

# BEVACIZUMAB

## N. d'ovari platí resistent o refractari

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)  
Data 8/042009

*Informe complementari d'un fàrmac aprovat per CFT-ICO en altres indicacions. L'informe tècnic actual està realitzat per l'avaluació d'una indicació fora fitxa tècnica (FFT) segons PNT aprovat segons Acta 2009\_4.*

### 1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

**Fàrmac:** Bevacizumab.

**Declaració conflicte d'interessos dels autors:** cap

### 2.- SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'EVALUACIÓ:

**Indicació clínica sol·licitada:** Neoplàsia epitelial d'ovari platí resistent o refractari en progressió a primera o segona línia de quimioteràpia.

**Data de recepció de la sol·licitud:** data recepció protocol 8/3/2010

### 3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Bevacizumab

**Nom comercial:** Avastin®

**Laboratori:** Roche

**Grup terapèutic:** Agents antineoplàsics. Anticòs monoclonal

**Codi ATC:** L01XC07

**Via d'administració:** Perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

**Via registre:** centralitzada, EMEA

#### Presentacions i preu

AVASTIN® vial 100mg/4mL	1 unitat	CN:650602	PVP + IVA : <b>402,07€</b>	PVL + IVA: <b>355,38 €</b>
AVASTIN® vial 400mg/16mL	1 unitat	CN:650603	PVP + IVA : <b>1370,5€</b>	PVL + IVA: <b>1323,80€</b>

### 4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Mecanisme d'acció.

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

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

##### EMEA/AEMPS:

- En combinació amb fluorouracil (5-FU)/àcid folínic per via intravenosa o amb 5-FU/àcid folínic/irinotecà intravenosos per al tractament en primera línia de pacients amb carcinoma metastàtic de colon o recte.(Gener 2005, modificat gener 2008).
- Tractament de primera línia, en combinació amb paclitaxel o docetaxel, del càncer de mama metastàtic. (Març 2007)
- Tractament de primera línia del càncer renal avançat i/o metastàtic en combinació amb interferó  $\alpha$ -2a.(Desembre 2007).
- Associat a QT basada en platí, per al tractament en primera línia de pacients amb càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, metastàtic o recidivant, tret dels que tinguin un tipus histològic amb predomini de cèl·lules escamoses. (Agost 2007)

##### FDA:

- En combinació en QT basada en 5-FU en primera o segona línia de pacients en carcinoma metastàtic de colon o recte. (Febrer 2004)
- En combinació amb carboplatí i paclitaxel, en primera línia de pacients amb càncer de pulmó no microcític no escamós, irressecable, localment avançat, recurrent o metastàtic. (Octubre 2006)
- Càncer de mama, amb paclitaxel pel tractament de pacients que no han rebut QT en càncer de mama metastàtic HER-2 negatiu. (Febrer 2008)
- Carcinoma de cel·lula renal metastàtic amb interferó- $\alpha$ . (Juliol 2009)
- Glioblastoma, amb monoteràpia en pacients amb progressió de la malaltia després de teràpia. L'eficàcia està basada amb la millora de la taxa de resposta objectiva. No hi ha dades avaluables que demostrin millora dels símptomes relacionats amb la malaltia o la supervivència amb bevacizumab. (Maig 2009)

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital.

El protocol assistencial presentat defineix la utilització de bevacizumab en neoplàsia epitelial d'ovari **platí resistent o refractari** en progressió a primera o segona línia de quimioteràpia.

Per aquesta raó, a continuació es descriuen algunes possibles alternatives descrites en estudis publicats en la situació clínica definida utilitzats en el nostre medi (veure apartat 5.4.1. NCCN Practice Guidelines in Oncology):

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars						
Nom	Bevacizu mab	Bevacizu mab+Ciclo fosfamida	Topotecà		Paclitaxel setmanal	Gemcitabina
Posologia	15mg/kg	B 10mg/kg C 50mg/d or	x	40mg/m <sup>2</sup>	80mg/m <sup>2</sup>	1000 mg/m <sup>2</sup>
Periodicitat	c/21 dies		c/21 dies			Dies 1,8,15 de cada 21 dies
Toxicitat	Sagnat, hipertensió, tromboembolisme, altres efectes cardiovasculars, proteinúria, perforació GI, fistules Contraindicacions: les indicades per bevacizumab (ferides, sagnat actiu, coagulopatia, malaltia cardiovascular, malaltia vascular)		Toxicitat hematològica (leucopènia, trombocitopènia, anèmia), hemorragies, nàusees i vòmits, altres tox GI, neurotoxicitat ,fatiga	Eritrodisetesia palmoplantar, tox. hematològica, estomatitis	R. a l'administració, tox hematològica , tox GI, neurotoxicitat	Toxicitat hematològica (leucopènia, trombocitopènia, anèmia) , toxicitat gastrointestinal

