

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

**UTILIZACIÓN DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS, ESTUDIO EN FASE IV: EFECTIVIDAD,
SEGURIDAD E IMPACTO FARMACOECONÓMICO
(Estudio MAR-BEV-2013-01)**

Juan Francisco Marín Pozo
Tesis Doctoral 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Juan Francisco Marín Pozo
D.L.: GR 2296-2014
ISBN: 978-84-9083-356-8

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis recoge el trabajo que cada día realizan con esfuerzo y entrega todos los profesionales sanitarios que han contribuido de una forma u otra al tratamiento del paciente oncológico y cuyos registros ha sido la base de esta tesis. Sin olvidar que además de una asistencia científico-técnica, ésta siempre se acompaña de apoyo emocional para superar la enfermedad.

Quiero mostrar mi agradecimiento a mis directores y amigos D. Juan M. Duarte Pérez y D. Pedro Sánchez Rovira que además me han guiado y “aguantado” durante todo el proceso de realización de esta tesis facilitándome sus conocimientos e ideas durante todo el tiempo de desarrollo.

Agradecer a D. Julio Gálvez Peralta la oportunidad de poder realizar esta tesis en su departamento y las facilidades dadas para la realización de la misma.

Mi agradecimiento en especial a los compañeros oncólogos y farmacéuticos hospitalarios del Complejo Hospitalario de Jaén con los que comparto el día a día de la asistencia y que han contribuido con su conocimiento y experiencia al desarrollo profesional de este farmacéutico oncológico.

Esta tesis está especialmente dedicada a todos los pacientes oncológicos porque también ellos nos enriquecen y nos hacen mejores profesionales, mostrándonos su confianza en nuestro trabajo diario. Gracias. Esperamos que esta tesis pueda contribuir modestamente a mejorar su tratamiento.

A mis padres, mujer e hijos, esta tesis también es suya.

El doctorando D. Juan Francisco Marín Pozo y los directores de la tesis D. Juan Manuel Duarte Pérez y D. Pedro Sánchez Rovira. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 15 de Septiembre de 2014

Director/es de la Tesis

Fdo.: Juan Manuel Duarte Pérez

Fdo.: Pedro Sánchez Rovira

El Doctorando

Fdo.: Juan Francisco Marín Pozo

PREÁMBULOS

I- Informe Comité de Ética de la Investigación de Jaén



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a CARMEN AMATE BALLESTEROS, SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE JAÉN

CERTIFICA:

Que el Comité de Ética de la Investigación de Jaén ha considerado emitir **informe favorable**, según consta en Acta N^o 3 de la reunión celebrada el 21 de Marzo de 2013.

Al proyecto de Tesis Doctoral presentado por el Investigador Principal: D. Juan Francisco Marín Pozo, del Complejo Hospitalario de Jaén, Titulado: "UTILIZACIÓN DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS, ESTUDIO EN FASE IV: EFECTIVIDAD, SEGURIDAD E IMPACTO FARMACOECONÓMICO".

Lo que firmo en Jaén a 21 de Marzo de 2013

La Secretaria del Comité de Ética de la Investigación



Fdo.: M^a Carmen Amate Ballesteros

II-Clasificación Estudio Post-Comercialización por AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JUAN FRANCISCO MARIN POZO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **11 de julio de 2013**, por **D. JUAN FRANCISCO MARIN POZO**, para la clasificación del estudio titulado **"UTILIZACIÓN DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: EFECTIVIDAD, SEGURIDAD E IMPACTO FARMACOECONÓMICO"** con código **MAR-BEV-2013-01** y cuyo promotor es **D. JUAN FRANCISCO MARIN POZO**, se emite resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO


farmacept@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.⁽⁴⁾

Madrid, a 31 de julio de 2013

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de medicamentos y productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8, C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@emps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

INDICE

ABREVIATURAS	13
I. RESUMEN	15
II. INTRODUCCIÓN	19
II.1. Angiogénesis y desarrollo tumoral	20
II.1.a. Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF)	22
II.1.b. Factores desencadenantes de la producción del VEGF	24
II.1.c. Interacción del VEGF con su receptor. Señalización post-receptor	27
II.1.d. Mecanismos de inhibición del VEGF	29
II.2. Bevacizumab	32
II.2.a. Mecanismo de Acción de Bevacizumab	32
II.2.b. Farmacocinética e Interacciones farmacocinéticas	33
II.2.c. Indicaciones aprobadas, dosis, posología.....	36
II.2.d. Modo de administración, monitorización del tratamiento y modificaciones de dosis	38
II.2.e. Eficacia bevacizumab en ensayos clínicos para indicaciones aprobadas.....	39
II.2.f. Otras patologías fuera de ficha técnica con aprobación por otras agencias reguladoras.....	61
II.2.g. Perfil de seguridad, efectos adversos	62
II.2.h. Posición de bevacizumab en las guías de práctica clínica	65
II.2.i. Coste tratamiento bevacizumab	67
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	71
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	73
IV.1. Población del estudio y variables determinadas	73
IV.2. Material y métodos de objetivos concretos	74
IV.2.a. Describir las condiciones de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos	74
IV.2.b. Determinar la adecuación de las prescripciones a la ficha técnica actualizada de bevacizumab	75
IV.2.c. Analizar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en la población de estudio.....	76
IV.2.d. Analizar la tasa de respuestas objetivas y beneficio clínico conseguidos con la terapia con bevacizumab	79
IV.2.e. Determinar la incidencia y severidad de los efectos adversos asociados al tratamiento con bevacizumab y la influencia en el número de ingresos hospitalarios durante la terapia	80
IV.2.f. Calcular el impacto económico de la utilización de Bevacizumab en la población objeto de estudio	80
IV.3. Aspectos éticos y legales	81
V. RESULTADOS	83
V.1. Perfil de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos	83
V.1.a. Población, incidencia y diagnóstico.....	83
V.1.b. Dosis y fármacos coadministrados	86
V.1.c. Duración tratamiento bevacizumab	89
V.2. Adecuación de la utilización a la ficha técnica.....	91
V.2.a. Tasa de adecuación y motivos inadecuación	91
V.2.b. Duración tratamiento y adecuación a FT.....	93
V.3. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).....	94
V.3.a. Supervivencia libre de progresión (SLP).....	94
V.3.b. Supervivencia global (SG).....	97

V.4. Tasa de respuestas y beneficio clínico.....	99
V.5. Incidencia y severidad de los efectos adversos asociados al tratamiento.....	101
V.6. Impacto económico de bevacizumab en el tratamiento.....	104
V.6.a. Costes directos del fármaco.....	104
V.6.b. Coste Ingresos hospitalarios.....	106
VI. DISCUSIÓN.....	107
VI.1. Perfil de utilización del fármaco.....	107
VI.2. Evaluación resultados en salud.....	117
VI.2.a. Efectividad.....	117
VI.2.b. Seguridad.....	132
VI.3. Estudio farmacoeconómico.....	133
VII. CONCLUSIONES.....	138
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	141
IX. ANEXOS.....	153
I.- Descripción de Esquemas Quimioterapia Cáncer Colorrectal.....	153
II.- Categorías de evidencia y consenso “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN).....	155
III.- Publicaciones derivadas de esta tesis.....	157

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

B: Bevacizumab (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

CapeIRI: (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

CCR: Cáncer células renales

CCRm: Cáncer colorrectal metastásico

CPnCP: Cáncer Pulmón no células pequeñas

CMm: Cáncer de mama metastásico

CO: Cáncer de ovario

EA: Efectos adversos

EE: Enfermedad estable

EECC: Ensayos Clínicos

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico. “*Epidermal growth factor receptor*”

EMA: European Medicines Agency

FAEs: Eventos Adversos Fatales “*Fatal Adverse Events*”

FDA: Food and Drugs Administration

FGF-1 / FGF-2: Factor de Crecimiento Fibroblastos ácido y básico

FOLFIRI: (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

FOLFOX: (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

FT: Ficha Técnica

FU: Fluoruracilo (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

GLB: Glioblastoma Multiforme

GLO: Glioma Maligno

HIF-1: “Hypoxia Inducible Factor”

hr: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confianza 95%

IFL: (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

IGF: “*Insulin-like growth factor*”

INDEF: Índice Nacional de Defunciones

L: Litros

LV: Leucovorin, Folinato Cálculo (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

NCI-CTCAE: “*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*”

ns: no significativo

OR: Odds ratio

P: Placebo (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

p: estadístico p

PE: Progresión de la enfermedad

PLGF: “*Placental growth factor*”

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RO: Respuestas Objetivas

RP: Respuesta Parcial

RR: Riesgo Relativo

SG: Supervivencia Global

SGD: Supervivencia Global desde el Diagnóstico de la Enfermedad Avanzada

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular, “*Vascular endothelial growth factor*”.

VEGFR: Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular, “*Vascular endothelial growth factor receptor*”.

VPF: “Tumor Vascular Permeability Factor”

XELOX: (Ver Anexo Esquemas quimioterapia)

Nota: Ver Descripción de Esquemas de Quimioterapia en ANEXO I

I. RESUMEN

La angiogénesis tiene un papel fundamental en el desarrollo y proliferación tumoral como se ha demostrado en diferentes patologías. La expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se produce ante diferentes estímulos relacionados con las células cancerosas. Con la comercialización de bevacizumab se inicia el camino en el desarrollo de terapias dirigidas para inhibir esta capacidad angiogénica. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a VEGF bloqueando su interacción con el receptor de la superficie de las células del endotelio vascular inhibiendo la vascularización tumoral y el crecimiento del mismo.

Bevacizumab se encuentra indicado en cáncer colorrectal metastásico (CCRm), mama metastásico (CMm), pulmón no células pequeñas (CPnCP), ovario (CO) y de células renales (CCR). Diferentes ensayos clínicos (EECC) han analizado la eficacia y seguridad de bevacizumab en estas patologías que han propiciado su incorporación a la práctica clínica. Sin embargo esta incorporación ha estado sujeta a polémica pues la aprobación de bevacizumab por diferentes agencias reguladores (EMEA y FDA) no ha sido uniforme. El beneficio de bevacizumab no siempre se ha podido demostrar con un aumento de la supervivencia global (SG) de los pacientes. Por otra parte el elevado coste de bevacizumab ha hecho que los recursos económicos destinados al tratamiento de estas patologías se hayan incrementado en los últimos años. Se hace necesaria la realización de estudios de utilización y de resultados en salud de bevacizumab en la práctica clínica habitual.

Se ha planeado este estudio **MAR-BEV-2013-01 post-comercialización** con el **objetivo** de analizar los resultados en salud de bevacizumab (efectividad y seguridad) y su impacto farmacoeconómico en el área sanitaria atendida desde el Complejo Hospitalario de Jaén. El estudio incluye todos los pacientes tratados por el servicio de oncología de este

hospital y que han recibido como terapia bevacizumab en cualquiera de las patologías, excluyendo pacientes de ensayos clínicos, desde Enero de 2006 a Febrero de 2012.

Se reclutaron un total de 240 casos (59,3% mujeres) con una edad media de 57 años. El mayor número de pacientes incluidos fue CCRm: 43,9%, CMm: 19,3% y CPnCP: 13,9%. La mayoría de los pacientes habían recibido terapia previa de su enfermedad (67,3%). La media de la duración de tratamiento fue 8,4 meses con una mediana de 5,8 meses. La tasa de adecuación de los tratamientos a la ficha técnica (FT) fue del 57,1%. Las causas principales de no adecuación fueron el diagnóstico, línea de tratamiento y fármaco asociado a bevacizumab.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para CCRm fue 7,5 meses, CMm: 8,4 meses, CPnCP: 7,5 meses, CO: 7,0 meses y gliomas malignos (GLO): 5,7 meses. No se observaron diferencias significativas en función de la edad. Las medianas de SG variaron entre diagnósticos y líneas de tratamiento. En el análisis multivariante estratificado por diagnóstico la supervivencia estuvo positivamente influenciada por la duración del tratamiento y el uso de bevacizumab en primera línea de tratamiento.

Un 63% de los pacientes presentaron algún efecto adverso siendo la mayoría de carácter leve. Un 12,8% de los pacientes presentaron efectos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento. Se encontró una asociación positiva entre la aparición de efectos adversos y los ingresos hospitalarios.

El coste medio por tratamiento fue 26.819 € variando entre 16.365 € en CCRm y 49.182 € en CO. El gasto de bevacizumab en los tratamientos de estos pacientes fue 6.436.790 € para 9.552.404 € de coste total de la terapia antineoplásica de estos pacientes.

Como **conclusiones** que pueden destacar:

- La duración de los tratamientos con bevacizumab fue similar a la registrada para los EECC apreciándose la existencia de un grupo de pacientes en los que el beneficio del tratamiento era mayor independiente de edad, línea y diagnóstico.
- La efectividad en términos de SLP y tasa de respuestas objetivas (RO) se encuentra en la magnitud de las registradas en los EECC según patología. Para SG también, excepto en CMm que fue ligeramente inferior a la de los EECC.
- La aparición de efectos adversos (EA) fue de carácter leve con una incidencia variable entre patologías. Sólo hubo un caso de muerte entre los pacientes reclutados, pero no se pudo determinar la causa de la misma. Los EA estuvieron relacionados con un mayor número de ingresos hospitalarios
- Los costes reales incrementales por tratamiento fueron inferiores a los calculados en base a los datos de los EECC.

II. INTRODUCCIÓN

La investigación en cáncer implica el conocimiento de las vías de señalización de crecimiento celular y desarrollo tumoral. La comprensión de estos mecanismos lleva aparejado el diseño de nuevos fármacos, de los que un pequeño porcentaje llegan a la práctica clínica tras un largo proceso desde la investigación preclínica. En la actualidad la investigación de nuevos fármacos va dirigida al desarrollo de fármacos que actúan frente a nuevas dianas moleculares específicas. A este tipo de fármacos se les conoce como **terapias dirigidas** (1).

Las dianas en el cáncer se han clasificado en base a cuatro categorías principales: genéticas (mutaciones, traslocaciones, número de copias, las que conducen a cambios celulares), sinérgicas (interacciones sintéticas letales de dos o más genes), linajes (contribuyen a la diferenciación de líneas celulares y marcadores) y del huésped (estroma tumoral y vascularización) (2),(3).

Entre los *mecanismos que presentan estas terapias dirigidas*, existen los que bloquean enzimas específicos y receptores celulares de factores de crecimiento (ej. trastuzumab, imatinib), los que modifican la función de proteínas que regulan la expresión génica y otras funciones celulares (ej. tretinoína, vorinostat), los que inducen la apoptosis (ej, bortezomib), los que ayudan al sistema inmunitario (ej, rituximab, ipilimumab), los que entregan sustancias tóxicas a las células cancerosas (ej, ado-trastuzumab emtansina, brentuximab-vedotin) y los que impiden o inhiben el crecimiento de los vasos sanguíneos hacia el tumor o angiogénesis (1). En este último grupo de fármacos es donde se encuadran los denominados genéricamente *inhibidores de angiogénesis o antiangiogénicos*, entre los que se encuentra **bevacizumab**. Al tener estos fármacos unos mecanismos específicos y dirigirse a cambios moleculares exclusivos de las células cancerosas, se podría esperar de ellos una mayor eficacia que la quimioterapia convencional y una menor incidencia de efectos adversos (1).

La autorización de comercialización inicial por la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) para **bevacizumab** fue en 2005 para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico (4), siendo el primer fármaco diseñado como inhibidor de la angiogénesis que fue aprobado por las agencias reguladoras.

II.1. Angiogénesis y desarrollo tumoral

La práctica totalidad de las células cancerosas adquieren una serie de capacidades que explican la razón de la división y crecimiento maligno incontrolado. Estas capacidades se han concretado en un número de seis [tabla 1] y entre ellas se encuentra la formación de nuevos vasos o angiogénesis (5).

