



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/16ml inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer de colon metastásico

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

– Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA): ¹

- Bevacizumab en combinación con quimioterapia basado en 5-FU intravenoso está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- Cáncer metastásico de colon y recto, con quimioterapia a base de fluoropirimidinas-irinotecán o fluoropirimidinas-oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado en un régimen de primera línea que contiene bevacizumab (aprobada el 23 de Enero 2013)

European Medicines Agency (EMA): ²

- Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

– Dosis y administración:

Las dosis recomendadas son 5mg/kg o 10mg/kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con quimioterapia basado en 5-FU intravenoso

- Administrar 5mg/kg IV cada 2 semanas con IFL.
- Administrar 10mg/kg IV cada 2 semanas con FOLFOX4
- Administrar 5mg/kg IV cada 2 semanas o 7.5mg/kg cada 3 semanas cuando se utiliza en combinación con un régimen quimioterápico a base de fluoropirimidina-irinotecan o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que han progresado en un régimen de primera línea que contiene bevacizumab.^{1,2}

¹ Food and Drug Administration (FDA). AVASTIN® (Bevacizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

² European Medicines Agency (EMA). AVASTIN® (Bevacizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

2.1 EFICACIA

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Con irinotecan

- Hurwitz et al. 2004.³ (ensayo pivotal por el que se aprobó bevacizumab en la EMA y FDA) En un estudio fase III, de 813 pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo, 402 fueron asignados aleatoriamente para recibir irinotecan, fluorouracilo, leucovorina (IFL) más bevacizumab (5mg/kg cada 2 semanas) y 411 para recibir IFL mas placebo. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global. Los criterios de valoración secundarios fueron supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta, la duración de la respuesta, seguridad y la calidad de vida.

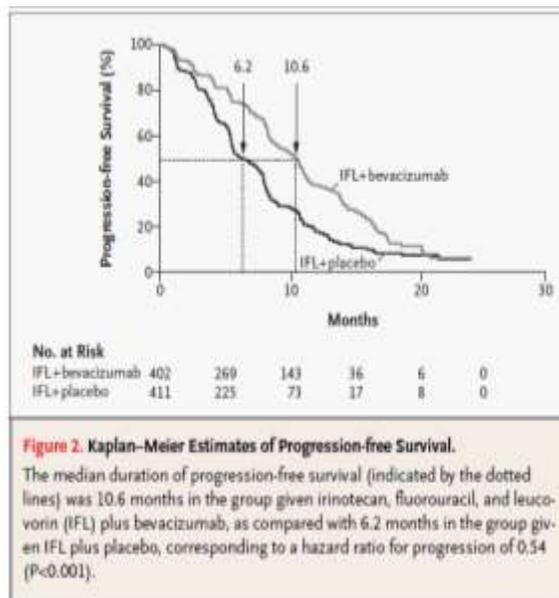
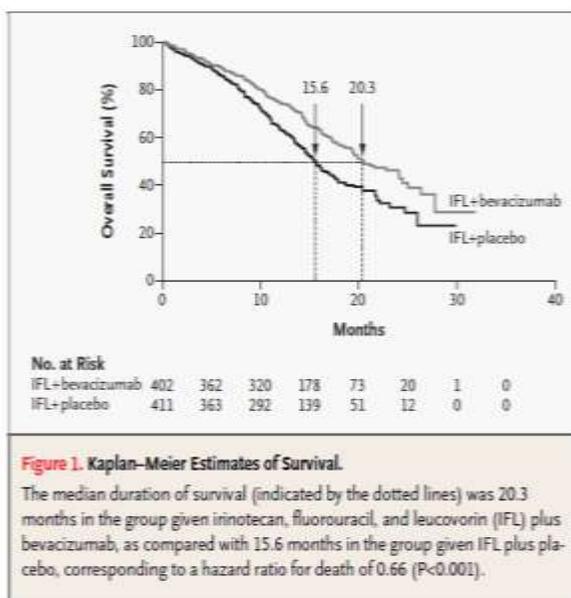


Table 3. Analysis of Efficacy.*

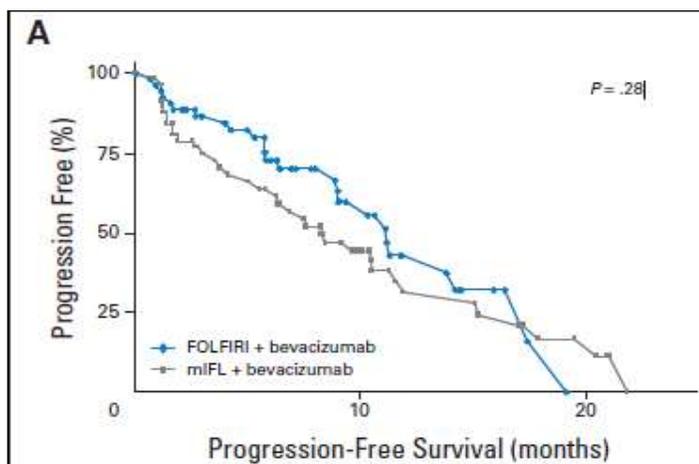
End Point	IFL plus Placebo	IFL plus Bevacizumab	P Value
Median survival (mo)	15.6	20.3	<0.001
Hazard ratio for death		0.66	
One-year survival rate (%)	63.4	74.3	<0.001
Progression-free survival (mo)	6.2	10.6	<0.001
Hazard ratio for progression		0.54	
Overall response rate (%)	34.8	44.8	0.004
Complete response	2.2	3.7	
Partial response	32.6	41.0	
Median duration of response (mo)	7.1	10.4	0.001
Hazard ratio for relapse		0.62	

* IFL denotes irinotecan, fluorouracil, and leucovorin.

³ Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335.