## 5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Amb data 30 de març de 2010 es realitza una cerca en Medline (paraules claus "bevacizumab" "ovarian cancer" i amb límit "Clinical trial") conjuntament amb la revisió de:

- EMEA/H/C/582/II/028 refusa assessment Report for Avastin
- Fitxa tècnica Avastin FDA (maig/2009)

Els assajos clínics disponibles són:

- Dos fase II de Bevacizumab en el tractament del càncer epitelial d'ovari resistent o recurrent.
- Fase II de Bevacizumab i ciclofosfamida a dosis baixes en càncer d'ovari recurrent
- Fase II de Bevacizumab i topotecà setmanal en càncer d'ovari refractari a platí

### 5.1 Assaigs clínics disponibles

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

#### Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study

-Núm. de pacients: 62

-Disseny: Fase II.

-Tractament: Bevacizumab 15mg/kg cada 21 dies fins a progressió o toxicitat.

- Objectiu principal: Resposta (segons RECIST) tot i què inicialment es dissenyà per evaluar l'eficàcia en base al % de supervivència lliure de progressió (PFS) als 6 mesos ja què no s'esperava que bevacizumab tingui un efecte citotòxic.
- Objectius secundaris: factors pronòstic de PFS (*performance status* al inici del tractament, sensibilitat a platí, núm. de tractaments anteriors, edat).

-Criteris de inclusió:

- Pacients amb càncer d'ovari persistent o recurrent o càncer peritoneal primari amb malaltia mesurable segons RECIST.
- Un o dos tractaments previs (al menys un basat en platí) .
- PS 0 o 1. PS 2 en pacients que només hagin rebut un tractament previ.
- Valors analítics hematològics, renals i hepàtics correctes.

-Criteris d'exclusió: Altres processos tumorals en els últims 5 anys. Tractament no citotòxic anterior. Ferides no curades. Infecció que requereix antibiòtic. Sagnat actiu. Coagulopatia. Malaltia del SNC. Malaltia cardiovascular important. Cirurgia major en els 28 dies anteriors. Embaràs o lactància. Proteïnúria de 24h  $\geq$  1 g. Malaltia vascular perifèrica amb un grau Fontaine modificat  $\geq$  2 o claudicació en els últims 6 mesos.

Paràmetres d'eficàcia	N	% (IC 90%)
Resposta (RC+RP) RC resposta completa RP resposta parcial	13 (2 RC, 11 RP)	21% (12,9% a 31,3%)
Estabilització malaltia	32	54,6%
PFS als 6 mesos	25	40,3% (29,8% a 53,6%)

Es van administrar una mitja de **7 cicles** de tractament. De les 13 respostes, només 2 vàren ser complertes. El temps mig fins a la resposta va ser de 2,6 mesos i la seva durada mitja de 10,3 mesos. L'anàlisi estadístic no va demostrar relació entre el PS, la sensibilitat a platí, l'edat o el número de tractaments previs amb el risc de progressió.

#### Validesa interna

L'estudi es dissenyà inicialment per evaluar l'eficàcia en base al PFS als 6 mesos ja que com indiquen els autors, no s'espera que bevacizumab tingui efecte citotòxic. No obstant, la

inesperada observació de resposta clínica fa re-dissenyà l'estudi per analitzar l'eficàcia del fàrmac en base a la resposta o al PFS als 6 mesos. Però el realment desitjable com OP és supervivència, i degut a la situació de pal.liació, supervivència ajustada segons qualitat de vida. La qualitat de vida no s'ha recollit en aquest assaig, i tampoc amb els altres fàrmacs analitzats en la situació clínica objecte de l'informe.

El comparador adequat per l'anàlisi seria el millor dels suports, però al ser un fase II bevacizumab no es comparat. Aquest fet fa difícil estimar el veritable impacte del benefici d'aquest fàrmac.