Tabla 1: Capacidades adquiridas en células cancerosas

Capacidad adquirida	Posible mecanismo que permite el cáncer
1. Autosuficiencia en señales de crecimiento	Activación del oncogén
2. Evasión de la apoptosis	Producción de factores de crecimiento de supervivencia
3. Resistencia a señales anti-crecimiento	Alteración de la ruta de la proteína retinoblastoma (Prb)
4. Potencial replicativo sin límites	Aumento de la función telomerasa
5. Angiogénesis sostenida	Inducción de la producción del VEGF
6. Invasión de tejidos y metástasis	Inactivación de la e-caderina

El aporte de nutrientes y oxígeno por un lado, la eliminación de los desechos metabólicos y del dióxido de carbono por otro, forman un proceso crítico en el mantenimiento de la homeostasis celular y tisular, estando directamente relacionados con la formación de nuevos vasos o angiogénesis. Las células endoteliales, principal constituyente del tejido vascular, deben experimentar durante el proceso de formación de nuevos vasos cuatro etapas (6). Estas etapas son:

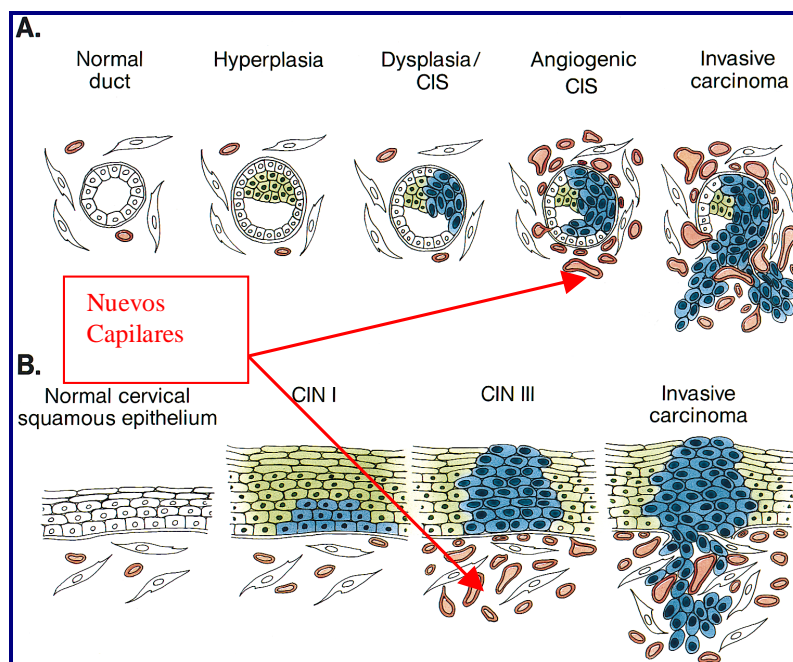
1. Rotura a través de la lámina basal que envuelve los vasos sanguíneos existentes.
2. Migración hacia una señal fuente.

3. Proliferación de células.
4. Formación de tubos vasculares.

La capacidad de angiogénesis, una vez que el tejido está completamente formado, es transitoria y perfectamente regulada. Debido a la dependencia de capilares cercanos, parece plausible que la proliferación de células dentro de un tejido debiera tener una capacidad intrínseca para estimular el crecimiento de vasos sanguíneos; sin embargo, las evidencias muestran lo contrario. Inicialmente, las células dentro de las lesiones aberrantes carecen de la capacidad de angiogénesis por lo que tienen reducida la posibilidad de crecimiento y expansión. Para lograr esto último deben adquirir la capacidad de angiogénesis (7).

La capacidad aumentada de angiogénesis es en muchas ocasiones una evidencia inicial de desarrollo tumoral, estando bien reconocida en diferentes tipos de tumores sólidos. También está implicada en la formación y expansión de metástasis tumorales. El desarrollo angiogénico en cortes de diferentes tejidos como en cáncer de mama [figura 1-A] y cáncer de cérvix [figura 1-B] se ha podido constatar al observar un aumento en el número de nuevos capilares entre los estados de displasia y carcinoma invasivo (8).

Figura 1: Cambio angiogénico y desarrollo tumoral - tomado de (8), Hanahan D et al 1996.



La angiogénesis puede activarse en diferentes fases del desarrollo tumoral, dependiendo del tipo de tumor y de las condiciones microambientales. La angiogénesis se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad y/o un mal pronóstico en muchos tipos de tumor, como los cánceres de pulmón, colon, mama, renal y otros (5),(9).

Para que se produzca la estimulación de la angiogénesis hace falta una serie de señales entre las que se encuentran el *Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular* (VEGF) (7), el *Factor de Crecimiento de Fibroblastos ácido y básico* (FGF-1/FGF-2) (7) y las *angiopoyetinas* (10).

II.1.a. Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF)

La existencia de un factor que favoreciera el crecimiento vascular en tumores se postuló por *Ide y col* en 1939 sobre la base de la fuerte neovascularización observada al injertar tejido tumoral en conejo mediante la *técnica de cámara transparente* (11). Este factor sería el responsable de la inducción de neovascularización y por consiguiente de la liberación de nutrientes y crecimiento tumoral.

En 1968 *Greenblatt y Shubik* (12) por un lado y *Ehrmann y Knoth* (13) por otro, demuestran la existencia de un factor difusible que favorece la angiogénesis tumoral mediante la interposición de una membrana millipore entre tejido normal e injertos de melanoma o coriocarcinoma. En 1983 *Senger y col* describen la purificación parcial de un factor capaz de inducir el crecimiento vascular que denomina "*Tumor Vascular Permeability Factor*" (VPF), sin embargo este factor no puede ser aislado ni por tanto secuenciado (14).

En 1989 *Ferrara y Henzel* notifican el aislamiento de un factor difusible específico del crecimiento endotelial que llaman "*Vascular Endothelial Growth Factor*" para reflejar la diana específica de esta molécula (15). Este factor es secuenciado, diferenciado de otros factores como FGF-1/FGF-2 y registrado como una proteína no conocida hasta la fecha.

Posteriormente *Connolly y col* siguiendo los trabajos de *Senger y col* consiguen el aislamiento y secuenciación del VPF (16). Este hecho unido a la clonación y secuenciación del VEGF, demuestra que el VPF y VEGF son la misma molécula (17).

El VEGF es un miembro de una familia de seis proteínas [tabla 2] relacionadas estructuralmente que regulan el crecimiento, mantenimiento y diferenciación de múltiples componentes del sistema vascular, especialmente los vasos sanguíneos y linfáticos. El tipo VEGF-A es el comúnmente denominado como VEGF (9),(18).

Tabla 2: Familia de proteínas VEGF.

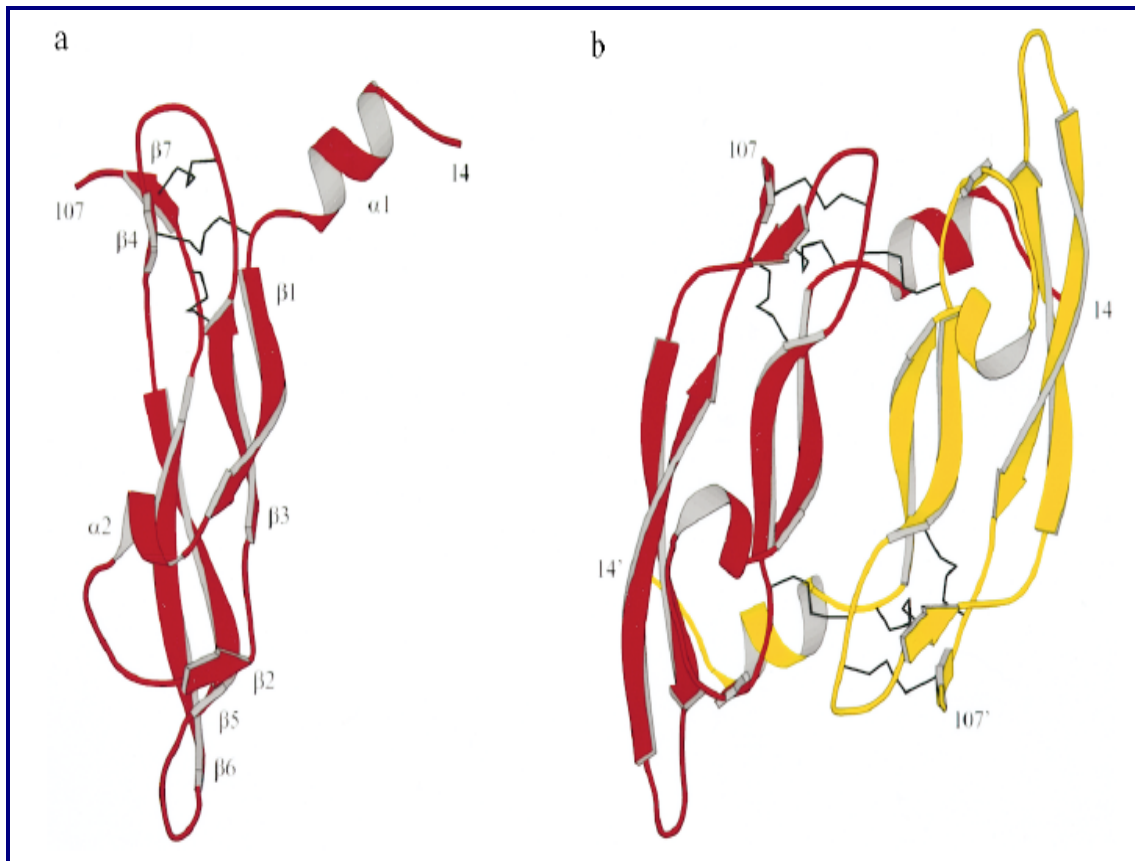
Familia de las VEGFS	Receptores	Funciones
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilina-1	Angiogénesis Mantenimiento vascular
VEGF-B	VEGFR-1	No Establecido
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-E (factor viral)	VEGFR-2	Angiogénesis
PLGF	VEGFR-1, neuropilina-1	Angiogénesis Inflamación

A su vez del tipo VEGF-A se han descrito cuatro isoformas diferentes cada una codificada por una parte diferente del gen VEGF. Estas isoformas son VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆, que aunque se comportan de manera idéntica en disolución, difieren en su capacidad para unirse a heparina y la matriz extracelular (19). El gen que las codifica está organizado en ocho exones separados por siete intrones y está localizado en el *cromosoma 6p21.3* (20).

Estructuralmente el VEGF es una proteína de un peso de 46 kDa formada por dos subunidades de 23 kDa (21). La estructura de VEGF [figura 2] muestra un homodímero antiparalelo unido covalentemente por dos puentes disulfuro entre la cistina-51 y cistina-60.

La característica dominante en el monómero son los nodos de cistina unidos por puentes disulfuro como ocurre en otras moléculas como el PDGF (22).

Figura 2: Representación del VEGF (a) monómero y (b) dímero - tomado de (22), Muller YA et al 1997.



II.1.b. Factores desencadenantes de la producción del VEGF

El VEGF se expresa y produce en respuesta a una variedad de estímulos ambientales y celulares.

a) **Hipoxia.** Los tumores sin un aporte de oxígeno independiente, para obtener oxígeno y otros nutrientes dependen de la difusión, y normalmente, no pueden crecer más de 2 mm³ de tamaño. Por tanto, un tumor en crecimiento sin suficiente vasculatura tendrá zonas hipóxicas, es decir, zonas privadas de oxígeno. Los tumores en respuesta a las condiciones hipóxicas secretan el VEGF con el fin de repoblarse de una nueva vasculatura que le proporcione el aporte de oxígeno y nutrientes y le permita desarrollarse (23).

Incluso una vez que el tumor está vascularizado, la hipoxia sigue siendo un factor desencadenante importante de la expresión del VEGF. A medida que el tumor crece, debe producirse un aumento de forma continua en su aporte de sanguíneo ya existente, dejando un borde de tejido necrótico e hipóxico. El tumor responde mediante un aumento en la actividad del *Factor Inducible por Hipoxia* (HIF-1) que produce un incremento de la expresión del gen VEGF (9).

En condiciones normoóxicas el HIP-1 α es rápidamente degradado a través de la vía de la ubiquitin-proteosoma que es controlada por un gen supresor de tumor, el gen de Von Hippel Lindau. Bajo condiciones de hipoxia este gen está ausente o mutado, en estas condiciones el HIP-1 α se dimeriza a HIP-1 β y se une al promotor de VEGF por lo que se incrementa su producción (24),(25).

b) Oncogenes y genes supresores. Los oncogenes (genes que contribuyen a la producción de un cáncer) y mutaciones en los genes supresores de tumores (genes que codifican una proteína que suprime normalmente la formación de tumores) están asociados con un aumento de la producción del VEGF. Los oncogenes son generalmente formas mutadas de proto-oncogenes (genes celulares normales que pueden transformar una célula cuando se activan). Entre los ejemplos de oncogenes y genes supresores de tumores que afecta la producción de VEGF se encuentran:

- ***c-Src***. La transfección de genes *c-Src* “sentido” y “antisentido” a varias líneas celulares tumorales ha demostrado la expresión de VEGF en las mismas. Además *c-Src* también puede regular indirectamente la expresión del VEGF a través de la estimulación de hipoxia (26).

- ***Bcr-Abl***. Es un oncogén formado por traslocación t(9,22) que da origen a leucemia mieloide crónica (27). En un estudio preclínico de imatinib se pudo comprobar como la transfección del gen ***Bcr-Abl*** a líneas celulares tumorales produjo un aumento en la expresión del VEGF, mientras que tras el bloqueo de la función de ***Bcr-Abl*** con imatinib se redujo la expresión del VEGF (28).
- ***Ras***. Es un oncogén. Las proteínas codificadas por ***Ras*** forman parte de la cascada de señalización de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento. La mutación de los genes de ***K-Ras*** se ha asociado con la inducción de la expresión del VEGF en muchos tumores sólidos, incluyendo los cánceres pancreático (29), colorrectal (30) y de pulmón no microcítico (31).
- ***c-Myc***. Es un oncogén cuya activación está implicada en un significativo número de cánceres humanos. Se ha comprobado que la hipoxia induce la fosforilación de ***c-Myc*** a través de las quinasas PI3K/Rho/ROCK, lo cual es necesario para la inducción y posterior liberación de VEGF en ausencia de HIF-1(32).
- ***p53***. Es un gen supresor un regulador del ciclo celular y desencadenante de apoptosis en células dañadas. La disregulación de ***p53*** se ha implicado en la patología de tumores sólidos malignos, incluyendo carcinomas colorrectal, de mama y endometrial. Se ha demostrado que la alteración genética de los genes supresores de tumores, incluyendo ***p53***, induce la producción del VEGF (33),(34).

c) Activación de receptores celulares. Entre los receptores en la superficie de las células cancerosas que pueden inducir un aumento de la expresión del VEGF se encuentran:

- ***Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)***. Entre otros efectos oncogénicos, la activación de la ruta de señalización del EGFR da como resultado un aumento de la producción del VEGF (35),(36).

- *HER-2*. También conocido como *ErbB2*. En un estudio de 611 pacientes con cáncer de mama primario, se demostró que los tumores positivos para *HER-2/neu* expresaban significativamente más VEGF que los tumores negativos para *HER-2/neu*. Además en el estudio, la sobreexpresión tanto del *HER-2/neu* como del VEGF se correlacionó con el peor desenlace clínico (37).
- *IGF-1R*. La activación de este receptor está asociada con el aumento de la producción del VEGF en cánceres de mama, endometrial, pancreático y colorrectal (38),(39).

d) Otros factores de crecimiento y citosinas: *ciclooxigenasa-2* (COX-2) (40) y *factor de crecimiento derivado de plaquetas* (PDGF) (41).

II.1.c. Interacción del VEGF con su receptor. Señalización post-receptor

El VEGF es esencial para la vasculogénesis y angiogénesis. La inactivación de un solo alelo del VEGF da como resultado la letalidad de embriones de ratón. En los embriones mutados se produce un fallo en la formación de vasos mayores y células endoteliales que llevan a la muerte del embrión (42). La presencia de unos niveles bajos de VEGF autocrino es importante para la homeostasis vascular (43). Las angiopoyetinas actúan de forma complementaria y coordinada con el VEGF, su ausencia en embriones de ratón no modifica el desarrollo de una primitiva red vascular, pero sí parece que afecta a su estabilización, por lo que ocasiona la muerte del animal (44).