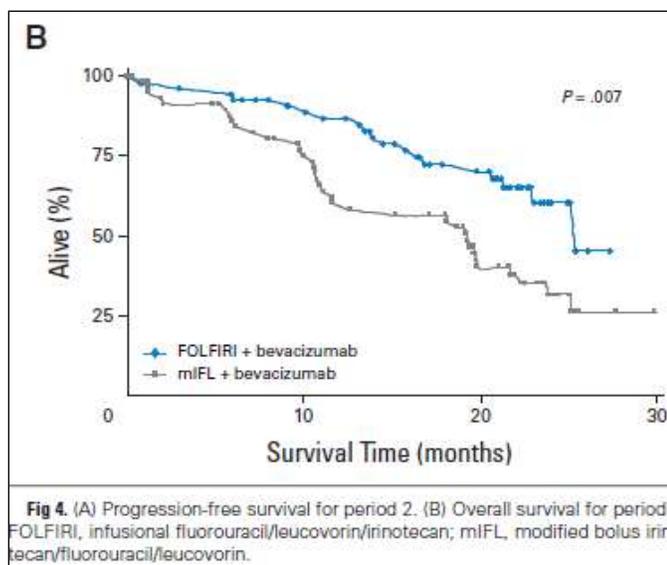
- Fuchs et al. (2007)⁴. Este estudio aleatorizado, abierto de fase III comparó la seguridad y eficacia de tres diferentes regímenes que contienen irinotecán en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico: irinotecán más 5-FU/LV (FOLFIRI), irinotecán más 5-FU/LV (mIFL), e irinotecán más capecitabina oral (CapelRI). Un total de 430 pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal metastásico fueron asignados aleatoriamente para recibir FOLFIRI (n=144), mIFL (n=141), o CapelRI (n=145). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al mismo tiempo a un tratamiento de doble ciego con celecoxib o placebo. En abril del 2004 después de que la FDA aprobará el uso de bevacizumab se modificó el protocolo para comparar FOLFIRI + bevacizumab con mIFL+ bevacizumab, dividiéndose el estudio en 2 periodos. Este estudio no contempla la eficacia adicional de bevacizumab (éste se añade a los dos ramas), pero puede servir para el análisis indirecto porque no existe hasta la fecha otro estudio con FOLFIRI+bevacizumab. En el período 2 se seleccionaron 117 pacientes que fueron asignados al azar a FOLFIRI + bevacizumab (n=57) o mIFL más bevacizumab (n=60), mientras que el grupo con CapelRI fue suspendido. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), y las variables secundarias son supervivencia global (OS), tasa de respuesta y la toxicidad. Los resultados se publicaron con 22.6 meses de seguimiento para el período 2.

- Supervivencia libre de progresión: 11.2 meses (FOLFIRI más bevacizumab) y 8.3 meses (mIFL más bevacizumab)



- Supervivencia global (mediana). 28 meses (FOLFIRI más bevacizumab) y 19.2 meses (mIFL más bevacizumab)

⁴ Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.



- La tasa de respuesta fue 58% y 53%, respectivamente.

En el último reporte (Fuchs, 2008)⁵ en una mediana de seguimiento de 34 meses, la mediana de supervivencia global en el grupo que recibió FOLFIRI/bevacizumab fue 28 meses y los que recibieron mIFL/bevacizumab fue 19.2 meses.

- Stathopoulos G.P. et al (2010)⁶. otro estudio europeo fase III, incluyó 222 pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo. 114 pacientes fueron asignados al azar a un régimen de quimioterapia más bevacizumab 7.5mg/kg y 108 pacientes con quimioterapia sola cada 3 semanas durante 8 ciclos. La quimioterapia consistió en Leucovorina 200mg/m², 5-FU 500mg/m², 135mg/m² de irinotecan. La mediana de seguimiento fue de 36 meses.
- La mediana de supervivencia global fue de 22 meses (IC95% 18.1-25.9) en el grupo con quimioterapia más bevacizumab y 25 meses (IC95% 18.1-31.9) en el grupo con quimioterapia sola. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.1391$).

⁵ Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study.

⁶ Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78:376.

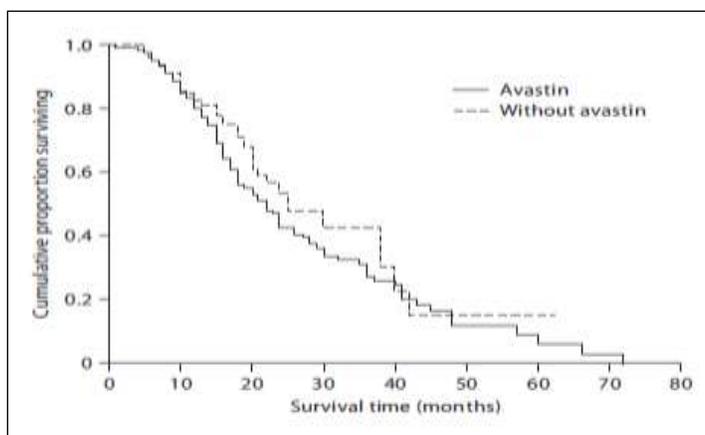


Fig. 1. Kaplan-Meier survival distribution curve.

- Con respecto a la tasa de respuesta, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

	Arm A	Arm B
Total number of patients	114 (100)	108 (100)
Complete response	–	–
Partial response	42 (36.8)	38 (35.2)
Stable disease	50 (43.9)	50 (46.3)
Progressive disease	22 (19.3)	20 (18.5)

Figures in parentheses are percentages.

Con Oxaliplatino

- El Estudio *Three Regimens of Eloxatin Evaluation (TREE)*.⁷ evaluó la seguridad y eficacia de tres regímenes de oxaliplatino y fluoropirimidinas, con o sin bevacizumab, como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico. 150 pacientes fueron asignados aleatoriamente a **mFOLFOX6** (5-FU en bolo e infusión y leucovorina con oxaliplatino), **bFOL** (5-FU en bolo y bajas dosis de leucovorina con oxaliplatino) o **CapeOx** (capecitabina con oxaliplatino) en el estudio TREE-1. El estudio fue posteriormente modificado de tal manera que los pacientes fueron posteriormente aleatorizados a los mismos regímenes más bevacizumab en el estudio TREE-2 (223 pacientes). Este estudio recoge los resultados del estudio TREE-1 y el estudio TREE-2. Las tasas globales de respuesta fueron 41%, 20% y 27% (TREE-1) y el 52%, 39% y 46% (TREE-2); mediana de supervivencia global (SG) fue de 19,2, 17,9 y 17,2 meses (TREE -1) y 26,1, 20,4 y 24,6 meses (TREE-2). Para todos los pacientes tratados, la mediana de SG fue de 18,2 meses (95% IC, 14,5 a 21,6; TREE-1) y 23,7 meses (95% IC, 21,3 a 26,8; TREE-2).

⁷ Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008; 26:3523.