Validesa externa

La cohort de malaltes tractades havien rebut com a mínim 1 tractament previ amb cisplatí (67,7% 1 tractament amb platí i 32,3 2 tractaments previs amb platí) i són malaltes multitractades (66,1% havien rebut 2 tractaments previs ). Aquesta situació clínica és la que és objecte del protocol assistencial analitzat. El que no descriu l'estudi és quins tractaments previs s'inclouen fora del platí, encara que és esperable que siguin els habituals. No està del tot clar que es pugui considerar la població estudiada adient per l'anàlisi.

També s'ha de considerar que degut a les contraindicacions i precaucions relacionades amb bevacizumab, la població inclosa en l'assaig és seleccionada respecte a la població teòricament candidata.

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

Phase II Study of Bevacizumab in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer		
<p>-<u>Núm. de pacients</u>: 44</p> <p>-<u>Disseny</u>: Fase II, multicèntric</p> <p>-<u>Tractament</u>: Bevacizumab 15mg/kg cada 21 dies fins a progressió o toxicitat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Objectiu principal</u>: Resposta.</li> <li>- <u>Objectius secundaris</u>: PFS i Supervivència Global (SG).</li> </ul> <p>-<u>Criteris de inclusió</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacients amb càncer d'ovari resistent a platí o càncer peritoneal serós.</li> <li>- Progressió al tractament amb topotecà o doxorubicina liposomal. No més de 3 tractaments previs.</li> <li>- Malaltia mesurable segons RECIST.</li> <li>- ECOG PS 0 o 1.</li> <li>- Valors hematològics, renals i hepàtics dins del rang de normalitat.</li> </ul> <p>-<u>Criteris d'exclusió</u>: Altres processos tumorals en els últims 5 anys. Tractament no citotòxic anterior. Ferides no curades. Infecció que requereix antibiòtic. Sagnat actiu. Coagulopatia. Malaltia del SNC. Malaltia cardiovascular important. Cirurgia major en els 28 dies anteriors. Embaràs o lactància. Proteïnúria de 24h <math>\geq</math> 1 g. Malaltia vascular perifèrica amb un grau Fontaine modificat <math>\geq</math> 2 o claudicació en els últims 6 mesos.</p>		
Paràmetres d'eficàcia	N	% (IC 95%)
Resposta: Resposta parcial	7	15.9% (7.2% a 29%)
Estabilització malaltia >12 setmanes	11	25%
PFS als 6 mesos	12	27,8%

L'estudi es va dissenyar per incloure inicialment 120 pacients en 40 centres. L'esponsor (Genentech Inc.) va tancar prematurament l'estudi degut al **alta incidència de perforació gastro-intestinal (11.4%)**.

Es van administrar una mitja de **5 cicles** de tractament. No es va objectivar cap resposta completa. La durada mitja de les respostes va ser de 4.2 mesos. 19 dades de supervivència es

van excloure seguit a la finalització prematura de l'estudi, però els autors reporten una supervivència mitja de 10,7 mesos.

Validesa interna

L'estudi es dissenyà per conèixer l'eficàcia de bevacizumab en base a la resposta i a la supervivència global. No obstant, l'estudi finalitza prematurament degut a l'elevada incidència de perforació gastrointestinal fet que determina la manca de dades en relació a la supervivència. Hagués estat desitjable disposar d'aquestes dades, i, degut a la situació de pal·liació, supervivència ajustada segons qualitat de vida. La qualitat de vida no s'ha recollit en aquest assaig, i tampoc amb els altres fàrmacs analitzats en la situació clínica objecte de l'informe.

El comparador adequat per l'anàlisi seria el millor dels suports, però al ser un fase II bevacizumab no es comparat. Aquest fet fa difícil estimar el veritable impacte del benefici d'aquest fàrmac.

Validesa externa

En l'estudi es defineix clarament quins tractaments han rebut les malaltes post-cisplatí i abans de bevacizumab: havien rebut topotecà (25%), doxorubicina liposomal PEG (59,1%) o els dos fàrmacs (15,9%). Aquesta situació clínica és la que és objecte del protocol assistencial analitzat i de la realitat lògica del posicionament del bevacizumab en aquesta indicació. Es dir, es pot considerar la població estudiada adient per l'anàlisi.

Com en l'estudi de Burger i cols, també s'ha de considerar que degut a les contraindicacions i precaucions relacionades amb bevacizumab, la població inclosa en l'assaig és seleccionada respecte a la població teòricament candidata.

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

Phase II Clinical Trial of Bevacizumab and Low-Dose Metronomic Cyclophosphamide in Recurrent Ovarian Cancer: A Trial of thr California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia

-Núm. de pacients: 70

-Disseny: Fase II

-Tractament: Bevacizumab 10mg/kg cada 14 (setmanal les 3 primeres dosis) i ciclofosfamida 50 mg/d VO dies c/28 d fins a progressió o toxicitat.