Los ligandos del VEGF se unen a tres receptores primarios y dos co-receptores. De los receptores primarios, el VEGFR-1 y VEGFR-2 están asociados principalmente con la *angiogénesis*. Embriones de ratón que han perdido el VEGFR-2 mueren por pérdida de la

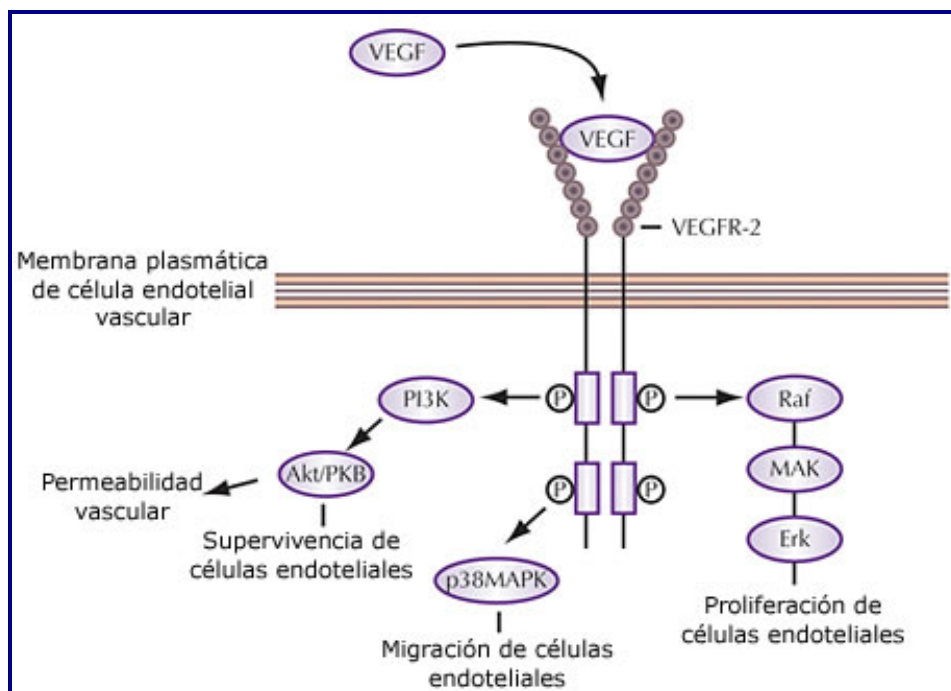
capacidad de vasculogénesis y hematopoyesis (45). El tercer receptor primario, el VEGFR-3, está asociado con la linfangiogénesis (9) [tabla 3].

Tabla 3: Familia de Receptores VEGF

Receptor	Actividad	Ligando
VEGFR-1	Estimula la angiogénesis en el desarrollo (embriogénica)	VEGF-A (VEGF) VEGF-B PlGF
VEGFR-2	Media la mayoría de los efectos angiogénicos posteriores de VEGF	VEGF VEGF-C VEGF-D VEGF-E
VEGFR-3	Promueve la linfangiogénesis	VEGF-C VEGF-D

Los ligandos del VEGF median sus efectos angiogénicos uniéndose a receptores del VEGF específicos, lo que conduce a la dimerización del receptor y la posterior transducción de señales (46). La activación de los receptores de VEGF puede estimular la expresión de factores importantes para la angiogénesis, incluyendo proteínas anti-apoptóticas, moléculas de adhesión celular, VEGFR-1 y metaloproteasas de matriz (MMP-9).

Figura 3: Ruta de señalización de VEGF/VEGFR-2 - tomado de (47) Rini BI et al. 2005



Un gran conjunto de pruebas sugiere que el VEGFR-2 [figura 3] es el más importante de los receptores de VEGF con respecto a la angiogénesis, con rutas de señalización post-receptor entre las que se encuentran la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), protein quinasa mitógeno-activada (p38MAPK) y protein quinasa de la vía de señalización RAS (RAF) (47). La activación de estas vías se traduce en aumento de supervivencia, proliferación y capacidad de migración de las células endoteliales y un aumento en la permeabilidad vascular. Sin embargo, parece haber una gran cantidad de interferencias en las rutas de señalización lo que dificulta el entendimiento total de la traducción de la señal VEGF/VEGFR para producir angiogénesis (18).

II.1.d. Mecanismos de inhibición del VEGF

Se han diseñado un número importante de agentes antitumorales con tres mecanismos distintos de acción sobre el VEGF, neutralización directa de VEGF, inhibición del dominio extracelular del receptor específico del VEGF e inhibición del dominio intracelular del VEGFR que bloquearán la ruta de señalización intracelular del mismo (47).

a) Neutralización directa de VEGF. Con este mecanismo existen dos fármacos que bloquean la acción de VEGF de dos formas diferentes:

- ***Bevacizumab.*** Es un anticuerpo monoclonal (rhuMAb VEGF) recombinante humanizado contra VEGF obtenido a partir del anticuerpo murino *muMAb VEGF A.4.6.1* por transferencia de los determinantes antigénicos complementarios a VEGF a inmunoglobulina G-1 humanizada. Bevacizumab se une y neutraliza todas las isoformas activas de VEGF (48) bloqueando su actividad [figura 4].
- ***Aflibercept.*** También denominado *VEGF-Trap*. Se obtiene por la fusión del dominio 2 de fragmento inmunoglobulina de VEGFR-1 y el dominio 3 de

VEGFR-2 con IgG1 humana (49), [figura 5]. Esta molécula con la doble estructura del receptor VEGFR e inmunoglobulina humana soluble por el fragmento Fc, se une a VEGF con una afinidad 100 veces superior a bevacizumab, también se une a PLGF. “*In vitro*” se ha demostrado que aflibercept inhibe la fosforilación de VEGFR-2 y la proliferación de células endoteliales (50).

Figura 4: 2 moléculas de bevacizumab y el homodímero de VEGF - tomado de (22), Muller YA et al 1998

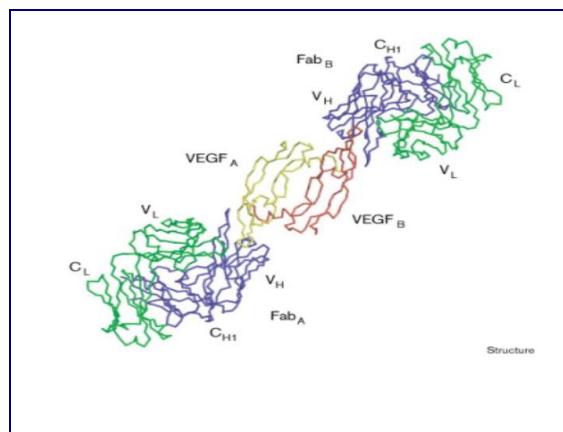
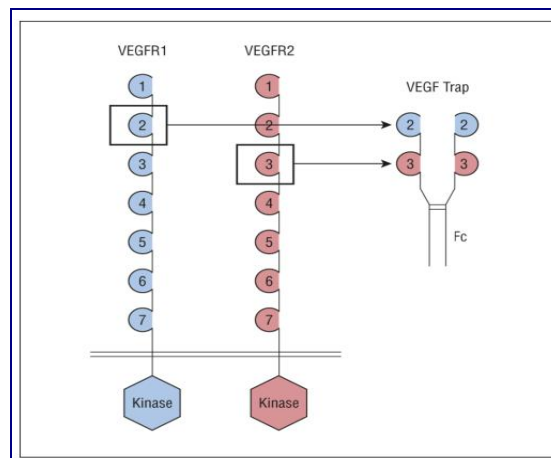


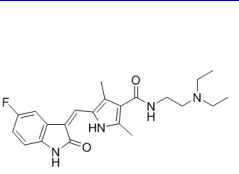
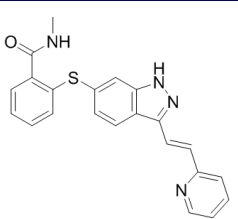
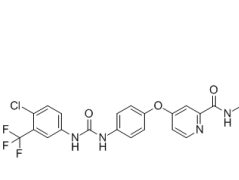
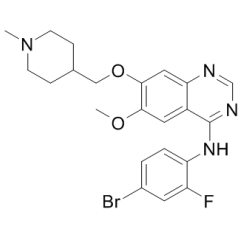
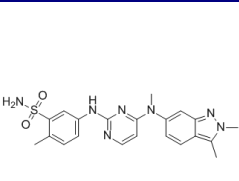
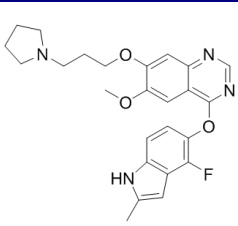
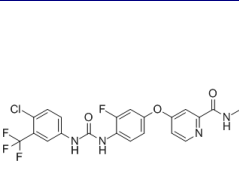
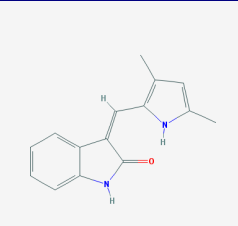
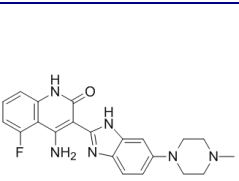
Figura 5: Estructura aflibercept - tomado de (49), Nork TM et al 2011



b) Inhibición del dominio externo del receptor de VEGFR. En este sentido se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal del tipo inmunoglobulina totalmente humana que se une al dominio extracelular de unión del ligando de VEGF a VEGFR-2. El fármaco así desarrollado es *ramucirumab* (IMC-1121B) (51).

c) Inhibidores de tirosin quinasa del receptor de VEGFR. Son pequeñas moléculas que inhiben el dominio intracelular tirosin quinasa del receptor de VEGF y por tanto bloqueando la cascada de señalización intracelular y la proliferación de células endoteliales. Estas moléculas no siempre son inhibidores específicos de VEGFR por lo que inhiben en distinta forma y grado los diferentes receptores tirosin quinasa relacionados con angiogénesis apoptosis y diferenciación celular [tabla 4] (47),(52),(53),(54),(55),(56),(57), (58).

Tabla 4: Inhibidores de tirosin quinasa VEGFR

Fármaco / Receptores Inhibidos	Estructura	Fármaco / Receptores Inhibidos	Estructura
Sunitinib		Axitinib	
Sorafenib		Vandetanib	
Pazopanib		Cediranib	
Regorafenib		Semaxanib	
Dovitinib			

Los inhibidores del VEGF/VEGFR-2 no son efectivos en todo tipo de tumores y el beneficio en pacientes respondedores se puede volver modesto en el transcurso de la terapia lo que indica un mecanismo intrínseco y de resistencia a la terapia anti-VEGF (59).

Se han propuesto varios mecanismos por los que la terapia anti-VEGF adquiere *resistencia al tratamiento*. Entre estos mecanismos se encuentran la inducción de otros factores relacionados con angiogénesis como el factor de hipoxia, angiopoyetinas, FGF, etc. Otro mecanismo compensatorio es el incremento en los niveles de VEGF en respuesta a la inhibición de factores de crecimiento endotelial. También se ha descrito, la infiltración de células mieloides en el tumor como causa de resistencia al tratamiento, esta infiltración conlleva la producción de citoquinas angiogénicas como interleuquina-6 e interleuquina-8, lo que explicaría por qué la monoterapia con sunitinib o sorafenib incrementa la supervivencia y no la monoterapia con bevacizumab ya que estos inhibidores tirosin quinasa inhiben *c-kit* y por tanto las células mieloides. También se ha mencionado la existencia de células madre tumorales que contribuyen a la resistencia fenotípica por selección de células tumorales angiogénicas que contribuyen a la normalización del lecho vascular tumoral y por tanto la aparición de resistencia al tratamiento (60).

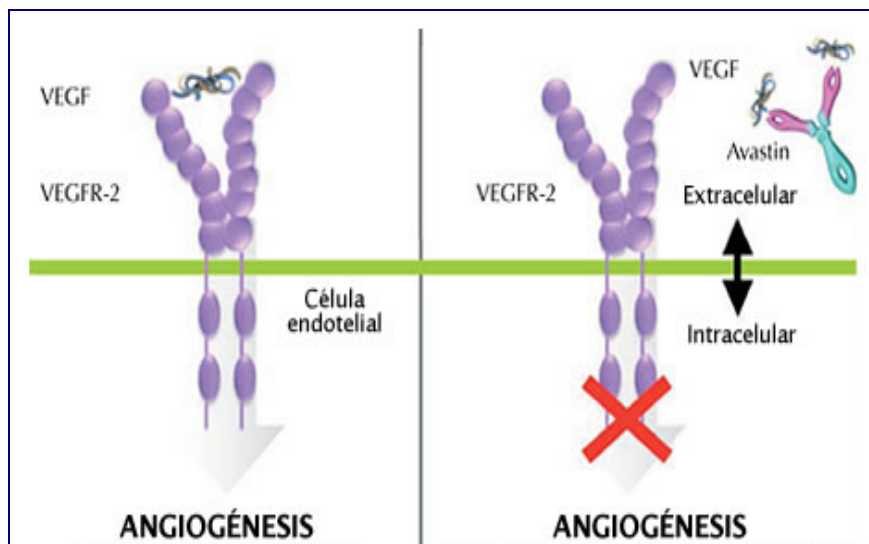
II.2. Bevacizumab

II.2.a. Mecanismo de Acción de Bevacizumab

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales sin alterar dianas distintas a la del VEGF [figura 6].

La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor (61).

Figura 6: Mecanismo Inhibición VEGF por Bevacizumab



II.2.b. Farmacocinética e Interacciones farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos y que se resumen en la ficha técnica de bevacizumab de EMEA (61) y FDA (62).

Los datos de estudios en fase I corresponden al estudio AVF0737g (63) con dosis de 0,1-10 mg/kg de bevacizumab y al estudio AVF061g (64) con dosis de bevacizumab de 3 mg/kg en combinación con quimioterapia. Cuatro estudios, en fase II, estaban definidos con escalamiento de dosis AVF0737g, AVF0776g, AVF0757g, AVF0780g con bevacizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Sólo dos estudios se realizaron con la dosis diana de 5 mg/kg el AVF0780g y AVF02107g. El AVF2119g se realizó en pacientes de cáncer de mama a 15mg/kg en combinación con capecitabina. En la [figura 7] se muestran los datos de farmacocinética obtenidos en estos estudios.

Figura 7: Datos farmacocinéticos de bevacizumab por estudio

Protocol No., Phase, Study	Objective	N	Chemo.	Dose (mg/kg)	Group	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _d (mL/kg)	t _{1/2} alpha (days)	t _{1/2} beta ^a (days)	MRT (days)	AUC _{inf} (ug*day/mL)
AVF0737g	Phase I, Dose escalation	5	NA	0.1		9.29	48.0	50.1	NA	5.21	7.40	18.5
				q 1 week		± 7.07	± 17.4	± 17.0		± 2.41	± 3.44	± 14.3
		5	NA	0.3		5.07	48.6	60.3	1.90	10.4	13.9	68.7
				q 1 week		± 2.39	± 13.0	± 7.30	± 0.283	± 5.34	± 6.11	± 26.8
		5	NA	1.0		3.27	37.9	60.4	1.30	14.7	19.9	322
				q 1 week		± 0.81	± 7.77	± 18.8	± 0.535	± 6.92	± 9.25	± 84.0
		5	NA	3.0		3.65	41.4	53.4	0.844	12.8	18.1	1073
				q 1 week		± 2.10	± 12.0	± 12.0	± 0.143	± 6.60	± 9.36	± 595
		5	NA	10		2.75	43.5	53.0	2.17	14.2	19.3	3730
				q 1 week		± 0.47	± 12.6	± 10.9	± 0.573	± 3.36	± 3.18	± 722
AVF0761g	Phase I, solid tumours	3	Doxorubicin	3		3.74	64.8	NA	NA	12.1	17.4	814
				q 1 week		± 0.555	± 8.68			± 0.603	± 0.854	± 122
		4	Carboplatin/paclitaxel	3		2.48	51.7	NA	NA	14.2	20.6	1243
				q 1 week		± 0.436	± 14.0			± 1.55	± 2.26	± 241
		4	5-FU/FA	3		3.28	56.0	NA	NA	12.51	18.1	966
				q 1 week		± 0.857	± 12.3			± 4.41	± 6.36	± 256
AVF0775g	Ph. II, HRPC	15	NA	10		2.71	46.1	NA	NA	12.7	18.3	3963
				q 2 week		± 0.746	± 5.54			± 3.93	± 5.67	± 1112
AVF0776g	Phase II, Efficacy in MBC	17	NA	3		2.95	39.0	NA	NA	9.78	14.1	1146
				q 2 week		1.29	± 9.45			± 2.22	± 3.20	± 374
		41		10		2.74	40.1	NA	NA	10.79	15.6	4047
				q 2 week		± 1.11	± 9.58			± 2.72	± 3.91	± 1243
		16		20		3.15	39.0	NA	NA	8.85	12.8	6696
				q 2 week		± 0.75	± 7.28			± 1.93	± 2.79	± 1600
AVF0757g	Phase II NSCLC	30	Paclitaxel/ carboplatin	7.5		2.98	42.9	NA	NA	11.2	16.2	2950
				q 3 week		± 1.39	± 9.10			± 3.55	± 5.12	± 1085
		32	Paclitaxel/ carboplatin	15		2.75	39.4	NA	NA	10.7	15.5	6162
				q 3 week		± 1.16	± 8.69			± 2.64	± 3.81	± 1897
AVF0780g	Phase II, CR	34	5-FU/FA	5		2.79	45.4	NA	NA	12.0	17.3	2009
				q 2 week		± 0.849	± 9.02			± 3.22	± 4.65	± 653
		28	5-FU/FA	10		2.78	46.1	NA	NA	12.0	17.4	3810
				q 2 week		± 0.663	± 8.84			± 3.47	± 5.00	± 1002
AVF2107g	Phase III, CR	214	Arm 2: IFL	5		3.1 ^c	40.3 ^c	NA	NA	NA	13.1 ^d	1610 ^e
			Arm 3: 5-FU/FA	q 2 week								
AVF2119g	Phase III, MBC	19	Capecitabine	15		2.08	34.3	NA	NA	11.8	17.0	7640
				q 3 week		± 0.513	± 7.62			± 2.82	± 4.07	± 1940

Abbreviations: 5-FU/FA, 5-fluorouracil/folinic acid; CR, colorectal carcinoma; HRPC, hormone-refractory prostate carcinoma; MBC, metastatic breast carcinoma; NA, not applicable; NSCLC, non small-cell-lung carcinoma

^a t_{1/2} beta when data fitted to two-compartment model or t_{1/2} K₁₀ when one-compartment model was used.