Table 4. Efficacy Results

End Point	Patients (%)					
	TREE-1			TREE-2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	mFOLFOX6 + Bev	bFOL + Bev	CapeOx + Bev
No. of patients	49	50	48	71	70	72
Response*						
CR	0	0	2	6	6	3
PR	41	20	25	46	33	43
SD	24	42	40	39	37	31
PD	27	26	10	6	13	8
ORR	41	20	27	52	39	46
95% CI	27 to 56	10 to 34	15 to 42	40 to 64	27 to 51	34 to 58
Median TTF†, months	6.5	4.9	4.4	5.8	5.5	5.5
95% CI	5.4 to 8.3	3.5 to 6.1	3.0 to 5.8	4.9 to 6.7	4.0 to 6.6	4.7 to 6.5
Median TTP‡, months	8.7	6.9	5.9	9.9	8.3	10.3
95% CI	6.5 to 9.8	4.2 to 8.0	5.1 to 7.4	7.9 to 11.7	6.6 to 9.9	8.6 to 12.5
Median OS, months	19.2	17.9	17.2	26.1	20.4	24.6
95% CI	14.2 to 24.9	11.5 to 24.6	12.5 to 22.3	18.0 to NE	18.4 to 25.3	21.4 to 31.6
1-yr survival	77.2	60.0	65.0	84.1	75.2	77.8

Abbreviations: TREE, Three Regimens of Eloxatin Evaluation; mFOLFOX6, bolus and infusion fluorouracil and leucovorin with oxaliplatin; bFOL, bolus fluorouracil and low-dose leucovorin with oxaliplatin; CapeOx, capecitabine with oxaliplatin; Bev, bevacizumab; CR, complete response; NE, not estimable; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; TTF, time to treatment failure; TTP, time to progression.
*Confirmed tumor response data (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) are shown.
†TTF was censored at the last date the patient was known to be on treatment for patients who were still on study treatment at the time of the analysis, who permanently discontinued study treatment before objective tumor progression, or who experienced a medical event requiring treatment discontinuation. TTF was also censored at the time of starting new antitumor treatment for patients who received nonstudy antitumor treatment before evidence of objective tumor progression, discontinuation of all study treatment, or death. In TREE-2, patients who discontinued oxaliplatin due to an oxaliplatin-related adverse event but who continued fluoropyrimidine or bevacizumab were censored at the time of study treatment discontinuation due to oxaliplatin-related adverse event.
‡TTP was censored at the last date the patient was known to be progression free for patients who did not have objective tumor progression and who were either still on study at the time of the analysis or who were removed from follow-up before documentation of objective tumor progression. For patients who received second-line treatment prior to progression or death, TTP was censored at the time of starting the new therapy. Median follow-up durations were 16.9, 15.1, 15.0, 17.9, 17.6, and 18.5 months, respectively.

- Saltz et al. (2008)⁸ Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3, que compara XELOX con FOLFOX4, cuyo diseño se corrigió para dar cabida a la valoración de añadir bevacizumab. Para ello, cada rama se divide en dos; con bevacizumab y sin bevacizumab. Cuando se empieza a añadir bevacizumab, ya se había incluido 635 pacientes⁹, los cuales no fueron tomados en cuenta en este análisis. El estudio comienza de nuevo en ese momento, incluyendo 1400 pacientes (mediana de edad 60 años, rango de edad, 18 a 86 años) con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo asignados al azar a una de las cuatro ramas de tratamiento:
 - 1) Bevacizumab 7,5mg/kg IV durante 30 a 90 minutos el día 1 más XELOX (oxaliplatino 130mg/m² IV durante 2 horas en el día 1 seguido de capecitabina 1000mg/m² VO dos veces/día los días 1 a 14) se repite cada 3 semanas (n=350).
 - 2) Bevacizumab 5mg/kg IV durante 30 a 90 minutos el día 1 más FOLFOX-4 (leucovorina (LV) 200mg/m² por vía IV durante 2 horas seguido de 5-FU 400mg/m² y un bolo IV de 5-FU 600mg/m², 22 horas en infusión continua en los días 1 y 2

⁸ Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 26 (12): 2013-9, 2008.

⁹ Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26 (12): 2006-12, 2008

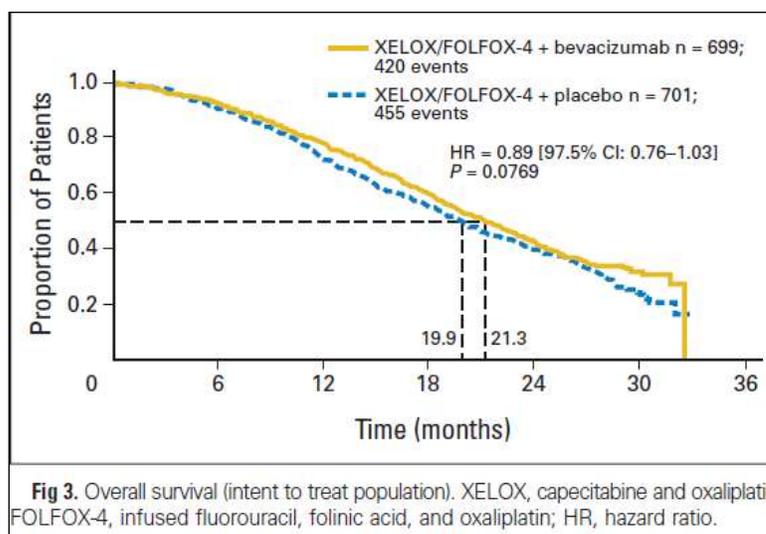
más oxaliplatino de $85\text{mg}/\text{m}^2$ por vía IV durante 2 horas (dado al mismo tiempo como LV) en el día 1, se repite cada 2 semanas ($n=349$).

3) Placebo más XELOX ($n=350$).

4) Placebo más FOLFOX 4 ($n=351$).

Los ciclos de tratamiento se repitieron hasta la progresión de la enfermedad, cirugía o hasta las 48 semanas.

Con una mediana de seguimiento de 27,6 meses, la mediana de la Supervivencia libre de progresión (SLP) (variable principal) fue de 9,4 meses para los pacientes que recibieron bevacizumab más quimioterapia y 8 meses para los que recibieron placebo más quimioterapia (HR 0,83, IC 97,5%, 0,72 a 0,95, $p=0,0023$). La mediana de la Supervivencia global fue de 21,3 meses para los pacientes que recibieron bevacizumab y 19,9 meses para los pacientes que recibieron placebo, (HR, 0,89; IC 97,5%, 0,76 a 1,03; $p=0,077$). Además, el 38% de los pacientes que recibieron bevacizumab más quimioterapia o quimioterapia más placebo tuvieron una respuesta tumoral (OR, 1; IC 97,5%, 0,78 a 1,28, $p=0,99$), evaluado por un comité de revisión independiente.