- Objectiu principal: PFS als 6 mesos.
- Objectius secundaris: Resposta i Supervivència Global (SG).

-Criteris de inclusió:

- Pacients amb càncer epitelial d'ovari o carcinoma peritoneal primari mesurable segons RECIST, però **poden ser platí sensibles** (n=42, 60%)
- Tractament primari basat en platí i 2 quimioteràpies prèvies com a màxim.
- PS 0-2.
- Valors hematològics, renals i hepàtics dins del rang de normalitat.

-Criteris d'exclusió: Tractament anti-angiogènic previ. Ferides o traumatismes. Sagnat actiu. Coagulopatia. Malaltia del SNC. Malaltia cardiovascular important. Cirurgia major en els 28 dies anteriors. Malaltia vascular perifèrica.

Paràmetres d'eficàcia	N	% (IC 95%)
Resposta: Resposta parcial	17	24% (15% a 36%)
Estabilització malaltia	44	63% (50-74%)
PFS als 6 mesos		56% (44% a 67%)

Es van administrar una mitja de **5 cicles** de tractament. No es va objectivar cap resposta complerta. La durada mitja de les respostes va ser de 7.2 mesos (95% IC, 5,3 a 8,7) mentre que la supervivència mitja va ser de 16,9 mesos (95% IC, 11,4 a 25,2). Es van observar diferències estadísticament significatives en la PFS i supervivència global entre malaltes sensibles a platí i resistent:

Validesa interna

L'estudi es dissenyà inicialment per evaluar l'eficàcia en base al PFS als 6 mesos. Però el realment desitjable com OP és supervivència, i degut a la situació de pal·liació, supervivència ajustada segons qualitat de vida. La qualitat de vida no s'ha recollit en aquest assaig, i tampoc amb els altres fàrmacs analitzats en la situació clínica objecte de l'informe.

El comparador adequat per l'anàlisi seria el millor dels suports, però al ser un fase II bevacizumab no es comparat. Aquest fet fa difícil estimar el veritable impacte del benefici d'aquest fàrmac.

Validesa externa

La cohort de malaltes tractades havien rebut tractament previ amb cisplatí i un taxà. La majoria havien rebut tractament amb topotecà (23%), gemcitabina (19%) o doxorubicina liposomal (27%) Però el 60% de les dones són platí sensibles, sent la cohort amb millors resultats. Per aquesta raó no es pot considerar la població estudiada adient per l'anàlisi del protocol assistencial presentat i en avaluació.

Igualment als estudis anteriors, també s'ha de considerar que degut a les contraindicacions i precaucions relacionades amb bevacizumab, la població inclosa en l'assaig és seleccionada respecte a la població teòricament candidata.

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

**Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum refractory ovarian cancer or peritoneal cancer (OC)**

- Núm. de pacients: 22, 18 evaluables
- Disseny: Fase II
- Tractament: Topotecà 4 mg/m<sup>2</sup> dies 1, 8, 15 i bevacizumab 10 mg/kg dies 1, 15 i 28 fins a progressió o toxicitat.
  - Objectiu principal: Temps fins a progressió, Supervivència Global (SG), Resposta i Toxicitats.
  - Objectius secundaris: -
- Criteris de inclusió:
  - Pacients amb càncer 'ovari refractari a platí amb malaltia mesurable o CA-125>100.
  - Tractament previ amb platí i 2 quimioteràpies prèvies com a màxim.

Paràmetres d'eficàcia	N	% (IC 95%)
Resposta Parcial	4	22,2%
Estabilització malaltia	5	27,8%

No es va objectivar cap resposta complerta. La durada mitja de les respostes va ser de 7 mesos (15 setmanes). 4 pacients mostraren un PFS>5 mesos. Cap malalta va abandonar l'estudi per toxicitat ni per perforació gastrointestinal.

## 5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

A continuació es resumeixen les dades de diferents estudis Fase III i II on s'avaluen fàrmacs en neoplàsia epitelial d'ovari **platí resistent o refractari** en progressió a primera o segona línia de quimioteràpia.