^b Population PK parameter estimates based on n=214 from Arms 2 and 3.

^c Parameters normalized to a 80-kg subject.

^d MRT was calculated as 1/K (where K=clearance/volume).

^e AUC was calculated as dose/clearance.

Bevacizumab se administró en perfusión IV, el ritmo se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

a) Absorción

No se han llevado a cabo estudios de absorción, al ser administración intravenosa.

b) Distribución

El valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73 L para mujeres y 3,28 L para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Después de la corrección el Vc fue 2,66 L para mujeres y 3,25 L en hombres.

Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 L para mujeres y 2,35 L para hombres.

c) Metabolismo

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de ¹²⁵I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. Su unión al *receptor FC neonatal* de la IgG prolonga la semivida de eliminación.

d) Eliminación

El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 L/día y 0,220 L/día para mujeres y hombres respectivamente, después de corrección por peso: 0,207 L/día y 0,262 L/día, siendo mayor, por tanto en hombres que en mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio.

El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de carga tumoral y albúmina. No hay evidencia de menor eficacia en pacientes con alta carga tumoral y por tanto con mayor aclaramiento frente a los de baja carga tumoral (62).

No se ha encontrado significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad. En población pediátrica los datos sugieren un volumen de distribución y aclaramiento comparables a adultos.

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética en insuficiencia renal y hepática.

e) Interacciones Farmacocinéticas (62)

No se han realizado estudios *in vitro*, sin embargo si se han obtenido datos de los estudios *in vivo* cuando bevacizumab se administró con otros fármacos. Así, en el estudio AVF0780g no se encontraron cambios en las concentraciones plasmáticas de fluoruracilo en el día 0 (antes de bevacizumab) ni en el día 35 (después de 3 dosis de bevacizumab).

En el estudio AVF2107g se encontró un incremento en la concentración y exposición a irinotecan y su metabolito activo SN38, al mismo tiempo no se encontraron diferencias en las concentraciones de bevacizumab entre las ramas con y sin irinotecan.

En AVF2119g no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de capecitabina y sus metabolitos cuando se administraba sola o junto a bevacizumab.

II.2.c. Indicaciones aprobadas, dosis, posología

La EMEA, a fecha de cierre de este estudio recoge como indicaciones aprobadas, las siguientes (61):

1. En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm.
 - La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
2. En combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CMm.

- La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
3. En combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CMm en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con bevacizumab en combinación con capecitabina.
- La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
4. Asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPnCP no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.
- La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.
5. En combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado y/o metastásico.
- La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
6. En combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.
- La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas, se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

7. En combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultos con CO epitelial sensible al platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

- La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso una vez cada 3 semanas, se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento o hasta la progresión de la enfermedad.

La FDA tiene autorizada la indicación de bevacizumab en monoterapia en pacientes con glioblastoma y enfermedad progresiva que hayan recibido terapia previa con otros fármacos. La dosis utilizada en esta indicación es de 10 mg/kg cada 2 semanas (62). FDA no tiene aprobada la indicación en CMm ni CO.

II.2.d. Modo de administración, monitorización del tratamiento y modificaciones de dosis

La dosis requerida por el paciente debe diluirse en 100 mL de suero fisiológico debiendo estar la concentración final de la solución dentro del intervalo 1,4 mg/mL a 16,5 mg/mL (62). La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso (61).

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad durante la infusión, hasta en un 5% de los pacientes, pero no se recomienda de rutina la administración de premedicación (corticosteroides, antihistamínicos), dejándolo a criterio clínico (65).

No se recomienda la disminución de la dosis de bevacizumab durante el tratamiento si se produce la aparición de efectos adversos relacionados con el fármaco (62).

Se recomienda **discontinuar o suspender definitivamente** el tratamiento en casos de:

- Perforación gastrointestinal o fístula que involucre algún órgano interno.
- Dehiscencia o complicaciones en heridas que requieran intervención médica.
- Hemorragia grave.
- Eventos tromboembólicos severos.
- Crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.
- Síndrome de leucoencefalopatía severa posterior.
- Síndrome nefrótico.

Se recomienda **suspensión temporal** en casos de:

- Cirugía electiva, al menos durante 4 semanas antes de la misma.
- Hipertensión severa no controlada
- Proteinuria severa a moderada que requiera evaluación.
- Reacción infusional severa.

De rutina antes de cada ciclo de tratamiento se debe realizar una determinación de presión arterial. Así mismo, se debe realizar una determinación de proteínas en orina mediante tiras reactivas antes y después de la administración de bevacizumab (65).

II.2.e. Eficacia bevacizumab en ensayos clínicos para indicaciones aprobadas

Bevacizumab ha sido estudiado en ensayo comparativos frente a placebo en diferentes ensayos en fase II y fase III así como en diferentes ensayos comparativos en los que bevacizumab no era el comparador. Los resultados de eficacia en las diferentes patologías en la que bevacizumab era el fármaco de comparación se muestran a continuación. Para la selección de los ensayos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed mediante la combinación de los siguientes descriptores "Bevacizumab"[Supplementary Concept]; "Clinical Trial, Phase II"[Publication Type]; "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type]),

"Colorectal Neoplasms"[Mesh]; "Kidney Neoplasms"[Mesh]) "Breast Neoplasms" [Mesh]; "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]; "Ovarian Neoplasms" [Mesh].

Se ha realizado también búsqueda en EMBASE usando como descriptores "bevacizumab", "phase 2 clinical trial", "phase 3 clinical trial" para cada patología.

1.-Cáncer de colon o recto metastásico (CCRm)

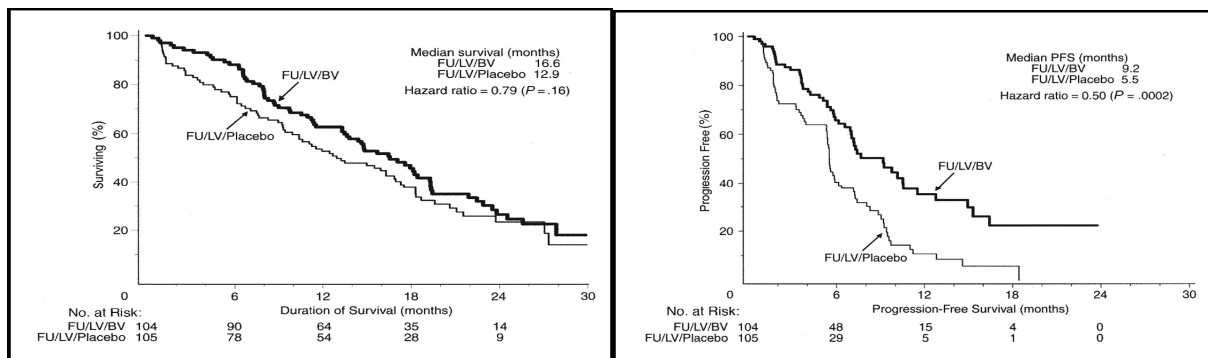
Los ensayos en cáncer de colorrectal se han realizado en pacientes tanto en primera línea de tratamiento, pacientes no tratados previamente, como en segunda línea de tratamiento, pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico previo.

a) Primera línea de tratamiento.

La eficacia y seguridad de bevacizumab en pacientes no tratados previamente de su enfermedad, se estableció en el estudio **AVF0780** de fase II que comparaba dos dosis diferentes de bevacizumab (5 mg/kg cada dos semanas y 10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con fluoruracilo/leucovorin frente al esquema de fluoruracilo/leucovorin solo (66). La mediana de tiempo a progresión fue 5,2 meses [IC95%: 3,5-5,6], 9,0 meses [IC95%: 5,8-10,9] y 7,2 meses [IC95%: 3,8-9,2] para los grupos control, bevacizumab 5mg/kg y bevacizumab 10 mg/kg respectivamente, log rank $p=0,005$ para el grupo de bevacizumab a dosis 5 mg/kg frente al grupo control. El porcentaje de respuestas objetivas entre los grupos control, grupo de bevacizumab a 5mg/kg y bevacizumab a 10 mg/kg fue 17% [IC95%: 7-34], 40% [IC95%: 24-58] y 24% [IC95%: 12-43], respectivamente. Los valores de "p" para respuestas objetivas dieron significación estadística para la diferencia entre el grupo de bevacizumab a 5mg/kg y el grupo control. Con los resultados de este ensayo se estableció la dosis de bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico a 5 mg/kg cada dos semanas para ensayos en fase III.

Con posterioridad para el estudio **AVF0780** de fase II se realizó un análisis definitivo con la variable SG como objetivo principal. Este ensayo comparaba la pauta de fluoruracilo/leucovorin más bevacizumab 5mg/kg cada dos semanas (FU/LV+B) frente a fluoruracilo/leucovorin más placebo (FU/LV+P), todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban además algún criterio de fragilidad como era edad >65 años, ECOG de 1-2, albumina sérica < 3,5 g/dL o radioterapia abdomino-pélvica previa (67). La mediana de SG fue 16,6 meses en el grupo FU/LV+B frente a 12,9 meses en el grupo FU/LV+P (hr=0,79 [IC95%: 0,56-1,10] p=0,16), no alcanzado diferencia estadísticamente significativa. La mediana de SLP fue 9,2 meses en el grupo FU/LV+B y de 5,5 meses en el grupo FU/LV+P (hr=0,50 [IC95%: 0,34-0,73] p=0,0002). En cuanto a duración de respuesta fue 9,2 meses en el grupo FU/LV+B frente a 6,8 meses en el grupo FU/LV+P (hr=0,42 [IC95%: 0,15-1,17] p=0,088) [figura 8].

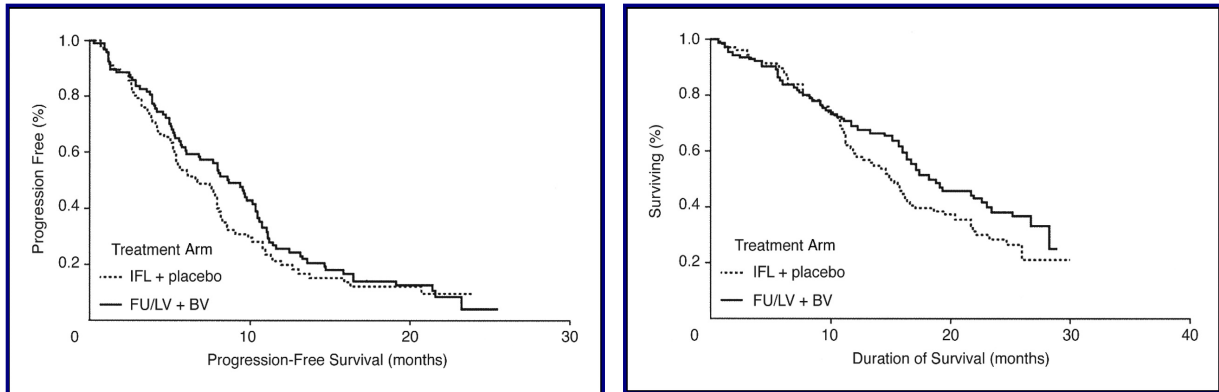
Figura 8: Curvas SLP y SG. Estudio fase II AVF0780



El estudio pivotal, **AVF2107**, es un estudio randomizado con tres ramas en proporción 1:1:1 a recibir IFL más placebo (IFL+P), IFL más bevacizumab (IFL+B) o fluoruracilo/leucovorin más bevacizumab (FU/LV+B). Se planificó un análisis de intermedio cuando se reclutaran 300 pacientes y realizar un análisis de seguridad en el grupo IFL+B. Si de los datos de este análisis se podía extraer la conclusión de que no se aumentaba la toxicidad por la adición de bevacizumab a IFL, el grupo de fluoruracilo/leucovorin (FU/LV) más bevacizumab se cancelaría asignándose el resto de pacientes a los dos grupos con IFL en

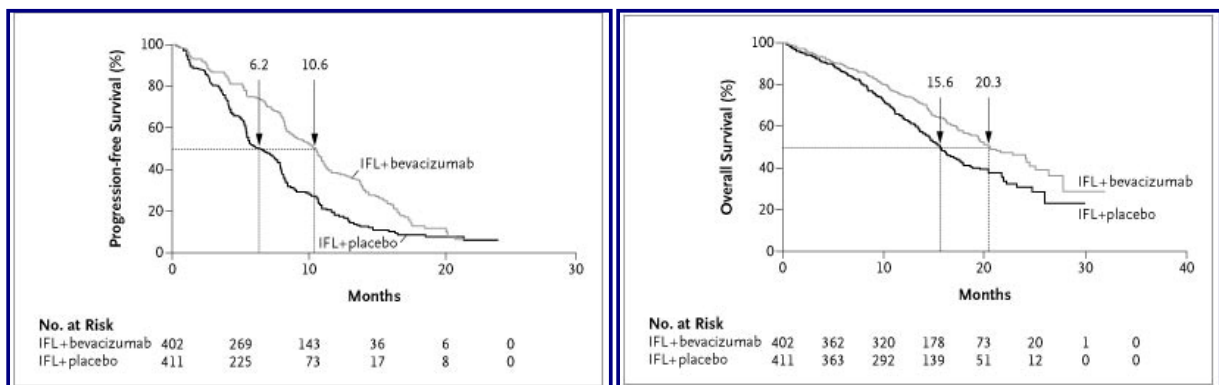
proporción 1:1. De los datos del análisis intermedio (68) se obtuvo una mediana de SLP 8,8 y 6,8 meses con FU/LV+B (n=110) y IFL+P (n=100), respectivamente (hr=0,86; p=0,42). La mediana de la SG fue 18,3 y 15,1 meses respectivamente (hr=0,82; p=0,25) [figura 9]. Se comprobó la seguridad del grupo IFL+B, cerrándose la rama FU/LV+B.

Figura 9: Curvas SG y SLP. Estudio fase III AVF2107 (análisis intermedio)



En el análisis final, el ensayo AVF2107 comparó los resultados de 813 pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal. En el estudio 402 pacientes recibieron IFL+B y 411 pacientes recibieron IFL+P, siendo la variable principal SG y las variables secundarias

Figura 10: Curvas SG y SLP. Estudio fase III AVF2107 (análisis final).