- Cassidy et al. (2008)¹⁰ En el otro co-objetivo evaluado (635 pacientes), se estudió la no inferioridad de XELOX vs FOLFOX4, definida como un límite superior del IC 97.5% del $\text{HR} \leq 1,23$ en la población por protocolo (se elige la comparación del IC 97.5% frente a un valor dado para mantener un error alfa equivalente al 5% con dos colas). Se cumplió el criterio de no-inferioridad: $\text{HR}=1,05$ (0,94-1,18) para XELOX vs. FOLFOX4. La no inferioridad se cumplió también en el análisis ITT ($\text{HR}=1,04$), así como la mediana de supervivencia global que fue 19.8 meses con XELOX frente a 19.6 meses con FOLFOX4 ($\text{HR}=0.99$, IC 97.5% 0.88 a 1.12).

¹⁰ Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26 (12): 2006-12, 2008



Con cetuximab

- El estudio alemán KRK-0306 de fase III (2012)¹¹ comparo la eficacia del tratamiento con irinotecan, fluorouracilo y leucovorina (FOLFIRI) mas cetuximab versus FOLFIRI mas bevacizumab como terapia de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastasico con tumores K-RAS mutado. De 336 pacientes asignados al azar, 96 pacientes fueron incluidos en el análisis de subgrupos (mediana de edad 65 años, entre 44 a 75 años) con adenocarcinoma colorectal en estadio IV con una mutación del gen K-RAS en el codón 12 o 13, en el 2008 el estudio fue modificado para incluir solo pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo (es decir, carecen de mutaciones activantes en el codón 12 o 13 del gen K-RAS), ya que se había demostrado que cetuximab no tenían actividad en pacientes con un tumor K-RAS mutado. Este subgrupo de pacientes se evalúa en el presente análisis, mientras que el estudio está en curso para los pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo.

Todos los pacientes recibieron ciclos de tratamiento bisemanales de FOLFIRI que consisten de irinotecan 180mg/m² por vía IV durante 60 a 90 minutos, seguido por ácido folínico 400mg/m² por vía IV durante 120 minutos, seguido por 5-fluorouracilo 400mg/m² en bolo IV y 2400mg/m² IV más de 46 horas. Los pacientes recibieron FOLFIRI más cetuximab 400mg/m² durante 120 minutos, seguido de infusiones semanales de 250mg/m² durante 60 minutos o FOLFIRI más bevacizumab 5mg/kg IV durante 90 minutos, seguido de 5mg/kg durante 60 minutos después de 2 semanas, seguido de 5mg/kg durante 30 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad, con una duración media del tratamiento de 3,5 meses y 5,2 meses en los grupos de FOLFIRI más cetuximab y FOLFIRI más bevacizumab, respectivamente. La tasa de respuesta objetiva (variable principal) en la población tratada fue del 44% (IC95%, 29% a 59%) en el grupo FOLFIRI más cetuximab en comparación con el 48% (IC95%, 33% a 62%) en el grupo FOLFIRI + bevacizumab (p=0,83). Otros datos de respuesta y la supervivencia se presentan en la siguiente tabla.

¹¹ Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol 2012; 23(7):1693-1699



Survival data (ITT: N = 96)	FOLFIRI + cetuximab (N = 50)		FOLFIRI + bevacizumab (N = 46)		P ^a
	Months (95% CI)		Months (95% CI)		
Median progression-free survival	7.5 (5.7–10.4)		8.9 (7.3–11.4)		0.86
Median overall survival	22.7 (18.3–27.0)		18.7 (13.0–24.4)		0.69
Time to progression	9.7 (7.4–11.2)		8.9 (7.3–11.3)		0.81
Time to treatment failure	5.1 (3.3–6.6)		6.3 (5.4–7.2)		0.39
Time to remission	2.8 (1.9–3.0)		2.9 (2.5–3.3)		0.48
Remission duration	7.1 (6.0–11.4)		8.6 (5.2–10.2)		0.87
Response data (AFE: N = 87)	%	N	%	N	P ^b
Overall response rate ^c % (95% CI)	44 (29–59)	18	48 (33–62)	22	0.83
Disease control rate ^d % (95% CI)	90 (81–99)	37	89 (80–98)	41	1.0
Complete response	2	1	2	1	1.0
Partial response	42	17	46	21	0.83
Stable disease	46	19	41	19	0.67
Progressive disease	10	4	11	5	1.0

- En un análisis de las diferentes mutaciones del gen K-RAS, los pacientes con K-RAS codón 13 (n=19) tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva (TRO) en comparación con K-RAS codón 12 (n=77), pero menor supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global más corta (OS).

Table 4. Treatment efficacy in different KRAS subtypes

	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI + bevacizumab
KRAS 12 (N = 77)	n = 40	n = 37
Median progression-free survival (months), 95% CI	9.7 (6.0–13.3)	9.1 (6.9–11.3)
Median overall survival (months), 95% CI	23.7 (19.6–27.7)	21.0 (13.5–28.5)
ORR % (n/n)	39 (12/31)	43 (16/37)
DCR % (n/n)	90 (28/31)	89 (33/37)
KRAS 13 (N = 19)	n = 10	n = 9
Median progression-free survival (months), 95% CI	6.2 (3.5–8.9)	7.1 (4.9–9.3)
Median overall survival (months), 95% CI	12.6 (0.0–27.3)	13.6 (10.9–16.4)
ORR % (n/n)	60 (6/10)	67 (6/9)
DCR % (n/n)	90 (9/10)	89 (8/9)



TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

- Giantonio (2007)¹² El estudio ECOG E3200 es un estudio de fase III, aleatorizado, no ciego, fue realizado para determinar el beneficio de añadir bevacizumab (10mg/kg) al régimen FOLFOX en segunda línea. 829 pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico (según criterios RECIST); tratados previamente con irinotecán y una fluoropirimidina (es decir, 5-FU o capecitabina) fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento: el oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX4) con bevacizumab; FOLFOX4 sin bevacizumab, o bevacizumab solo. Se excluyeron pacientes con uso previo de oxaliplatino o bevacizumab, pacientes tratados con anticoagulantes se permitió warfarina para mantenimiento de la vía, así como aspirina ≤ 325 mg/día, hipertensión no controlada ($\geq 150/100$ mmHg pese al tratamiento), proteinuria ≥ 500 mg/24h, evento trombótico o hemorrágico en los últimos 6 meses, cirugía mayor en los últimos 28 días o radioterapia en los últimos 14 días, e hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales murinos. La variable principal fue la supervivencia global, con determinaciones adicionales de supervivencia libre de progresión, respuesta y toxicidad. La mediana de supervivencia global para el grupo tratado con FOLFOX4 y bevacizumab fue de 12,9 meses, en comparación con 10,8 meses para el grupo tratado con FOLFOX4 solo (HR para muerte = 0.75, $p=0,0011$) y 10,2 meses para los pacientes tratados con bevacizumab solo. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con FOLFOX4 en combinación con bevacizumab fue de 7,3 meses, en comparación con 4,7 meses para el grupo tratado con FOLFOX4 solo (HR para la progresión = 0,61, $p<0,0001$) y 2,7 meses para los tratados con bevacizumab solo. Las tasas de respuesta global fueron del 22,7%, 8,6% y 3,3%, respectivamente ($p<0,0001$ para la comparación de FOLFOX4 con bevacizumab vs FOLFOX4 solo).

Measure	FOLFOX4 + Bevacizumab	FOLFOX4	Bevacizumab	P (A v B)
Median survival, months	12.9	10.8	10.2	.0011
Hazard ratio for death		0.75		
Progression-free survival, months	7.3	4.7	2.7	< .0001
Hazard ratio for progression		0.61		
1-year survival, %	56	43	44	
Response, %				< .0001
Overall	22.7	8.6	3.3	
Complete	1.7	0.7	0	
Partial	21.0	7.9	3.3	

Abbreviation: FOLFOX4, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin.

¹² Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25(12):1539.

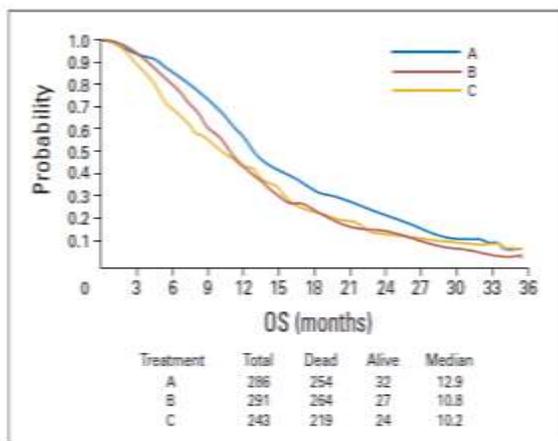


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of survival by treatment. The median duration of survival for the group treated with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) in combination with bevacizumab was 12.9 months, as compared with 10.8 months for the group treated with FOLFOX4 alone, corresponding to a hazard ratio for death of 0.75 ($P = .0011$). The median survival for those treated with bevacizumab alone was 10.2 months. OS, overall survival.

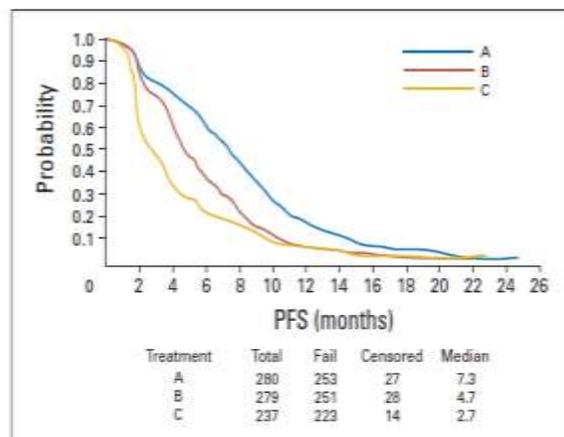


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS). The median PFS for the group treated with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) in combination with bevacizumab was 7.3 months, as compared with 4.7 months for the group treated with FOLFOX4 alone, corresponding to a hazard ratio for progression of 0.61 ($P < .0001$). The median PFS for those treated with bevacizumab alone was 2.7 months.

- La FDA el 23 de Enero del 2013 aprobó el uso de bevacizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad ha progresado a un régimen de 1ra línea que contiene bevacizumab. El estudio pivotal¹³ que sirvió para la aprobación de bevacizumab en esta indicación es un estudio multinacional, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, en pacientes con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal metastásico que habían progresado en un régimen de primera línea que contenía bevacizumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) dentro de los 3 meses después de la interrupción de bevacizumab como tratamiento de primera línea para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o fluoropirimidina/irinotecan con o sin bevacizumab (5mg/kg cada 2 semanas o 7,5mg/kg cada 3 semanas). El tratamiento de segunda línea fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida de resultado principal fue la Supervivencia global definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. De los 820 pacientes asignados al azar, la mayoría de los pacientes fueron varones (64%) y la edad promedio fue de 63 años (rango 21 a 84 años). Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían una puntuación "performance status" (PS) de 1 en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), 44% fueron ECOG PS 0,58% recibió terapia de primera línea basada en irinotecan, el 55% progresó en el tratamiento de 1ra línea dentro de los 9 meses, y 77% recibieron su última dosis de bevacizumab como tratamiento de 1ra línea dentro de los 42 días.

¹³ Product Information: AVASTIN(R) intravenous solution, bevacizumab intravenous solution. Genentech, Inc. (per FDA), South San Francisco, CA, 2011



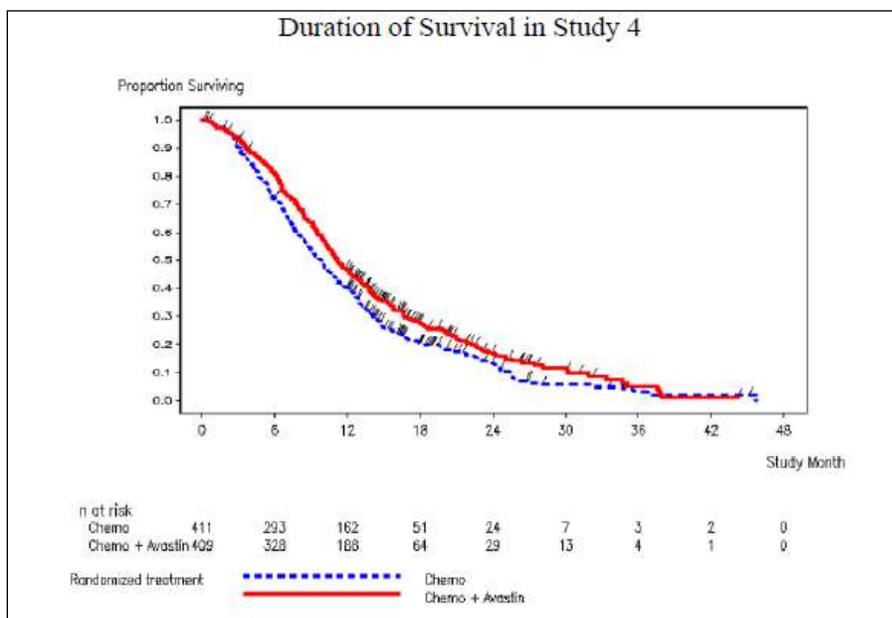
Study 4 Efficacy Results

	Chemotherapy	Avastin + Chemotherapy
Number of Patients	411	409
Overall Survival^a		
Median (months)	9.8	11.2
Hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.69, 0.94)	
Progression-Free Survival^b		
Median (months)	4.0	5.7
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.59, 0.78)	

^a p = 0.0057 by unstratified log rank test.

