con placebo o con Bevacizumab como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa: provecho. J Clin Oncol 2009; 8:1227-1234.

<sup>11</sup> L Crino, Dansin E, Garrido P, et al.<sup>11</sup> Seguridad y eficacia de la terapia de primera línea de bevacizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa, avanzado (SAiL, MO19390): un estudio de la fase 4. The Lancet Oncology 2010; 8:733-740

inaceptable (mediana del número de ciclos de bevacizumab, 7; rango de ciclos 1 a 43). La seguridad era el objetivo primario de este estudio. En general, 834 pacientes (38%) tenían 1 o más evento adverso graves y 288 pacientes (13%) experimentaron un evento adverso grave asociada a bevacizumab. Se informó eventos adversos de grado 3 o más asociados a bevacizumab incluyendo tromboembolismo (n=172; 8%), hipertensión (n=125; 6%), hemorragia general (n=80; 4%), proteinuria (n=67; 3%), perforación gastrointestinal (GI) (n=27; 1%), hemorragia pulmonar o hemoptisis (n=15; 1%), complicaciones de cicatrización (n=2; menos del 1%), CNS sangrado (n=2; menos del 1%) y la insuficiencia cardíaca congestiva (n=11; menos del 1%). Además, eventos adversos de grado 3 o más asociados a bevacizumab ocurrieron en 18%, 22%, 23% y 29% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con regímenes de carboplatino (doblete), cisplatino (doblete), regímenes no platino (doblete) y monoterapia, respectivamente. Los eventos adversos asociados a bevacizumab que condujeron a la muerte de paciente fueron de CHF (618 eventos; 33%), perforación GI (8 de 30 eventos; 27%), tromboembolismo (26 de 324 eventos; 8%) y sangrado (17 de 1347 eventos; 1%). Con una mediana de seguimiento de 380.4 +/-215.8 días, la mediana del tiempo hasta la progresión (TTP) y la supervivencia global (SG) en el tiempo total del estudio por intención de tratar fue 7.8 meses (IC 95%, 7,5 a 8,1 meses) y 14,6 meses (95% CI, 13,8 a 15,3 meses), respectivamente.



**Figure 1: Study design**

NSCLC=non-small-cell lung cancer. PD=progressive disease. \*Platinum-based chemotherapy or standard-of-care first-line NSCLC chemotherapy regimen, as selected by the centre; this regimen could include non-platinum doublets or single-agent chemotherapy, if appropriate.

	ITT population (N=2212)	Patients with AEs of special interest, grades 1-5	Patients with AEs of special interest, grade ≥3	Median TTP (months)	Median OS (months)
Carboplatin doublets	1087 (49%)	763 (70%)	192 (18%)	7.6 (7.2-8.1)	14.3 (13.2-15.6)
Cisplatin doublets	829 (37%)	573 (69%)	182 (22%)	7.8 (7.4-8.3)	14.7 (13.7-16.0)
Non-platinum doublets	13 (1%)	9 (69%)	3 (23%)	7.8 (4.1-19.5)	8.1 (5.7-13.0)
Monotherapy*	42 (2%)	28 (67%)	12 (29%)	7.0 (6.0-9.7)	9.4 (5.3-14.7)
Switched	231 (10%)	152 (66%)	42 (18%)	8.4 (7.7-9.3)	16.6 (14.0-19.5)
Other†	10 (<1%)	1 (10%)	1 (10%)	8.5 (4.4-16.8)	13.8 (4.4-21.7)

Data are number of patients (%) or median (95% CI). Safety and efficacy analyses are based on the intention-to-treat population (ITT). Percentages of patients with adverse events (AEs) are expressed as proportions within each chemotherapy regimen group, not as proportion of ITT population. TTP=time to disease progression. OS=overall survival. \*Carboplatin, cisplatin, docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. †Triplet and quadruplet chemotherapy regimens.

**Table 4: Safety and efficacy of bevacizumab-based therapy, by chemotherapy regimen**



	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade ≥3*
Overall bleeding	714 (32%)	129 (6%)	56 (3%)	8 (<1%)	17 (1%)	80 (4%)
Epistaxis	528 (24%)	67 (3%)	26 (1%)	3 (<1%)	0	28 (1%)
Pulmonary haemorrhage†	149 (7%)	32 (1%)	5 (<1%)	2 (<1%)	8 (<1%)	15 (1%)
CNS bleeding‡	5 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
Hypertension	364 (16%)	300 (14%)	120 (5%)	6 (<1%)	0	125 (6%)
Proteinuria	466 (21%)	231 (10%)	56 (3%)	11 (<1%)	0	67 (3%)
Thromboembolism	39 (2%)	79 (4%)	104 (5%)	54 (2%)	26 (1%)	172 (8%)
Gastrointestinal perforation	1 (<1%)	2 (<1%)	13 (1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	27 (1%)
Wound-healing complications	14 (1%)	10 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Congestive heart failure	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	11 (<1%)

Data are number of patients (%). ITT=intention-to-treat. \*Patients could have had more than one grade of the same event. †Pulmonary haemorrhage or haemoptysis. ‡Cerebral haemorrhage or haematoma.