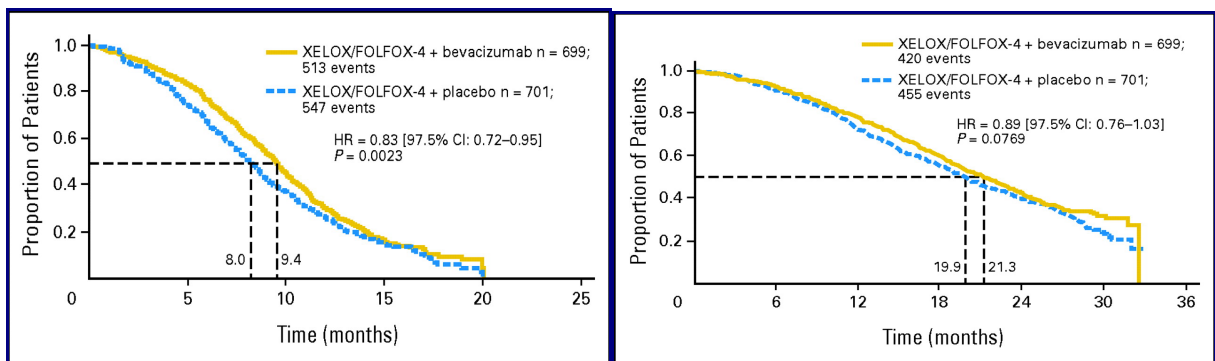


SLP, respuesta y duración de respuesta (69). La mediana de SG fue 20,3 meses en el grupo IFL+B, comparado con 15,6 meses en el grupo IFL+P (hr=0,66; p<0,001). La mediana de SLP fue 10,6 meses en el grupo IFL+B comparado con 6,2 meses en el grupo IFL+P (hr=0,54; p<0,001). La proporción de respuestas objetivas fue 44,8% y 34,8%

respectivamente ($p=0,004$). En cuanto a la duración de la respuesta se obtuvo 10,4 meses y 7,1 meses ($hr=0,62$; $p=0,001$) en los grupos IFL+B e IFL+P, respectivamente [figura 10].

La eficacia de bevacizumab frente a placebo en regímenes que contengan oxaliplatino se ha estudiado dentro del ensayo **NO16966**. Este ensayo se diseñó en un principio, para comparar dos regímenes que contenían oxaliplatino uno con terapia infusional de fluoruracilo (FOLFOX-4) y otro con capecitabina oral (XELOX). Tras publicarse los resultados del estudio pivotal **AVF2107** se realizó una enmienda al protocolo con el objetivo de comparar en un diseño factorial 2 x 2 estos dos regímenes a los que se añadía o no bevacizumab (70). La mediana de SLP fue 9,4 meses en el grupo de bevacizumab y 8,0 meses en el grupo placebo ($hr=0,83$ [IC97,5%: 0,72-0,95] $p=0,0023$). Para SG, la mediana fue 21,3 meses en el grupo bevacizumab y 19,9 meses en el grupo placebo ($hr=0,89$ [IC97,5%: 0,76-1,03] $p=0,077$) [figura 11]. La tasa de respuestas fue similar en ambas ramas.

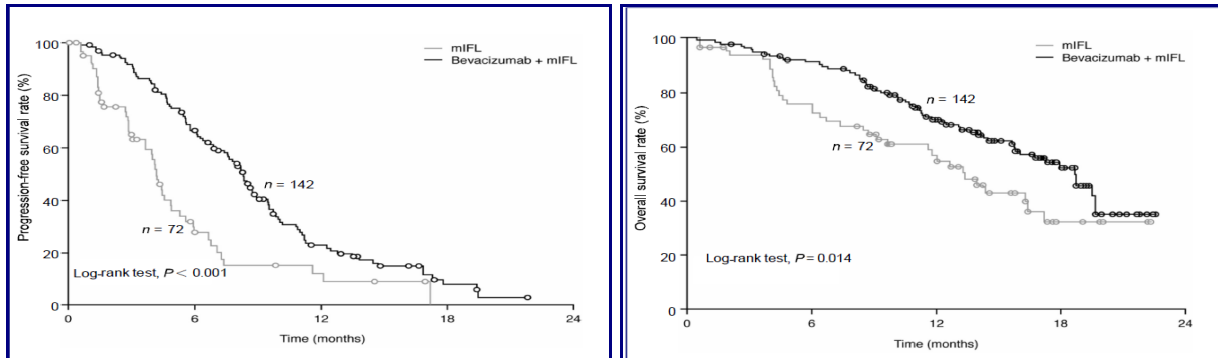
Figura 11: Curvas SLP y SG. Estudio fase III NO16966.



El estudio **ARTIST** evalúa la eficacia de bevacizumab cuando se adiciona al régimen IFL en población asiática. Los pacientes se distribuyeron en una proporción 2:1 a un régimen IFL+bevacizumab a 5 mg/kg frente a un régimen de IFL sin bevacizumab (71). La adición de bevacizumab al régimen de IFL muestra un beneficio para SLP, la mediana fue 4,2 meses en el grupo IFL frente 8,3 meses en el grupo IFL más bevacizumab ($p<0,001$). La SLP a los 6 meses fue 25% en el grupo IFL y 62,6% en el IFL más bevacizumab ($p<0,001$). También se

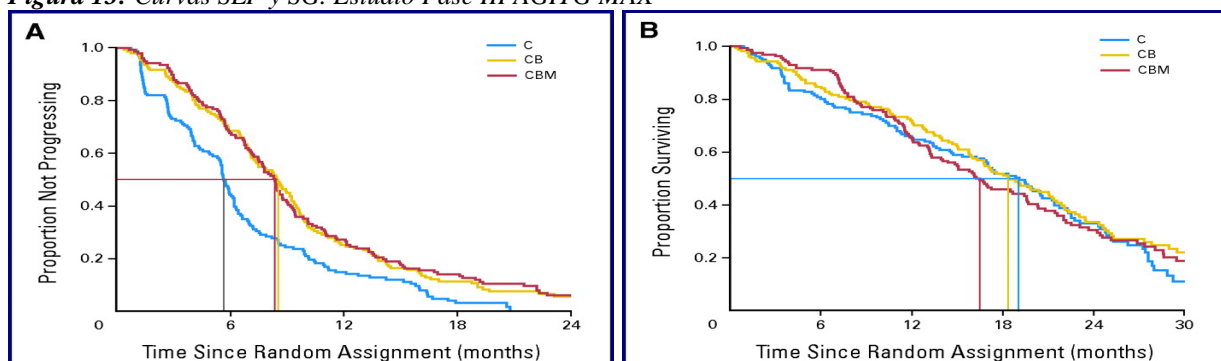
observó un beneficio en SG, 13,4 meses en el grupo IFL y 18,7 meses cuando se adicionaba bevacizumab ($p=0,014$). Las tasas de RO fueron 17% vs 35%, respectivamente ($p=0,013$) [figura 12].

Figura 12: Curvas SLP y SG. Estudio fase III ARTIST



El estudio **AGITG MAX** compara tres opciones de tratamiento. Un régimen de capecitabina en monoterapia (C) frente a un régimen de capecitabina más bevacizumab a dosis de 7,5 mg/kg (CB) al que se podía añadir también un tercer fármaco que era mitomicina (CBM) (72). La mediana de SLP en el grupo de capecitabina fue 5,7 meses, 8,5 meses en el grupo CB y 8,4 meses en el grupo CBM. Las hazards ratio mostraron un beneficio de la adición de bevacizumab frente a capecitabina sola, siendo para el grupo capecitabina más bevacizumab ($hr=0,63$ [IC95%: 0,50-0,79] $p<0,001$); y para el grupo CBM ($hr=0,59$ [IC95%: 0,47-0,75] $p<0,001$). Después de un seguimiento de 31 meses las medianas de SG no fueron significativamente diferentes entre los tres grupos analizados [figura 13].

Figura 13: Curvas SLP y SG. Estudio Fase III AGITG MAX



El estudio **BICC-C** se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de tres esquemas de quimioterapia basados en irinotecan, FOLFIRI (n=144), mIFL (n=141) e irinotecan más capecitabina oral, CapeIRI (n=145), *periodo 1*. A estos grupos se añadieron un total de 117 pacientes tratados además con bevacizumab (2,5mg/kg semana según esquema bi- o trisemanal), *periodo 2*. Estos 117 pacientes se distribuyeron en dos grupos, uno tratado con FOLFIRI más bevacizumab (n=57) y otro con mIFL más bevacizumab (n=60), no se añadió ningún paciente al grupo CapeIRI (73). Los resultados obtenidos tras el *periodo 2* con un periodo de seguimiento de 22,6 meses fueron para SLP una mediana de 11,2 meses en el grupo FOLFIRI más bevacizumab y 8,3 meses en el grupo mIFL más bevacizumab; la diferencia para SLP no fue estadísticamente significativa. Con el periodo de observación abarcado en el estudio, para SG no se alcanzó la mediana en el grupo FOLFIRI más bevacizumab, en el grupo mIFL más bevacizumab la mediana de SG fue 19,2 meses (hr= 2,34 [IC95%: 1,34-4,12] p=0,007). No hubo diferencia significativa para la tasa de respuestas objetivas.

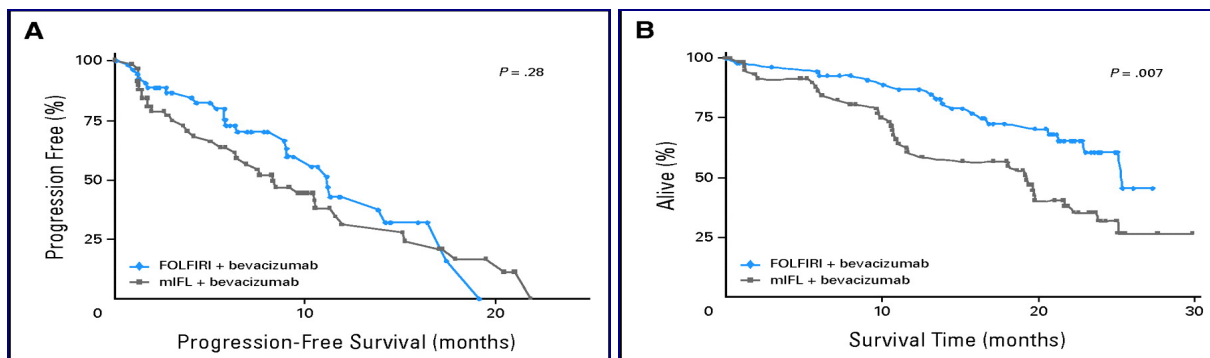
Los resultados correspondientes al *periodo 1* y *periodo 2* del estudio BICC-C se muestran en la *tabla 5*.

Tabla 5: Resultados Estudio BICC-C

Esquema	SG (meses)	SLP (meses)	RO (%)
Periodo 1 (seguimiento 34 meses)			
FOLFIRI	23,1	7,6	47,2
mIFL	17,6 Ns	5,9 hr=1,51 [IC95%: 1,16-1,97] p=0,004	43,3 ns
CapeIRI	18,9	5,8 hr=1,36 [IC95%: 1,04-1,80] p=0,015	38,6 ns
Periodo 2 (seguimiento 22,6 meses)			
FOLFIRI+Bev	no alcanzada	11,2	57,9
mIFL+Bev	19,2 hr=2,34 [IC95%: 1,34-4,12] p=0,007	8,3 ns	53,3 ns

En la *figura 14* se muestran las curvas de supervivencia correspondientes al *periodo 2* de comparación entre IFL y FOLFIRI más bevacizumab.

Figura 14: Curvas SLP y SG. Estudio BICC-C (Periodo 2)



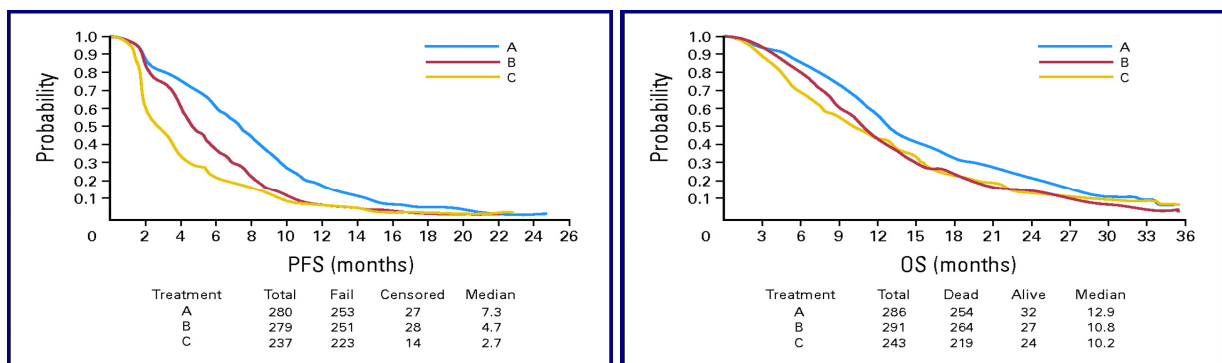
El estudio **TREE-2** (pacientes con regímenes de tratamiento con bevacizumab) se diseñó como extensión del TREE-1 que incluía pacientes con regímenes de tratamiento sin bevacizumab y que comparaba tres esquemas diferentes de oxaliplatino y fluoropirimidinas oxaliplatino más infusión de fluoruracilo, oxaliplatino más bolo de fluoruracilo y oxaliplatino más capecitabina, a los que se añadió bevacizumab. El objetivo principal de este ensayo era la tasa de efectos adversos y como variable secundaria se analizó la SG (74). La mediana de SG fue 18,2 meses para todos los pacientes del estudio TREE-1, esquemas sin bevacizumab, [IC95%: 14,5-21,6] y 23,7 meses en los pacientes del TREE-2, esquemas con bevacizumab, [IC95%: 21,3-26,8].

El ensayo **AVEX** en pacientes ancianos mayores de 70 años no tratados previamente de cáncer colorrectal metastásico irresecable, compara el empleo de capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día los días 1 a 14) sola o en combinación con bevacizumab (7,5 mg/kg el día 1) de un ciclo con una periodicidad de cada 21 días (75). La mediana de SLP fue significativamente mayor en el grupo tratado con capecitabina más bevacizumab (9,1 meses [IC95%: 7,3-11,4]) frente al grupo en el que sólo se administró capecitabina (5,1 meses [IC95%: 4,2-6,3]). La hazard ratio entre ambos grupos fue 0,53 [IC95%: 0,41-0,69] con un valor p <0,0001.

b) Pacientes previamente tratados.

El ensayo **E3200** se diseñó para determinar el efecto sobre la supervivencia de bevacizumab a dosis de 10 mg/kg más un régimen de quimioterapia basada en oxaliplatino, en pacientes previamente tratados de su enfermedad con un régimen de irinotecan más fluoropirimidina. Se randomizaron tres grupos: (A) FOLFOX-4 más bevacizumab, (B) FOLFOX-4 solo y (C) bevacizumab solo (76). La mediana de SG en el grupo tratado con FOLFOX-4 más bevacizumab fue 12,9 meses frente a 10,8 meses en el grupo tratado sólo con FOLFOX-4 ($hr=0,75$ $p=0,0011$) y 10,2 meses para los tratados con bevacizumab monoterapia. La mediana de SLP en el grupo tratado con FOLFOX-4 más bevacizumab fue 7,3 meses comparado a los 4,7 del grupo de FOLFOX-4 solo ($hr=0,61$ $p<0,0001$), y 2,7 para el grupo de bevacizumab solo [figura 15].

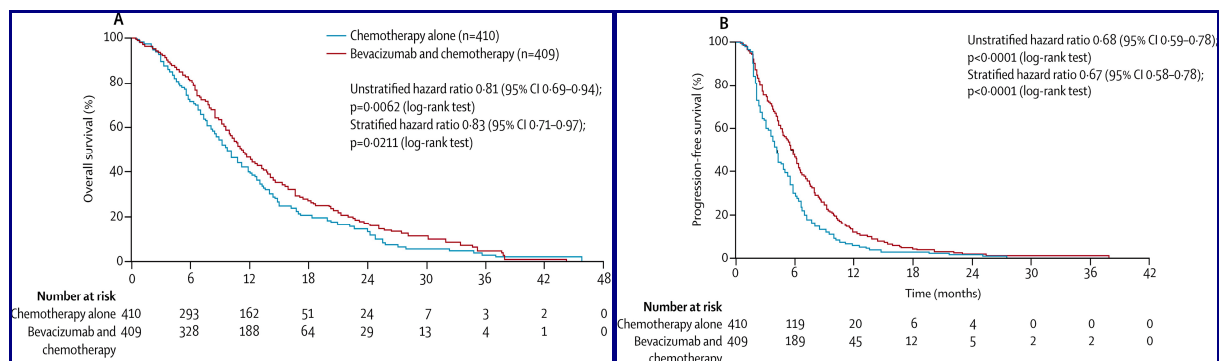
Figura 15: Curvas SLP y SG. Estudio Fase III E3200



El ensayo **ML18147** es un ensayo randomizado para estudiar la eficacia del tratamiento en segunda línea con bevacizumab asociado a una quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecan frente al tratamiento con quimioterapia sola, cuando el paciente había progresado a una primera línea que también había contenido bevacizumab. La quimioterapia en segunda línea fue la contraria a la utilizada en primera, así si en primera línea se había utilizado irinotecan en segunda se usaría oxaliplatino y viceversa. La dosis de

bevacizumab utilizada fue 2,5 mg/kg/semana ajustando a la periodicidad bi- o trisemanal del esquema de quimioterapia (5 mg/kg bisemanal o 7,5 mg/kg trisemanal) (77). La mediana de SG fue 11,2 meses [IC95%: 10,4-12,2] para bevacizumab más quimioterapia y 9,8 meses [IC95%: 8,9-10,7] para la rama de quimioterapia sola (hr=0,81 [IC95%: 0,69-0,94] p=0,0062). La mediana de SLP fue 5,7 meses [IC95%: 5,2-6,2] en el grupo bevacizumab más

Figura 16: Curvas SLP y SG. Ensayo fase III ML 18147



quimioterapia y 4,1 meses [IC95%: 3,7-4,4] para quimioterapia sola (hr=0,68 [IC95%: 0,59-0,78] p<0,0001) [figura 16].