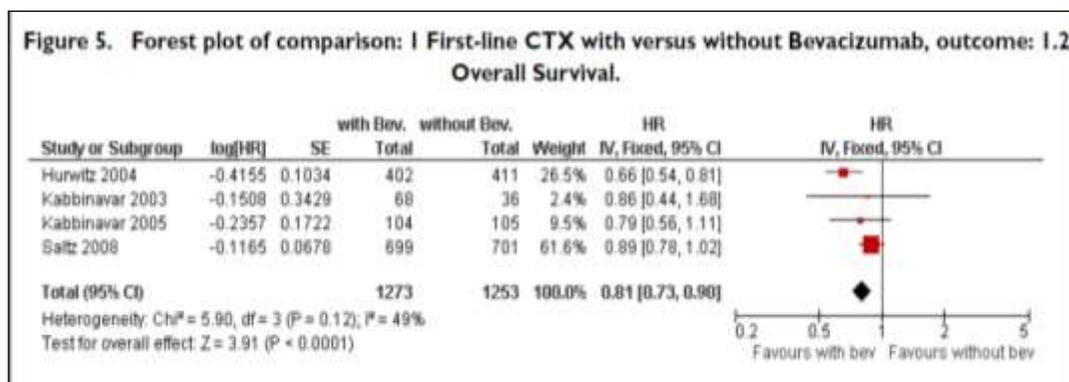
^b p-value < 0.0001 by unstratified log rank test.

Duration of Survival in Study 4



- **Revisión sistemática¹⁴** La revisión sistemática de la colaboración Cochrane combina resultados de bevacizumab añadidos a esquemas de eficacia muy diferentes (como IFL o FOLFOX), y extrae conclusiones sobre la adición de bevacizumab a “quimioterapia” en general. Esto es un importante sesgo para su aplicación a la práctica clínica, y los resultados del estudio pivotal inicial de Hurwitz con IFL tienen un peso preponderante en el resultado final, que es favorable al empleo del fármaco.

¹⁴ Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005392. DOI: 10.1002/14651858. CD005392. pub3.



- **La revisión de Kabbinavar et al**¹⁵ proporciona resultados de tres estudios diferentes, incluyendo 241 pacientes en un grupo control combinado que recibieron 5-FU/leucovorina o IFL y 249 pacientes que recibieron 5-FU/leucovorina/bevacizumab (5mg/kg una vez cada 2 semanas). A pesar de esta heterogeneidad en el brazo control, los resultados de la mediana de supervivencia fue 17,9 meses en el grupo 5-FU/LV/bevacizumab comparado con 14,6 meses en el grupo control combinado, (HR=0,74; p=0,08). La duración de la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses en el grupo FU/LV/bevacizumab, en comparación con 5,6 meses en el grupo de control combinado, (HR=0,63; p≤0,0001). La tasa de respuesta (respuesta completa + respuesta parcial) fue 34,1% en el grupo FU/LV/BV comparado con 24,5% en el grupo control combinado (p=0.019).

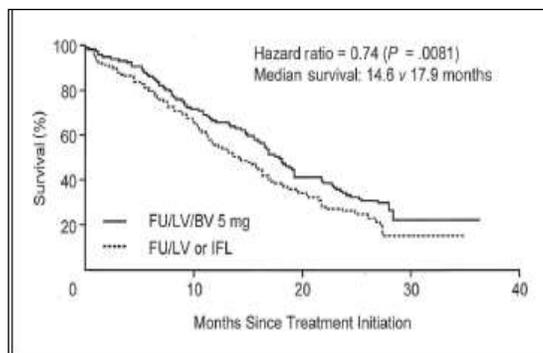


Fig 2. Survival. FU/LV, fluorouracil/leucovorin; BV, bevacizumab; IFL, irinotecan/FU/LV.

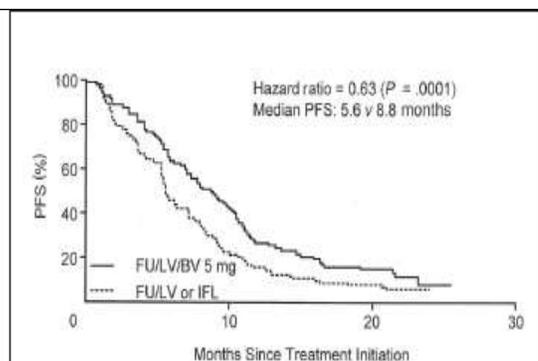


Fig 3. Progression-Free Survival (PFS). FU/LV, fluorouracil/leucovorin; BV, bevacizumab; IFL, irinotecan/FU/LV.

2.2 SEGURIDAD

Hay una advertencia “Black Box”¹⁶ por perforación gastrointestinal y por hemorragia. La incidencia de perforación gastrointestinal, algunas de ellas mortales, en pacientes tratados con bevacizumab que oscila desde 0.3 hasta 2.4%

¹⁵ Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3706-12.

¹⁶ Product Information: AVASTIN(R) intravenous solution, bevacizumab intravenous solution. Genentech, Inc. (per FDA), South San Francisco, CA, 2011



(que apareció en 1,5% de pacientes del estudio pivotal con IFL) y la dehiscencia de la herida, a veces se asociaron con abscesos intraabdominales, pudiendo producirse en cualquier momento del tratamiento; en algunos casos, el desenlace fue fatal. La hemoptisis fatal se observa en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratado con bevacizumab más quimioterapia y se observó más frecuentemente en pacientes con histología de células escamosas.