Assaig fase II o III	Ref	Fàrmac	Resposta %
Fase III Tots ells comparen alternatives en malalties que només han rebut platí prèviament	Gordon et al	Topotecà	20%
		Doxo_lip_PEG	-
	Ferrandina et al	Gemcitabina	29%
		Doxo-Lip-PEG	16%
	Mutch et al	Gemcitabina	11,7%
		Doxo-Lip-PEG	9,2%
Fase II	Rothenberg et al	Vinorelbina	20%
	Rose et al	Etoposido oral	27%
	Markman et al	Paclitaxel setmanal	21%
	Burger et al Cannistra et al	Bevacizumab monoteràpia 15mg/kg	21-15,9%
	Gracia et al	Bevacizumab-ciclofosfamida	24% (inclou malates Platí sensibles)
	McGonigle et al	Bevacizumab+topotecà	22,2%

## 5.4 Avaluació de fonts secundàries

### 5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

- **NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010**

En aquestes guies, en l'apartat que es refereix a la malaltia recurrent s'indica que el pronòstic es pobre en:

- Pacients que progressen després de 2 règims de quimioteràpia consecutius sense benefici clínic (**Refractaris**)
- Pacients que recorren en menys de 6 mesos (**Platí resistent**)

S'emfatitza la importància de la realització d'assaigs clínics.

També es dona força importància al tractament de les reaccions al·lèrgiques a platins i a paclitaxel, com a punt previ per no deixar de donar aquests fàrmacs a malalties responedores.

La resta de recomanacions són genèriques i sense prioritzar els tractaments entre ells:

ovarian.pdf (PROTEGIDO) - Adobe Reader

Archivo Edición Ver Documento Herramientas Ventana Ayuda

21 / 56 96,5%

**NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2010** Epithelial Ovarian Cancer/ Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer [Guidelines Index](#) [Ovarian Cancer TOC](#) [Staging, Discussion, References](#)

**ACCEPTABLE RECURRENCE THERAPIES<sup>1</sup>**

Agents	Cytotoxic Therapy	Hormonal Therapy	Targeted Therapy	Radiation Therapy
Preferred Agents	<p><u>Combination if platinum sensitive</u>            Carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>2</sup>            Carboplatin/weekly paclitaxel<sup>2</sup>            Carboplatin/docetaxel<sup>2</sup>            Carboplatin/gemcitabine<sup>2</sup>            Carboplatin/liposomal doxorubicin<sup>2</sup>            Cisplatin/gemcitabine<sup>2</sup></p> <p><u>Single-agent if platinum sensitive</u>            Carboplatin            Cisplatin</p> <p><u>Single-agent non-platinum based if platinum resistant</u>            Docetaxel            Etoposide, oral            Gemcitabine            Liposomal doxorubicin            Paclitaxel, weekly            Pemetrexed            Topotecan</p>		Bevacizumab	
Other Potentially Active Agents	Altretamine Capecitabine Cyclophosphamide Ifosfamide Irinotecan Melphalan Oxaliplatin Paclitaxel Vinorelbine	Anastrozole Letrozole Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen		Palliative localized radiation therapy

<sup>1</sup>Patients who progress on two consecutive therapy regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefiting from additional therapy. Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.  
<sup>2</sup>Platinum-based combination therapy should be considered for platinum-sensitive recurrences.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2010, 02/24/10 © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. OV-E

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per la freqüència o gravetat)

Els efectes adversos van ser analitzats en els estudis de *Burger RA*, el de *Cannistra SA*. I el de *García AA* (176 pacients en total). Les toxicitats més destacades són les següents:

- Gastrointestinals: 56 casos (G3-4): nàusees, vòmits, deshidratació, estrenyiment, dolor abdominal, obstrucció intestinal.
- Cardiovascular: 20 casos (G3-4): hipertensió, trombosis
- Hematològica: 19 casos (G3-4): leucopènia, neutropènia, trombocitopènia

### 6.2 Fonts secundàries sobre seguretat

- Alerta FDA (gener 2005): increments del risc de esdeveniments tromboembòlics arterials.
- Alerta FDA (setembre 2006): incidència de perforació gastrointestinal (2,4%) en diferents assajos clínics i de l'1% en comunicacions postcomercialització, amb una mortalitat del 30%. La majoria dels casos se produeixen en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Alerta FDA (setembre 2006): casos de leucoencefalopatia posterior reversible que inclouen mal de cap, convulsions, desordres visuals i alteració de la consciència. També s'informa dels casos de perforació de l'envà nasal.
- Complicacions en la cicatrització de las ferides (15%), en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Hemorràgia pulmonar (31%) en pacients amb càncer de pulmó no microcític de histologia escamosa, i 4% en adenocarcinoma.