Un resumen de los ensayos en cáncer colorrectal metastásico se recoge en la *tabla 6*.

Tabla 6: Resumen EECC con bevacizumab en CCRm

ESTUDIOS FASE II	SG Mediana (meses)	SLP Mediana (meses)	RO (%)	DR Mediana (meses)	
AVF0780 – (66) Kabbinavar F et al. J Clin Oncol 2003;21:60-65.					
FU/LV (Roswell Park) (n=36)	13,8 [rango 0,6-27,5+]	5,2 (\$) [IC95% 3,5-5,6]	17 [IC95% 7-34]		Análisis intermedio. (\$)- Tiempo a Progresión
FU/LV (Roswell Park)+ Bevacizumab 5 mg/kg bisemanal (n=35)	21,5 [rango 1,2-28,2+]	9,0 (\$) [IC95% 5,8-10,9]	40 [IC95% 24-58]		
FU/LV + Bevacizumab 10 mg/kg bisemanal (n=33)	16,1 [rango 0,9-27,1+]	7,2 (\$) [IC95% 3,8-9,2]	24 [IC95% 12-43]		
AVF0780 – (67) Kabbinavar F et al. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705.					
FU/LV (Roswell Park) (n=105)	12,9	5,5	15,2	6,8	Pacientes no candidatos a terapia intensiva
FU/LV (Roswell Park)+ Bevacizumab 5 mg/kg bisemanal (n=104)	16,6 hr=0,79 [IC95%: 0,56-1,10]	9,2 hr=0,50 [IC95%: 0,34-0,73]	26,0 p=0,055	9,2 hr=0,42 [IC95%: 0,15-1,17]	

Continúa...

...Continuación

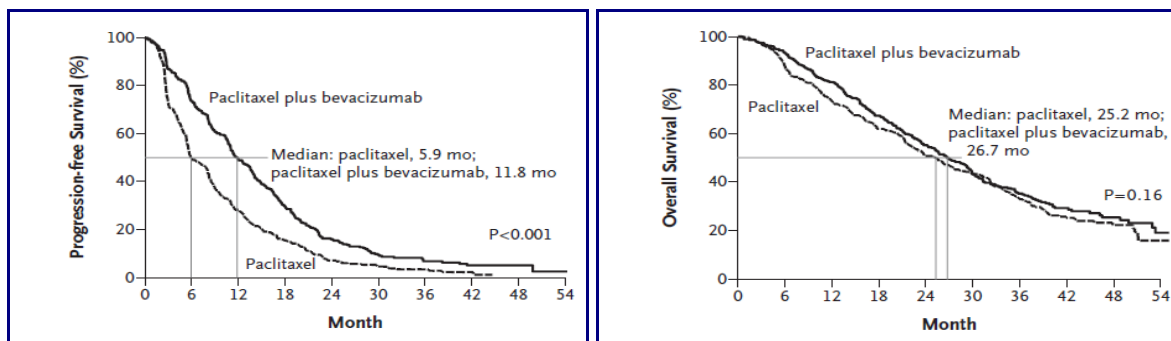
ESTUDIOS FASE III	SG Mediana (meses)	SLP Mediana (meses)	RO (%)	DR Mediana (meses)	
AVF2107 (Análisis intermedio) - (68) Hurwitz HI et al. 2005					
IFL+P (n=100)	15,1	6,8			Análisis con el grupo FU/LV+B cerrado tras el análisis de seguridad
FU/LV+B (n=110)	18,3 hr=0,82 [p=0,25]	8,8 hr=0,86 [p=0,42]			
AVF2107 (Análisis final) - (69) Hurwitz HI et al. 2004					
IFL+P (n=411)	15,6	6,2	34,8	7,1	Análisis con los dos grupos que continuaron tras el análisis intermedio de seguridad.
IFL+B (n=402)	20,3 hr=0,66 [p<0,001]	10,6 hr=0,54 [p<0,001]	44,8 p=0,004	10,4 hr=0,62 [p=0,001]	
NO16966 - (70) Saltz LB et al. 2008					
XELOX/FOLFOX-4+P (n=701)	19,9	8,0	38,0	7,4	Diseño factorial 2x2 que comparaba dos regímenes de oxaliplatino a los que se adicionó bevacizumab.
XELOX/FOLFOX-4+B (n=699)	21,3 hr=0,89 [IC97,5%: 0,76-1,03] p=0,077	9,4 hr=0,83 [IC97,5%: 0,72-0,95] p=0,0023	38,8	8,45 hr=0,82 [IC97,5%: 0,66-1,01]; p=0,0307	
ARTIST - (71) Guan ZZ et al. 2011					
IFL+P (n=72)	13,4 [IC95%: 9,4-17,2]	4,2 [IC95%: 3,7-4,9]	17,0 [IC95%: 8,4-27,7]	3,5 [IC95%: 1,8-4,7]	Población asiática.
IFL+B (n=142)	18,7 [IC95%: 15,8-19,6] p=0,014	8,3 [IC95%: 7,4-8,9] p<0,001	35 [IC95%: 27,5-43,5] p=0,013	7,4 [IC95%: 6,0-8,8] p=0,081	
AGITG MAX - (72) Tebbutt NC et al. 2010					
Capecitabina (n=156)		5,7			Tras seguimiento de 31 meses no hubo diferencia significativa en la mediana de SG entre los grupos
Capecitabina+ Bevacizumab (n=157)		8,5 hr=0,63 [IC95%: 0,50-0,79] p<0,001			
Capecitabina+ Bevacizumab+ Mitomicina (n=158)		8,4 hr=0,59 [IC95%: 0,47-0,75] p<0,001			
BICC-C - (73) Fuchs CS et al. 2007					
FOLFIRI (n=144)	23,1	7,6	47,2		Periodo 1, solo se muestran los resultados de los grupos comparables con el periodo 2
mIFL (n=141)	17,6 Ns	5,9 hr=1,51 [IC95%: 1,16-1,97] p=0,004	43,3 Ns		
FOLFIRI+ Bev (n=57)	No alcanzada	11,2	57,9		Periodo 2
mIFL + Bev (n=60)	19,2 hr=2,34 [IC95%: 1,34-4,12] p=0,007	8,3 ns	53,3 Ns		
TREE-2 - (74) Hochster HS et al. 2008					
Regímenes con Oxaliplatino (TREE-1) (n=147)	18,2 [IC95%: 14,5-21,6]				El Objetivo principal era la tasa de Efectos Adversos
TREE-1 + Bevacizumab (n=213)	23,7 [IC95%: 21,3-26,8]				
AVEX - (75) Cunningham D et al. 2013					
Capecitabina (n=140)		5,1			Mayores de 70 años
Capecitabina+ Bevacizumab (n=140)		9,1 hr=0,53 [IC95%: 0,41-0,69] p<0,0001			
E3200 - (76) Giantonio BJ et al. 2007					
FOLFOX-4+B (n=286)	12,9 hr=0,75 p=0,0011	7,3 hr=0,61 p<0,0001	22,7 p<0,0001		Pacientes previamente tratados con quimioterapia. Bevacizumab a dosis de 10 mg/kg bisemanal
FOLFOX-4 (n=291)	10,8	4,7	8,6		
Bevacizumab (n=243)	10,2	2,7	3,3		
ML18147 - (77) Bennouna J et al. 2013					
Quimioterapia (n=410)	9,8	5,7			Pacientes previamente tratados con un régimen con bevacizumab. SG desde inicio terapia 22,5 meses frente a 23,9 (p=0,17)
Quimioterapia más bevacizumab (n=409)	11,2 hr=0,81 [IC95%: 0,69-0,94] p=0,0062	4,1 hr=0,68 [IC95%: 0,59-0,78] p=0,0001			

2.-Cáncer de mama metastásico

Un estudio en fase I/II con escalamiento de dosis usó bevacizumab que variaron entre dosis de 3 mg/kg a 20 mg/kg cada dos semanas en pacientes de CMm previamente tratadas determinó como dosis más apropiada con una eficacia y seguridad aceptable la de 10 mg/kg (78). Además en un ensayo en fase III (AVF2119) se observó el aumento en la tasa de respuestas objetivas cuando se adicionaba bevacizumab a un esquema de capecitabina para CMm previamente tratado; 19,8% en la combinación de capecitabina más bevacizumab frente a 9,1% con capecitabina sola ($p=0,001$) (79). Sin embargo, no hubo un incremento estadísticamente significativo en la SLP ni en la SG. Con los datos de estos dos ensayos se estableció la dosis de bevacizumab a 10 mg/kg cada 14 días para los siguientes ensayos en fase III.

El ensayo pivotal que avaló la aprobación en primera línea el tratamiento de cáncer de mama fue el **E2100**. Este ensayo es un estudio randomizado fase III con dos ramas. En una de ellas, las pacientes eran tratadas en un ciclo de 28 días con paclitaxel 90 mg/m² durante 3 semanas y una de descanso; en la otra rama, a este esquema se añadía bevacizumab 10 mg/m²

Figura 17: Curvas SLP y SG. Estudio Fase III E2100



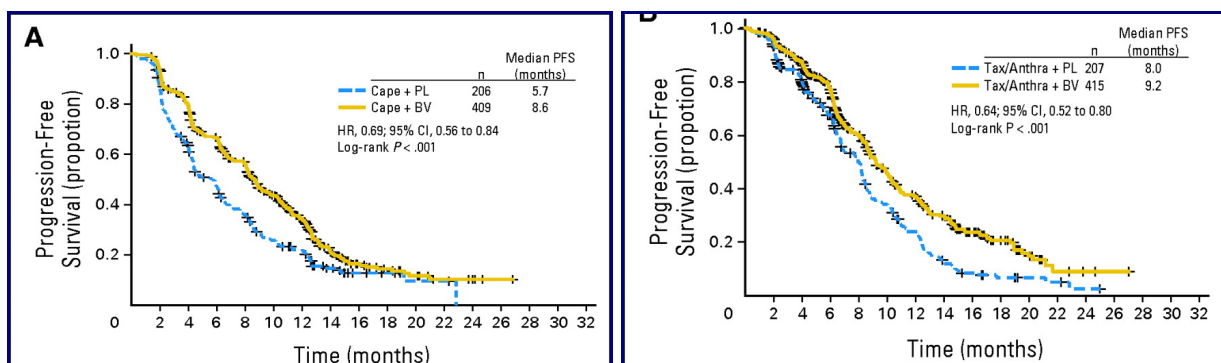
cada 14 días. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad y en aquellas pacientes que fue preciso suspender la quimioterapia (paclitaxel) por efectos adversos, se

permitió la continuación con bevacizumab hasta progresión (80). La mediana de SLP en la rama de combinación fue 11,8 meses frente a 5,9 meses en la rama de quimioterapia sola (hr=0,60; p<0,001) [figura 17]. La adición de bevacizumab a paclitaxel mejoró la tasa de RO en todos los pacientes 36,9% frente a 21,2% en el grupo de quimioterapia sola (p<0,001). Si se tiene en cuenta las pacientes con enfermedad medible RO fue 49,2% vs 25,2% respectivamente, p<0,001. La mediana de SG en el grupo de bevacizumab fue 26,7 meses frente a 25,2 meses en el grupo de paclitaxel solo (hr=0,88; p=0,16).

Estos resultados fueron confirmados en un nuevo análisis por revisores independientes utilizando criterios RECIST (81).

El estudio **RIBBON-1** es un estudio en fase III que compara la eficacia de bevacizumab cuando se combina con diferentes pautas de quimioterapia estándar para cáncer de mama metastásico HER-2 negativo. Los regímenes de quimioterapia se podían elegir entre esquemas basados en capecitabina, taxanos (docetaxel, nab-paclitaxel) o antraciclinas. Las pacientes se clasificaron en dos cohortes para el análisis, cohorte capecitabina y cohorte taxanos/antraciclinas (82). La mediana de SLP fue más elevada en los grupos combinación con bevacizumab. En la cohorte capecitabina sola la mediana de SLP fue 5,7 meses y 8,6 meses para la combinación con bevacizumab (hr= 0,69 [IC95%: 0,56-0,84] p<0,001). En la

Figura 18: Curva SLP. Estudio Fase III RIBBON-1



cohorte taxanos/antraciclinas la mediana de SLP se incrementó desde los 8,0 meses a los 9,2

meses para la corte de combinación con bevacizumab (hr=0,64 [IC95%: 0,52-0,8] p<0,001) [figura 18]. No se encontraron diferencias significativas en la SG entre los grupos con bevacizumab y sin bevacizumab.

El estudio **AVADO** es un ensayo en fase III que compara la utilización de bevacizumab asociado a docetaxel frente a docetaxel solo en pacientes no tratadas previamente de CMm HER-2 negativo. En el estudio se plantearon dos dosis diferentes de bevacizumab (7,5 mg/kg y 15 mg/kg cada tres semanas) (83). Las medianas de SLP, en un análisis no estratificado, fueron 8,2 meses en el grupo de docetaxel, 9,0 meses en el grupo con bevacizumab a 7,5 mg/kg (hr=0,86; p=0,12) y 10,1 meses en el grupo de bevacizumab a 15 mg/kg (hr=0,77; p=0,006). En un análisis estratificado en el que las pacientes se censuraron si comenzaban una terapia no incluida en protocolo antes de la progresión, las medianas de SLP fueron 8,1 meses, 9,0 meses (hr=0,80; p=0,045) y 10,0 meses (hr=0,67; p<0,001), respectivamente.

En un análisis de los datos de **AVADO** por intención de tratar efectuado a una subpoblación de pacientes mayores (>65 años), la mediana de SLP en el grupo con bevacizumab a 15 mg/kg fue 10,3 meses y la de docetaxel 7,6 meses (hr=0,63 [IC95%: 0,383-1,032] p=0,07). Aunque la mediana de SLP en el grupo tratado con la terapia de combinación que incluía bevacizumab fue superior al de sólo docetaxel no se alcanzó la significación estadística (84).

El estudio **AVEREL** evalúa la eficacia de bevacizumab añadido a una pauta de docetaxel más trastuzumab en pacientes de cáncer de mama localmente recurrente o metastásico HER-2 positivo (85). Con un seguimiento de 26 meses, la hazard ratio para SLP fue 0,82 [IC95%: 0,65-1,02] (p=0,0775) y medianas de 13,7 meses y 16,5 meses en las ramas sin bevacizumab y con bevacizumab respectivamente. De igual forma la tasa de respuestas

objetivas fue superior en la rama con bevacizumab 74% frente a la rama sin bevacizumab, 70% (p=0,3492). Los autores concluyen que la combinación no incrementa significativamente la SLP.

Un resumen de los ensayos con bevacizumab en CMm se recoge en la *tabla 7*.