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

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Con irinotecan

- Hurwitz et al. 2004.¹⁷ En el estudio pivotal, la hipertensión Grados 3 fue más común durante el tratamiento con IFL mas bevacizumab que con IFL mas placebo (11% vs 2.3%).

Table 4. Selected Adverse Events.*

Adverse Event	IFL plus Placebo (N=397)	IFL plus Bevacizumab (N= 393)
	<i>percent</i>	
Any grade 3 or 4 adverse event	74.0	84.9†
Adverse event leading to hospitalization	39.6	44.9
Adverse event leading to discontinuation of treatment	7.1	8.4
Adverse event leading to death	2.8	2.6
Death within 60 days	4.9	3.0
Grade 3 or 4 leukopenia	31.1	37.0
Grade 3 or 4 diarrhea	24.7	32.4
Hypertension		
Any	8.3	22.4†
Grade 3	2.3	11.0†
Any thrombotic event	16.2	19.4
Deep thrombophlebitis	6.3	8.9
Pulmonary embolus	5.1	3.6
Grade 3 or 4 bleeding	2.5	3.1
Proteinuria		
Any	21.7	26.5
Grade 2	5.8	3.1
Grade 3	0.8	0.8
Gastrointestinal perforation	0.0	1.5

* Data were not adjusted for differences in the median duration of therapy between the group given irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (IFL) plus placebo and the group given IFL plus bevacizumab (27.6 weeks vs. 40.4 weeks). † P<0.01. Only patients who received at least one study-drug treatment are included.

- Fuchs et al. (2007)¹⁸. En comparación con mIFL más Bevacizumab, las náuseas, vómitos, deshidratación y neutropenia febril de grado ≥3 fueron ligeramente más

¹⁷ Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335.



altas entre los pacientes que recibieron FOLFIRI más Bevacizumab, mientras que la hipertensión fue significativamente más alto para FOLFIRI más Bevacizuamb. La tasa de interrupción del tratamiento de estudio como resultado de la toxicidad inaceptable fue 16,1% para FOLFIRI más Bevacizuamb y 13,6% para mIFL más Bevacizuamb. Las tasas de mortalidad en los primeros 60 días de tratamiento fueron de 1,8% para los pacientes tratados con FOLFIRI más Bevacizuamb y 6,8% para los pacientes tratados con mIFL más Bevacizuamb.

Table 4. Common Grade 3 or Greater Adverse Events in Period 2

Adverse Event ≥ Grade 3	FOLFIRI+Bev (n = 56)		mIFL+Bev (n = 59)	
	No.	%	No.	%
Nausea	6	10.7	3	5.1
Vomiting	6	10.7	3	5.1
Diarrhea	6	10.7	7	11.9
Dehydration	3	5.4	1	1.7
Neutropenia	30	53.6	17	28.8
Febrile neutropenia	3	5.4	1	1.7
Hypertension	7	12.5	1	1.7

Abbreviations: FOLFIRI, infusional fluorouracil/leucovorin/irinotecan; mIFL, modified bolus irinotecan/fluorouracil/leucovorin; Bev, bevacizumab.

- Stathopoulos G.P. et al (2010)¹⁹. En este estudio la toxicidad hematológica no difirieron entre los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab (brazo A) y los pacientes que recibieron quimioterapia sola (brazo B). La toxicidad no hematológica en los pacientes con quimioterapia más bevacizumab incluyó hipertensión en 23 (20,2%) de los pacientes y proteinuria en 7 (6,1%), 3 pacientes experimentaron hemorragia y 1 paciente perforación intestinal. Ninguno de estos efectos adversos fueron observados en los pacientes con quimioterapia sola.

Table 4. Toxicity

	Arm A	Arm B
Hematologic		
Leukopenia	39 (34.2)	39 (36.1)
Anemia	36 (31.6)	36 (33.3)
Thrombocytopenia	4 (3.5)	5 (4.6)
Nonhematologic		
Nausea/vomiting	40 (35.1)	36 (33.3)
Diarrhea	17 (15.0)	19 (17.6)
Asthenia	29 (25.4)	30 (27.8)
Cardiotoxicity	-	-
Nephrotoxicity	-	-
Neuropathy	-	-
Hypertension	23 (20.2)	-
Proteinuria	7 (6.1)	-
Enteric perforation	1 (0.9)	-
Hemorrhage	3 (2.6)	-
Congestive cardiac failure	-	-
Arterial thrombosis	-	-

Figures in parentheses are percentages.

¹⁸ Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.

¹⁹ Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78:376.



Con Oxaliplatino

- El Estudio *Three Regimens of Eloxatin Evaluation* (TREE).²⁰ La incidencia de los eventos adversos grado 3/4 relacionados al tratamiento durante las primeras 12 semanas de tratamiento fueron 59%, 36% y 67% para mFOLFOX6, bFOL y CapeOx, respectivamente, (TREE-1) y 59%, 51% y 56% para los tratamientos con bevacizumab (TREE-2). Para CapeOx, deshidratación grado 3/4 fue menor en TREE-2 (8%) que en TREE-1 (27%) debido a la reducción de la dosis de capecitabina. Síndrome mano-pie grado 3/4 fue más común con CapeOx (19%) y CapeOx más bevacizumab (10%). Neutropenia grado 3/4 fue más frecuente con mFOLFOX6 (con o sin bevacizumab). Las tasas de neutropenia febril fueron 4%, 0% y 2% en los grupos con mFOLFOX6, bFOL y CapeOx, respectivamente, en TREE-1, y 3%, 1% y 0%, respectivamente, en TREE-2. En TREE-2, el 16% de los pacientes recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos (datos no disponibles para el estudio TREE-1). En ambas cohortes fue predominante la neurotoxicidad grado 1/2.
En el estudio TREE-2, la toxicidad relacionada con bevacizumab incluye la perforación del intestino (n=5), sepsis (n=3), curación de heridas (n=3), hipertensión grado 3/4 (n=13), y proteinuria grado 3/4 (n=2). La incidencia global de episodios hemorrágicos fue mayor en el mFOLFOX6 con o sin el tratamiento con bevacizumab: (TREE-1, 22%; TREE-2, 45%). Sin embargo, no hubo eventos de hemorragias grado 3/4 en el grupo FOLFOX6 en el estudio TREE-1, mientras que dos (3%) de hemorragia grado 3 ocurrió en el grupo de mFOLFOX6 más bevacizumab (TREE-2).
4 pacientes en el estudio TREE-1 y 6 pacientes en el estudio TREE-2 tuvieron eventos adversos que llevaron a la muerte dentro de los 30 días del último tratamiento. En TREE-1, un paciente en el grupo CapeOx murió debido a deshidratación y diarrea grado 4 relacionado al tratamiento. En TREE-2, las muertes derivadas de eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrió en tres pacientes en el grupo bFOL más bevacizumab (shock séptico grado 4, úlcera perforada, peritonitis y perforación intestinal) y en tres pacientes en el grupo CapeOx más bevacizumab (accidente cerebrovascular y arritmia grado 4 y pequeña obstrucción intestinal grado 3).
- Saltz et al. (2008)²¹ Eventos tromboembólicos venosos de grado 3 y 4 ocurrió en el 8% de los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab y 5% en los pacientes con quimioterapia más placebo; adicionalmente, la terapia anticoagulante concomitante fue iniciada en el 21% y el 15% de los pacientes, respectivamente. Otros efectos adversos de grado 3 y 4 que se produjeron con más frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab más quimioterapia, en comparación con placebo más quimioterapia incluyen síndrome mano-pie (7% vs 3%), hipertensión (4% vs 1%), trastornos cardíacos (4% vs menos de 1%), sangrado (2% vs 1%), y los acontecimientos tromboembólicos arteriales (2% vs 1%).