- Alerta FDA (abril 2007): possible risc de formació de fístula traqueo-esofàgica. Es detectà en un assaig clínic en pacients amb càncer de pulmó microcític en estadi limitat.

### 6.3 Precaucions d'ús en situacions especials

**Precaucions:** els pacients tractats tenen un risc més elevat de perforacions gastrointestinals, fístules, complicacions en la cicatrització, hipertensió (es recomana control a l'inici del tractament), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible, proteïnúria (es recomana monitoritzar durant el tractament), tromboembolisme arterial i venós, hemorràgies, ICC, neutropènia (en comparació amb pacients tractats només amb quimioteràpia).

El risc d'hemorràgia en el SNC en pacients amb metàstasis a SNC no s'ha avaluat, ja que aquests malalts varen ser exclosos dels assajos clínics.

Se recomana monitoritzar la proteïnúria e interrompre de forma permanent el tractament en pacients que desenvolupin proteïnúria grau 4.

S'ha d'interrompre de forma permanent el tractament en pacients que facin una perforació gastrointestinal, una fístula traqueo-esofàgica o altres tipus de fístules.

Cal controlar adequadament la hipertensió abans de iniciar el tractament, i cal parar-lo de forma permanent si no s'aconsegueix controlar adequadament amb un tractament antihipertensiu, o si el pacient desenvolupa crisis hipertensives o encefalopatia hipertensiva.

**Contraindicacions:** hipersensibilitat al principi actiu o algun excipient, hipersensibilitat a les cèl·lules d'ovari de hámster xinès (CHO) o a altres anticossos recombinants humans o humanitzats, embaràs, en pacients amb metàstasis no tractades localitzades a SNC.

**Interaccions:** Les dades existents suggereixen que el bevacizumab no té un efecte clínicament rellevant en la farmacocinètica del 5-FU, carboplatí, paclitaxel i doxorubicina. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de l'administració concomitant amb radioteràpia.

## 7. ÀREA ECONÒMICA

### 7.1-Cost tractament

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives*				
	Bevacizumab 15 mg/kg	Topotecà 1,5mg/m <sup>2</sup> x 5dies	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup>	Doxo-Lip-PEG
<b>Cost per cicle</b>	3.723 €	509,16€	238,7€	1.307,82€
<b>Posologia</b>	15mg/kg c/21 dies	1,5mg/m <sup>2</sup> x 5 dies c/21 dies	1000mg/m <sup>2</sup> dies 1,8,15 c/21 dies	40mg/m <sup>2</sup> c/28 dies
<b>Cost tractament complert (7 cicles)</b>	26.061€	3.564€	1.671€	6.539€ (5 cicles de 28 dies)
<b>Cost incremental diferencial Vs Topotecà</b>	22.497€			
<b>Vs Gemcitabina</b>	24.390€			
<b>Vs Doxo-Lip-PEG</b>	19.522€			

\* Cost calculat per malalta de 75 kg i SC 1,7m<sup>2</sup>, amb preus compra de l'ICO a 30/3/2010 i preu per mg.

## **9.- BIBLIOGRAFIA.**

1. Fitxa tècnica Avastin<sup>®</sup>. Laboratoris Roche. Gener 2005. Revisat 2008.
2. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer v.1.2010.
4. *Burger RA, Still MW, Monk BJ et al.* "Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study". *J Clin Oncol* 2007 November 20;25(33):5165-5170.
5. *Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al.* "Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer". *J Clin Oncol* 2007 November 20;25(33):5180-6.
6. *Gracia AA, Hirte H, Fleming G et al.* "Phase II Clinical Trial and Low-Dose Metronomic oral Cyclophosphamide in Recurrent Ovarian Cancer: A Trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia". *J Clin Oncol* 2008 January 1;26(1):76-82.
7. *McGonigle KF, Muntz HG, Vuky JL et al.* "Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum refractory ovarian cancer or peritoneal cancer (OC). *J Clin Oncol* 2008 May 20 Supplement;26(15S):5551. ABSTRACT
8. *Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators* Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):1-8.
9. *Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G.* Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20;26(6):890-6.
10. *Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.* Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2811-8.
11. *Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, Nahhas WA, Winakur GL, Jiang CS, Moynour CM, Lyons B, Weiss GR, Essell JH, Smith HO, Markman M, Alberts DS.* Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Dec;95(3):506-12.
12. *Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD.* Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):405-10.
13. *Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S.* Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):436-40. Epub 2005 Dec 2.