Tabla 7: Resumen EECC con bevacizumab en CMm

ESTUDIOS FASE III	SG Mediana (meses)	SLP Mediana (meses)	RO (%)	DR Mediana (meses)	
AVF2119 - (79) Miller KD et al 2005					
Capecitabina (n=230)	14,5	4,17	9,2 [IC95%: 5,4-12,9]		
Capecitabina + Bevacizumab (n=232)	15,1 ns	4,86 ns	19,8 [IC95%: 14,7-25,0] P<0,001		
E2100 - (80) Miller KD et al 2007					
Paclitaxel (n=326)	25,2	5,9	25,2		
Paclitaxel + Bevacizumab (n=347)	26,7 ns	11,8 hr=0,60 p<0,001	49,2 P<0,0001		
RIBBON-1 - (82) Robert NJ al 2011					
Capecitabina (n=206)	74,4%	5,7	23,6	7,2 [5,1-9,3]	% de SG a 1 año
Capecitabina + Bevacizumab (n=409)	81,0% ns	8,6 hr=0,69 [0,56-0,84] P<0,001	35,4 P=0,0097	9,2 [8,5-10,4]	
Antraciclinas/Taxanos (n=207)	83,2%	8,0	37,9	7,1 [6,2-8,8]	
Antraciclinas/Taxanos + Bevacizumab (n=415)	80,7% ns	9,2 hr=0,64 [0,52-0,80] p<0,001	51,3 P=0,0054	8,3 [7,2-10,7]	
AVADO - (83) Milles DW et al 2010					
Docetaxel (n=241)	31,9	8,2	46,4	6,6	
Docetaxel + Bevacizumab 7,5 mg/kg (n=248)	30,8	9,0	55,2	8,1	
Docetaxel + Bevacizumab 15 mg/kg (n=247)	30,2 hr=1,03 ns	10,1 hr=0,77 p=0,006	64,1 P<0,001	8,3 hr=0,82 [0,62-1,08]	
AVADO - (84) Pivot X S et al 2009					
Docetaxel		7,6	44,7		Análisis de Subpoblación de pacientes mayores de 65 años del estudio AVADO (n=127)
Docetaxel + Bevacizumab		10,3 hr=0,63 [0,383-1,032]	50,0		
AVEREL - (85) Gianni L et al 2013					
Docetaxel + Trastuzumab (n=208)	No diferencia	13,7	70		Pacientes HER2 positivo
Docetaxel + Trastuzumab+ Bevacizumab (n=216)		16,5 P=0,0775	74 Ns		

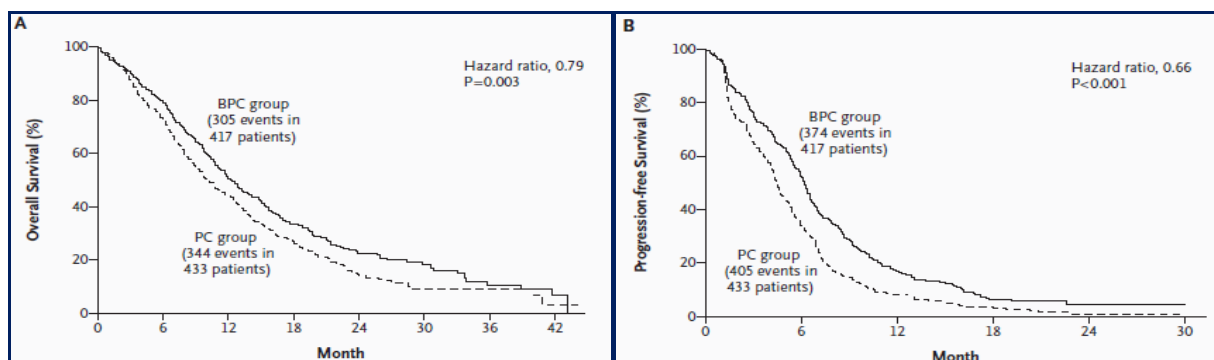
3.-Cáncer de pulmón no de células pequeñas

Un estudio en fase II (AVF0757g) incluyó 99 pacientes se utilizó dos dosis diferentes de bevacizumab 7,5 mg/m² y 15 mg/m² cada tres semanas coincidiendo con la quimioterapia, frente a quimioterapia sola. Las variables principales fueron tiempo a progresión y mejor respuesta (86). La proporción de repuestas objetivas valoradas por un comité independiente mostró una mayor proporción (40,0%) para el grupo tratado con bevacizumab a la dosis de 15

mg/m² frente al no tratado con bevacizumab (31,3%). De igual forma el grupo tratado a la dosis alta de bevacizumab mostró una mediana de tiempo a progresión de 7,0 meses frente al grupo control de 5,9 meses (p=0,185). Así mismo la mediana de SG fue ligeramente mayor en el grupo tratado con bevacizumab dosis alta 17,7 meses frente a 14,9 meses en el grupo control (p=0,63). Aunque esos valores en el global de la población no eran diferentes estadísticamente significativos, se observó un mayor beneficio en pacientes con histología no escamosa y a la dosis de 15 mg/kg cada tres semanas por lo que los siguientes ensayos de diseñaron con esta dosis y para esta histología.

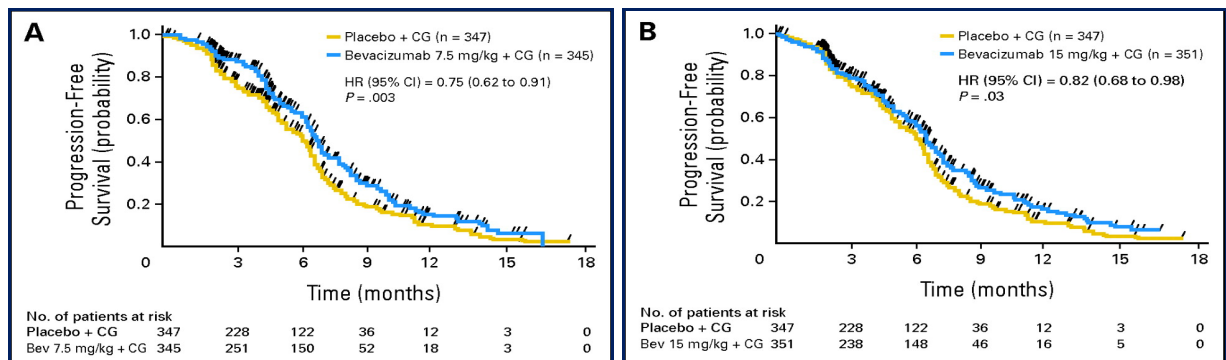
El estudio pivotal **E4599** para la aprobación de bevacizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas es un ensayo en fase II /III que analiza la combinación de bevacizumab (15 mg/kg) con quimioterapia basada en carboplatino (6 AUC) más paclitaxel (200 mg/m²) frente quimioterapia sola en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado de histología no escamosa, metastásico o recurrente. La quimioterapia se administró durante seis ciclos, bevacizumab se administró hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos intolerables. La variable principal del estudio era supervivencia global (87). La mediana de SG fue 12,3 meses en el grupo asignado a quimioterapia más bevacizumab y 10,3 meses en el grupo de quimioterapia sola (hr=0,79; p=0,003). La mediana de SLP en ambos grupos fue 6,2 meses y 4,5 meses respectivamente (hr=0,66; p<0,001), con una proporción de RO del 35% y 15% respectivamente (p<0,001) [figura 19].

Figura 19: Curvas SG y SLP Estudio Fase III E4599



El estudio **AVAiL** es un ensayo en fase III que compara la eficacia de la combinación de cisplatino (80 mg/m²) más gemcitabina (1250 mg/m²) por hasta 6 ciclos de quimioterapia más bevacizumab a las dosis de 7,5 mg/kg o bevacizumab 15 mg/kg o placebo. Las ramas que contenían bevacizumab podían continuar con él hasta progresión tras finalizar los seis ciclos de quimioterapia, no estaba permitido para la rama placebo el *crossover* a bevacizumab. La variable principal de este ensayo fue SLP y no estaba diseñado para comparar las diferentes dosis de bevacizumab asociado a la quimioterapia (88). La mediana de SLP para el grupo de baja dosis de bevacizumab fueron 6,7 meses y 6,1 en el grupo de placebo (hr=0,75; p=0,003), para el grupo de dosis alta de bevacizumab 6,5 meses y 6,1 en el grupo placebo (hr=0,82; p=0,03) [figura 20].

Figura 20: Curvas SLP ramas bevacizumab. Estudio Fase III AVAiL



Las tasas de RO fueron 20,1% (placebo), 34,1% (dosis baja de bevacizumab) y 30,4% (dosis alta de bevacizumab).

Posteriormente se volvió a realizar un nuevo análisis del ensayo **AVAiL** tras un periodo de seguimiento más amplio (89). Las hazards ratio para SLP tras el periodo de seguimiento más prolongado se mantuvieron favorables a la combinación con bevacizumab. La mediana de SG fue 13,1 meses, 13,6 meses, 13,4 meses en los grupos tratados con quimioterapia, bevacizumab a 7,5 mg/kg (hr=0,93 [IC95%:0,78-1,1] p=0,420) y 15 mg/kg (hr=1,03 [IC95%:0,86-1,23] p=0,761), respectivamente.

En la *tabla 8* se muestra un resumen de los ensayos con bevacizumab en CPnCP.

Tabla 8: Resumen EECC con bevacizumab en CPnCP

ESTUDIO FASE II	SG Mediana (meses)	SLP Mediana (meses)	RO (%)	DR Mediana (meses)	
Fase II - (86) – Johnson DH et al 2004					
Control (n=32)	14,9	5,9	31,3		Datos obtenidos por revisores independientes
Bevacizumab 7,5 mg/kg (n=32)	11,6	4,1	21,9		
Bevacizumab 15 mg/kg (n=35)	17,7 ns	7,0 ns	40,0		
ESTUDIOS FASE III	SG Mediana (meses)	SLP Mediana (meses)	RO (%)	DR Mediana (meses)	
E4599 - (87) - Sandler a et al 2006					
Paclitaxel+Carboplatino (n=444)	10,3	4,5	15		Histología no escamosa
Paclitaxel + Carboplatino+ Bevacizumab (n=434)	12,3 hr=0,79 [0,67-,92] P=0,003	6,3 hr=0,66 [0,57-0,77] p<0,001	35 P<0,001		
AVAIL - (88) - Reck M et al 2009					
Cisplatino +Gemcitabina (n=347)	13,1	6,1	20,1	4,7	La pauta con bevacizumab a 7,5 mg/kg recibe la aprobación para CPnCP
Cisplatino +Gemcitabina+ Bevacizumab 7,5 mg/kg (n=345)	13,6 ns	6,7 hr=0,75 p=0,003	34,1 p<0,0001	6,1	
Cisplatino +Gemcitabina+ Bevacizumab 15 mg/kg (n=351)	13,4 ns	6,5 hr=0,82 p=0,03	30,4 p=0,0023	6,1	

4.-Cáncer de células renales (CCR) avanzado y metastásico

El estudio pivotal, **AVOREN (BO17705)**, es un estudio randomizado doble ciego en pacientes no tratados del cáncer de células renales metastásico. Un total de 649 pacientes que habían sido nefrectomizados se randomizaron (1:1) a recibir interferón alfa-2^a (9 MUI subcutáneas tres veces por semana) y bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas; n=327) o interferón alfa-2^a y placebo (n=322). A los pacientes que progresaron se les ofertó el tratamiento con inhibidores tirosin-quinasa como segunda línea de tratamiento de su enfermedad. Las variables analizadas fueron SG y SLP (90). En el análisis intermedio, preplaneado en el protocolo del ensayo cuando se dieran 250 eventos de muerte, se usó como variable principal SLP cuya mediana fue significativamente mayor en el grupo de bevacizumab más interferón que en el grupo control (10,2 versus 5,4 meses), hr=0,63 [IC95%: 0,52-0,75], p=0,0001. Este incremento en SLP fue independiente del grupo de riesgo de los pacientes y de los subgrupos de población [figura 21- 22].

Figura 21: Curvas SLP Estudio Fase III AVOREN

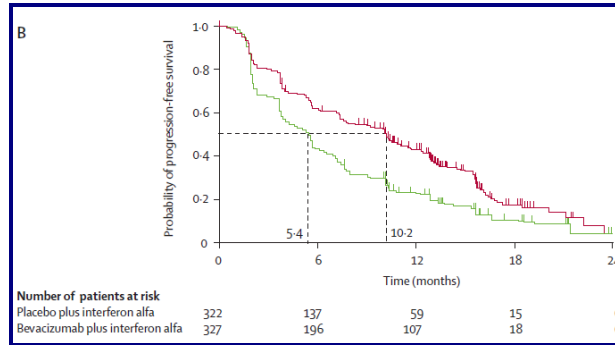
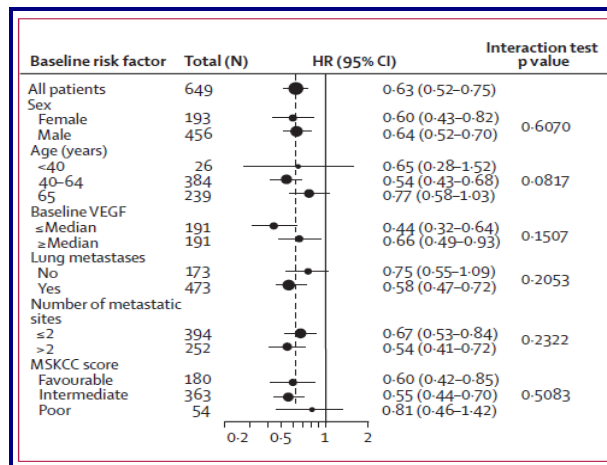


Figura 22: SLP, análisis por subgrupos de población Estudio AVOREN



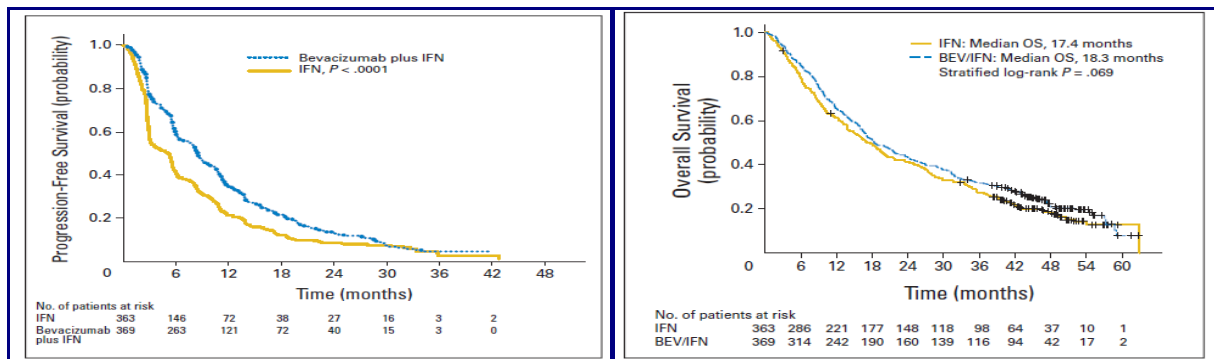
En el análisis final del ensayo **AVOREN** (91) se determinó SG en un análisis no estratificado, siendo la mediana de 23,3 meses con interferón más bevacizumab y 21,3 meses con interferón más placebo (hr=0,91 [IC95%:0,76-1,10] p=0,3360). En un análisis estratificado por factores de riesgo de MSKCC y región se obtuvo una hazard ratio de 0,86 [IC95%: 0,72-1,04] p=0,1291. Más de un 55% de los pacientes recibió al menos una terapia post-protocolo. Los pacientes que recibieron como terapia post-protocolo inhibidores tirosinquinasa tuvieron una mediana de supervivencia global de 38,6 meses en el grupo bevacizumab más interferón superior a los 33,6 meses de mediana en el grupo interferón más placebo (hr=0,80 [IC95%: 0,56-1,13] p=0,13).

El estudio **CALGB 90206** es un estudio fase III randomizado no ciego. Los pacientes se randomizaron a recibir bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) más interferón alfa-2^a (9 MUI subcutánea tres veces en semana) o la misma dosis de interferón en monoterapia. Se

incluyeron un total de 732 pacientes con un análisis intermedio preestablecido (92). En los resultados de análisis intermedio la mediana de SLP fue 8,5 meses [IC95%: 0,61-0,83] en el grupo bevacizumab más interferón y de 5,2 meses [IC95%: 3,1-5,6] en el grupo de monoterapia con interferón. La hazard ratio fue 0,71 [IC95%: 0,61-0,83], ($p < 0,0001$) favorable a la combinación bevacizumab más interferón [figura 23]. La tasa RO también fue significativamente mayor en el grupo bevacizumab más interferón 25,5% [IC95%: 20,9%-30,6%] versus monoterapia con interferón 13,1% [IC95%: 9,5%-17,3%], $p < 0,0001$.

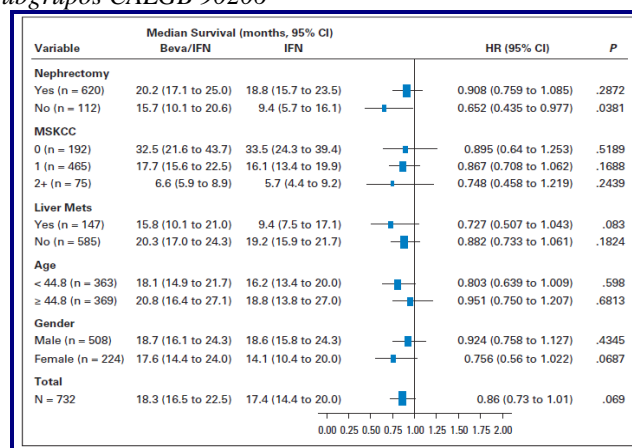
El análisis final del ensayo (93) dio como resultado una mediana de SG de 18,3 meses [IC95%:16,5-22,5] en el grupo interferón más bevacizumab frente a 17,4 meses [IC95%: 14,4-20,0] para monoterapia con interferón ($p = 0,97$, no estratificada) [figura 23].