²⁰ Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.

²¹ Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26 (12): 2013-9, 2008.



Con Cetuximab

- El estudio en curso KRK-0306 de fase III (2012)²². En el análisis de seguridad, no hubo casos de perforación gastrointestinal y las incidencias de eventos adversos hematológicos de grado 3/4 fueron similares. El exantema acneiforme fueron más frecuentes en el grupo de FOLFIRI más cetuximab (20% vs 0%, p<0,001) y la hipertensión grado 3/4 fueron más frecuentes en el grupo de bevacizumab más FOLFIRI (22% vs 8%, p=0,082)

Table 5. Haematological and non-haematological grade 3/4 toxic effects

Grade 3/4 toxic effects	FOLFIRI + cetuximab N (%)	FOLFIRI + bevacizumab N (%)	P ^a value
No. of patients	50	46	
Haematological adverse events			
Anaemia	1 (2)	2 (4)	0.606
Thrombocytopenia	0 (0)	0 (0)	1.0
Leucopenia	9 (18)	4 (9)	0.238
Neutropenia	14 (28)	8 (17)	0.236
Non-haematological adverse events^b			
Acneiform exanthema	10 (20)	0 (0)	<0.001
Hypertension	4 (8)	10 (22)	0.082
Nausea	2 (4)	1 (2)	1.0
Infection	2 (4)	3 (7)	0.668
Diarrhoea	3 (6)	7 (15)	0.187
Deep vein thrombosis	2 (4)	5 (11)	0.254
Stomatitis	5 (10)	1 (2)	0.206
Liver toxicity	8 (16)	5 (11)	0.557
Pulmonary embolism	2 (4)	3 (7)	0.668
Pain	4 (8)	3 (7)	1.0
Hypokalemia	3 (6)	1 (2)	0.618
Haemorrhage	0 (0)	1 (2)	0.479
Any thrombotic event	4 (8)	8 (17)	0.221

^aFisher's exact test (two-sided). Significant values are shown in bold.
^bOnly toxic effects that occurred in >5% of all patients or that are of interest are shown.
 FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

- Giantonio (2007)²³ En el estudio ECOG E3200, El bevacizumab se asoció con hipertensión, hemorragias y vómitos

²² Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol 2012; 23(7):1693-1699

²³ Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25(12):1539.



Table 3. Percentage of Adverse Events

Adverse Event	%						P (A v B)
	FOLFOX4 + Bevacizumab (n = 287)		FOLFOX4 (n = 285)		Bevacizumab (n = 234)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Hypertension	5.2	1.0	1.4	0.4	7.3	0	.008
Bleeding	3.1	0.3	0.4	0	2.1	0	.011
Vomiting	8.7	1.4	2.8	0.4	4.7	0	.001
Proteinuria	0.7	0	0	0	0	0	.50
Neuropathy	16	0.3	8.8	0.4	0.4	0.4	.011
Thromboembolism	3.1	0.3	1.1	1.4	0	0.4	.62
Cardiac ischemia	0.3	0.3	0	0.4	0	0	.62*
Cerebrovascular ischemia	0.3	0	0	0	0	0.4	
Any adverse event	49.5	25.8	36.1	24.9	27.8	8.1	.004
Adverse event leading to treatment discontinuation	23.4		23.9		12.0		
Death from any cause within 60 days from start of therapy	5		4		6		

Abbreviation: FOLFOX4, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin.
*Cardiac ischemia and cerebrovascular ischemia combined.

La revisión de Kabbinar et al²⁴ reportó los siguientes eventos adversos.

Table 5. Selected Adverse Events

Adverse Event	% of Patients	
	FU/LV or IFL (n = 237)	FU/LV Plus Beverizumab 5 mg (n = 244)
Any grade 3 or 4 adverse event	73	81
Adverse event leading to study discontinuation	8	10
Diarrhea, grade 3 or 4	34	37
Leukopenia, grade 3 or 4	19	5
Hypertension, any grade	3	16
Hypertension, grade 3*	3	16
Thrombotic events, any grade	17	17
Deep thrombophlebitis	6	7
Pulmonary embolus	3	3
Arterial thrombotic event, any grade	3	5
Bleeding, grade 3 or 4	2	5
Proteinuria, any grade	19	32
Grade 2	4	8
Grade 3	0	1
Gastrointestinal perforation	0	1

NOTE. Grading of adverse events is per National Cancer Institute toxicity criteria version 2.0.
Abbreviations: FU/LV, fluorouracil/leucovorin; IFL, irinotecan/fluorouracil/leucovorin.
*No grade 4 hypertension events were reported.

²⁴ Kabbinar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23(16):3706-12.



2.3 REGISTROS

A Febrero 2013²⁵

Medicamento	Nº de Registros sanitarios vigentes
Bevacizumab 100mg/4ml solución inyectable	1
Bevacizumab 400mg/16ml solución inyectable	1

2.4 COSTO²⁶

- Bevacizumab 400mg/16ml solución inyectable: S/. 5087.33

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Bevacizumab inyectable para colon metastásico como primera y segunda línea, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente por no presentar impacto importante sobre la supervivencia global.

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.

²⁵ Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Febrero 2013]

²⁶ Sistema electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado 21 de Febrero 2013. <http://www2.seace.gob.pe/>