**Table 3: Adverse events of special interest in the ITT population (N=2212), by Common Terminology Criteria grade**

Sandler A Gray R, Perry MC, et al.<sup>12</sup> Paclitaxel-carboplatino solo o con Bevacizumab para cáncer de pulmón de células no pequeñas. Eventos adversos:

**Table 2. Adverse Events, According to Treatment.\***

Adverse Event	Paclitaxel–Carboplatin Group (N = 440)			Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab Group (N = 427)			P Value
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5†	
	<i>number of patients (percent)</i>						
Neutropenia		74 (16.8)			109 (25.5)		0.002
Thrombocytopenia		1 (0.2)			7 (1.6)		0.04
Anemia		4 (0.9)			0		NS
Febrile neutropenia	8 (1.8)		1 (0.2)	17 (4.0)		5 (1.2)	0.02
Hyponatremia	4 (0.9)	1 (0.2)		11 (2.6)	4 (0.9)		0.02
Hypertension	2 (0.5)	1 (0.2)		29 (6.8)	1 (0.2)		<0.001
Proteinuria				11 (2.6)	2 (0.5)		<0.001
Headache	2 (0.5)			13 (3.0)			0.003
Rash or desquamation	2 (0.5)			10 (2.3)			0.02
Bleeding events (all)	3 (0.7)			19 (4.4)			<0.001
Central nervous system hemorrhage					3 (0.7)		
Epistaxis	1 (0.2)			3 (0.7)			
Hematemesis						2 (0.5)	
Hemoptysis	1 (0.2)			2 (0.5)	1 (0.2)	5 (1.2)	
Melena or gastrointestinal bleeding	1 (0.2)		1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)		
Other hemorrhage				1 (0.2)	1 (0.2)		

\* Values are unadjusted between-group differences. For hematologic adverse events, only data on grades 4 and 5 events were reported. NS denotes not significant (P>0.05).

† Three other grade 5 adverse events occurred in the paclitaxel–carboplatin–bevacizumab group: two patients had cerebrovascular events and one had a pulmonary embolus.

<sup>12</sup> Sandler A Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatino solo o con Bevacizumab para cáncer de pulmón de células no pequeñas. N Engl J Med 2006; 355 (24): 2542-2550



Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al.<sup>13</sup> Estudio de fase II, primera línea de carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes japoneses con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa avanzada. Eventos adversos:

Selected adverse events of special interest associated with carboplatin-paclitaxel ± bevacizumab therapy.

Event	CP (n = 58)			Bevacizumab-CP (n = 119)		
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4
<b>Hematologic toxicity</b>						
Leukopenia	48%	40%	2%	44%	46%	4%
Neutropenia	9%	28%	57%	5%	18%	73%
Decreased hemoglobin	76%	3%	5%	73%	10%	2%
Thrombocytopenia	59%	3%	5%	67%	4%	<1%
Febrile neutropenia	-	7%	0	-	8%	0
<b>Non-hematologic toxicity</b>						
Hypertension	10%	0	0	37%	11%	0
Bleeding	31%	0	0	77%	<1%	0
Hemoptysis	5%	0	0	22%	0	0*
Nasal bleeding	12%	0	0	72%	0	0
Venous thromboembolism	0	3%	0	4%	0	0
Arterial thromboembolism	0	0	0	0	0	<1%
Congestive heart disease	2%	0	0	0	0	<1%
Proteinuria	17%	0	0	51%	<1%	0
Fatigue	53%	0	0	49%	3%	0
Vomiting	31%	0	0	34%	2%	0
Neuropathy	81%	5%	0	80%	8%	0
Muscle pain	71%	0	0	70%	0	0
Joint pain	79%	0	0	81%	<1%	0
Elevated AST	36%	0	0	44%	2%	<1%
Elevated ALT	36%	5%	0	44%	3%	<1%
Hyponatremia	3%	0	0	6%	7%	<1%
Treatment-related death			0%			<1% <sup>2</sup>

<sup>2</sup> One grade 5 hemoptysis event was reported in the bevacizumab group.

CP, carboplatin plus paclitaxel; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

## 2.3 COSTO

Lista de precios publicado en el Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE)<sup>14</sup>:

INSTITUCION	MEDICAMENTO	PRECIO
PÚBLICO (FOSPOLI)	Bevacizumab 400mg inyectable	5087.00

## 2.4 REGISTROS

MEDICAMENTO	REGISTRO SANITARIO VIGENTE <sup>15</sup>
Bevacizumab 400mg inyectable	02

Bevacizumab, no está considerado en la 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.<sup>16</sup>

<sup>13</sup> Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Estudio de fase II de primera línea carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes japoneses con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosa avanzada. *Cáncer de pulmón* 2012; 3:362-367.

<sup>14</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado. Fecha de acceso marzo 2013. Disponible en [http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?scriptdo=PKU\\_CONSULTA\\_TOP.doview&\\_CALIFICADOR\\_=PORTLET.1.117.0.21.81&\\_REGIONID\\_=1&\\_PORTLETID\\_=117&\\_ORDERID\\_=0&\\_PAGEID\\_=21&\\_CONTENTID\\_=81&\\_USERID\\_=-1-USERID-->&\\_PRIVILEGEID\\_=1](http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?scriptdo=PKU_CONSULTA_TOP.doview&_CALIFICADOR_=PORTLET.1.117.0.21.81&_REGIONID_=1&_PORTLETID_=117&_ORDERID_=0&_PAGEID_=21&_CONTENTID_=81&_USERID_=-1-USERID-->&_PRIVILEGEID_=1)

<sup>15</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso marzo 2013.

### III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Bevacizumab inyectable para cáncer de pulmón de células no pequeñas, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME por no presentar un impacto significativo sobre la supervivencia global en comparación a las alternativas de medicamentos ya existentes en el PNUME.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

---

<sup>16</sup> 17ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)