Figura 23: Curvas SLP y SG. Estudio Fase III CALGB 90206 (análisis no estratificado)



Ajustando y estratificando por factores de riesgo la hazard ratio fue 0,86 [IC95%:

Figura 24: Análisis de subgrupos CALGB 90206



0,73-1,01], $p=0,069$ favorable al grupo de bevacizumab más interferón [figura 24].

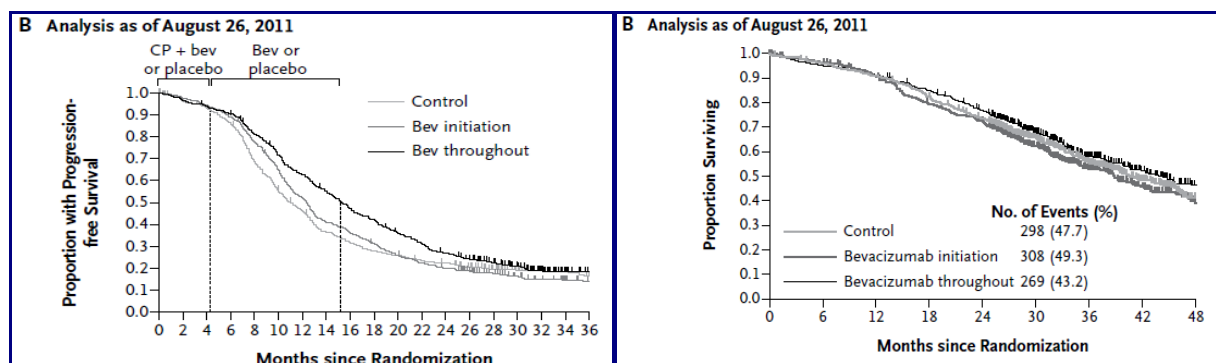
5.-Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

La utilización en CO se ha estudiado en pacientes no tratados previamente y en pacientes con CO tratados con platino con recurrencia posterior a los 6 meses de la terapia inicial (CO recurrente sensible a platino).

a) Primera línea de tratamiento.

El estudio pivotal en esta indicación es el estudio **GOG-0218**. Es un ensayo en fase III randomizado con tres ramas de comparación en pacientes de nuevo diagnóstico de CO estadio III incompletamente resecaado o estadio IV con cirugía citorreductora. La *rama de control* consistió en tratamiento con paclitaxel 175mg/m² más carboplatino a 6 AUC hasta un máximo de 6 ciclos en las tres ramas del estudio. Las *dos ramas experimentales* consistieron en la pauta anterior de quimioterapia a la que se le adicionaba bevacizumab a dosis de 15 mg/kg desde el segundo ciclo de quimioterapia hasta el ciclo número 6 de quimioterapia, en una rama y en la otra, el tratamiento con bevacizumab continuaba hasta completar 22 ciclos

Figura 25: Curvas SLP y SG. Estudio Fase III GOG-0218



de bevacizumab o progresión de la enfermedad (94). En el momento del análisis el 76% de las pacientes permanecían vivas con una mediana de seguimiento de 17,4 meses. La mediana de SLP, variable principal, fue 10,3 meses en el grupo control, 11,2 meses en el grupo con solo 6

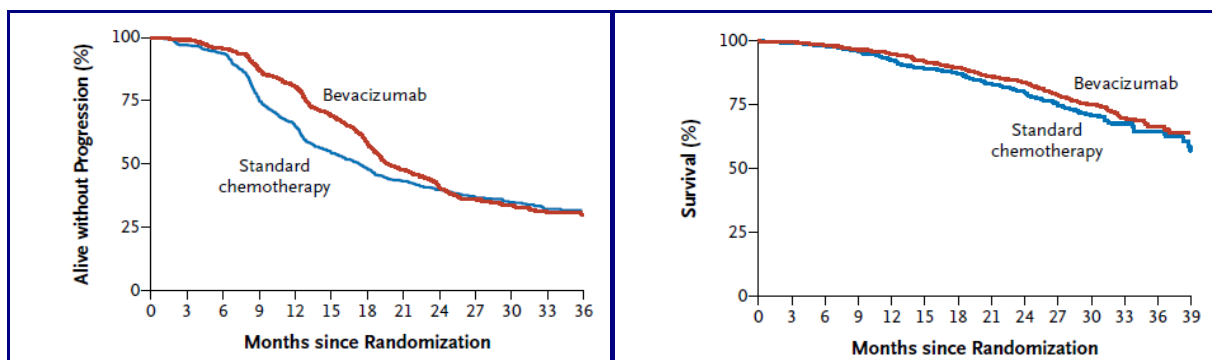
ciclos de bevacizumab junto a quimioterapia y 14,1 meses en el grupo que continuó hasta 22 ciclos de bevacizumab. Las hazard ratio fueron $hr=0,908$ [IC95%:0,795-1,040]; $p=0,16$ y $hr=0,717$ [IC95%:0,625-0,824]; $p<0,001$, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a SG entre las ramas del estudio [figura 25].

En el análisis predefinido censurando la progresión por valor de antígeno CA-125, la mediana de SLP fue 12,0 meses en el grupo de quimioterapia y 18,2 meses en el de quimioterapia más bevacizumab continuo ($hr=0,645$ [IC95%:0,551-0,756]; $p<0,0001$).

Con posterioridad se realizó un análisis por un panel independiente de revisores clínicos y radiológicos para confirmar los resultados anteriores (95), obteniendo una mediana de SLP 13,1 meses para quimioterapia y 19,1 meses en el de quimioterapia más bevacizumab continuo ($hr=0,623$ [IC95%:0,503-0,772] $p<0,0001$).

El estudio **ICON-7** analiza la eficacia de la utilización de bevacizumab en cáncer de ovario avanzado o de alto riesgo tras cirugía en estadios I y IIA, según criterios FIGO, cáncer peritoneal primario o cáncer de trompa de Falopio. Bevacizumab se utilizó a dosis de 7,5 mg/kg añadido a una pauta de 6 ciclos quimioterapia de paclitaxel (175 mg/m²) más

Figura 26: Curva SLP y SG. Estudio Fase III ICON-7



carboplatino (5-6 AUC). Bevacizumab se utilizó además por 12 ciclos adicionales tras quimioterapia o hasta progresión de la enfermedad (96). En el análisis final, la mediana de SLP fue 19,8 meses en el grupo de quimioterapia más bevacizumab frente a 17,4 meses en el

de quimioterapia (hr=0,87 [IC95%: 0,77-0,99] p=0,04). La mediana de SG no se alcanzó en el momento de realizar este análisis [figura 26].

b) Cáncer de ovario recurrente sensible a platinos.

El estudio **OCEANS** analiza la eficacia de bevacizumab junto a carboplatino más gemcitabina. El número de ciclos de quimioterapia administrados oscilaba entre 6 y 10 permaneciendo bevacizumab en el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (97). La mediana de SLP en la rama de quimioterapia más bevacizumab fue 12,4 meses frente a 8,4 meses en la rama de quimioterapia sola (hr=0,484 [IC95%:0,388-0,605] p<0,0001). La proporción de respuestas objetivas fue 78,5% en el grupo quimioterapia más bevacizumab frente a 57,4% del grupo quimioterapia (p<0,0001). Los datos de SG no muestran este beneficio pues en el análisis no se han tenido en cuenta la posibilidad de que a los pacientes se administraran otras terapias antiangiogénicas con posterioridad al estudio.

II.2.f. Otras patologías fuera de ficha técnica con aprobación por otras agencias reguladoras

El ensayo **BRAIN** es estudio randomizado no-comparativo en pacientes previamente tratados de glioblastoma. Los pacientes se randomizaron a dos ramas bevacizumab a dosis de 10 mg/kg solo o en combinación con irinotecan cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes habían recibido anteriormente radioterapia y temozolomida (98). Se incluyeron 167 pacientes, la FDA solo analizó la rama de monoterapia con bevacizumab para el informe de aprobación de indicación, esta rama incluía 85 pacientes (99),(100). La proporción de RO fue 25,9% [IC95%: 17,0%-36,1%]. La mediana de duración de respuesta 4,2 meses [IC95%: 3,0-5,7 meses]. La proporción de SLP a los 6 meses fue 36,0% [25%-47%]. La mediana de SG fue 9,3 meses [IC95%: 8,3-no estimable]. En el ensayo **NCI 06-C-0064E**, realizado en un solo centro, incluyó 48 pacientes

de glioblastoma recurrente previamente tratados con radioterapia y temozolomida. A los pacientes se les administró bevacizumab a dosis de 10mg/kg cada dos semanas, tras progresión a bevacizumab los pacientes podían ser tratados con bevacizumab más irinotecan (101). La proporción de respuestas objetivas según revisores independientes usando los mismos criterios de respuesta que en el estudio BRAIN fue 19,6% [IC95%: 10,9%-31,3%]. La mediana de duración de respuesta fue 3,9 meses [IC95%: 2,3-17,4]. Los datos de SLP y SG no fueron analizados.

Con estos datos y más los de un estudio en fase II (102) y un estudio retrospectivo (103) con proporciones de respuesta de 25% y 42% y SLP a los 6 meses de 32% y 42%, respectivamente, FDA aprobó por procedimiento acelerado la indicación en glioblastoma de bevacizumab. Sin embargo la EMA no lo hizo solicitando para ello estudios comparativos frente a nitrosoureas.

II.2.g. Perfil de seguridad, efectos adversos

El perfil de seguridad de bevacizumab se basa en los datos de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos realizados con el fármaco y se describen en la ficha técnica de bevacizumab (61). Las reacciones adversas más graves fueron perforación gastrointestinal, hemorragia (incluyendo hemorragia pulmonar en CPnCP) y tromboembolismo arterial. Como más frecuentes se han descrito hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Se ha sugerido una relación entre la incidencia de hipertensión y proteinuria por bevacizumab dosis-dependiente. En la *tabla 9* se muestran las reacciones adversas asociadas a bevacizumab en los diferentes ensayos. Se muestran aquellas reacciones de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en las que la incidencia fue un 2% superior al brazo control y las de cualquier grado con una incidencia un 10% superior al brazo control.

Tabla 9: Reacciones adversas bevacizumab en EECC, tomado de Ficha Técnica Avastin. EMEA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones de grado 3-5 (diferencia $\geq 2\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)(NCI-CTCAE v.3)		Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)(NCI-CTCAE v.3)
	Muy Frecuente	Frecuente	Muy Frecuente
Infecciones		Sepsis Absceso Infección	
Anemia	Neutropenia febril Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Anemia	
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Anorexia
Trastornos del sistema Nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Aumento del lagrimeo
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Dolor abdominal Trastorno gastrointestinal Estomatitis	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular Mialgia Artralgia	Artralgia
Trastornos renales y Urinarios		Proteinuria Infección del Tracto Urinario	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de la Mucosa	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de la mucosa

Se ha analizado, en varios metanálisis, la incidencia de efectos adversos asociados a bevacizumab combinado a los diferentes esquemas de quimioterapia.

En cáncer de colón se ha realizado un metanálisis para valorar el balance beneficio/riesgo de bevacizumab. Este metanálisis recoge los datos de seis EECC con 3.385 pacientes (104). En este trabajo sólo se encuentra un incremento significativo de efectos adversos asociados a bevacizumab en hipertensión RR=2,98 [IC95%: 2,32-3,84], perforación gastrointestinal RR=5,04 [IC95%: 1,72-14,79] y hemorragia RR=2,07 [IC95%: 1,19-3,62].

En cáncer de mama se ha realizado un metanálisis sobre eventos adversos asociados a bevacizumab con los datos de 3.784 pacientes en cinco EECC (105). Se encuentra un incremento significativo de riesgo para proteinuria (OR=27,68), hipertensión (OR=12,76), disfunción ventricular izquierda (OR=2,25) y eventos hemorrágicos (OR=4,07). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo para perforación gastrointestinal, eventos vasculares, neutropenia febril o eventos fatales.

Se ha demostrado que eventos adversos serios pueden ser más prevalentes en determinados tipos de tumores, así en CPnCP, CCRm se encontró una mayor incidencia de eventos adversos de G3-4. Aunque la hipertensión se dio en todo tipo de tumor, fue más significativa en CMm con un RR=17,63. La proteinuria fue significativa en todo tipo de tumores pero no en CCRm, hemorragia solo significativa en cáncer renal y la perforación gastrointestinal en CCRm (RR=3,99 [IC95%: 1,43-11,85] p=0,01). Se encontró un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en CMm (RR=5,97) y cáncer renal (RR=6,55) (106)

La incidencia de eventos adversos fatales (FAEs), entendidos como muertes causadas por eventos adversos según criterios de NCI-CTCAE, se ha estudiado en un metanálisis que recoge los datos de 10.217 pacientes en 16 ensayos (4 en fase II y 12 en fase III) en diferentes patologías (107). La incidencia global de FAEs con bevacizumab fue del 2,5% (IC95%:

1,7%-3,9%); comparada con quimioterapia sola (1,7%) la adición de bevacizumab fue asociada con un incremento del riesgo de FAEs, con un riesgo relativo de 1,46 [IC95%: 1,09-1,94], p=0,01. La asociación varió significativamente dependiendo del agente quimioterápico combinado (p=0,046) pero no con el tipo de tumor (p=0,13) o la dosis de bevacizumab empleada (p=0,16). Bevacizumab fue asociado a un mayor riesgo de FAEs cuando se combinó a taxanos o derivados de platino RR= 3,14 [IC95%: 1,82-6,66], incidencia de 3,3% vs 1,0%. No había mayor riesgo de FAEs cuando se combinó a otro tipo de fármaco RR= 0,85 [IC95%: 0,25-2,88], incidencia de 0,8% vs 0,9%. Las causas de FAEs más comunes fueron hemorragia (23,5%), neutropenia (12,2%) y perforación gastrointestinal (7,1%).

II.2.h. Posición de bevacizumab en las guías de práctica clínica

Existen grandes diferencias en cuanto a las indicaciones aprobadas por EMEA y FDA para bevacizumab en diferentes patologías. Estas diferencias han sido objeto de debate y controversia por cuanto los criterios para la aprobación o no de cada fármaco son diferentes en cada agencia, se ha postulado la necesidad de unificar estos criterios para realizar una evaluación objetiva de los fármacos oncológicos (108). Estas diferencias se traducen en diferentes posicionamientos en las diferentes guías de práctica clínica.

En la *tabla 10* se muestran las diferencias en cuanto a aprobación de indicaciones de la ficha técnica de EMEA (61) y FDA (62) para bevacizumab.

Tabla 10: Diferencia en indicaciones aprobadas por EMEA y FDA para Bevacizumab

Diagnóstico	EMEA	FDA
Cáncer Colorrectal metastásico (1 ^a -2 ^a línea)	SI	SI
Cáncer de Mama metastásico (1 ^a línea)	SI	NO
Cáncer Pulmón No Células Pequeñas irresecable, metastásico o recurrente	SI	SI
Cáncer Células Renales metastásico	SI	SI
Cáncer de Ovario avanzado (1 ^a -2 ^a línea)	SI	NO
Glioblastoma Multiforme	NO	SI

Por otra parte NICE en sus “*Technology Appraisals*” no recomienda la utilización de bevacizumab en CCRm (TA212) (109), CMm (TA214) (110), (TA263) (111), CPnCP (TA148) (112) ni CO (TA284) (113).

Las guías de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) recogen la utilización de bevacizumab en adenocarcinoma de CPnCP metastásico en primera línea con un nivel de evidencia y recomendación [*I-A*] (114). En CCRm el uso viene recogido tanto en primera línea como en segunda con nivel de evidencia y recomendación [*I-B*] (115). En GLB recurrente, aunque EMEA no tiene aprobada la indicación, ESMO si recomienda su uso con nivel de evidencia y recomendación [*III-C*] (116). En el caso de cáncer de mama recoge la utilización de bevacizumab para pacientes seleccionadas (117). Para el resto de indicaciones no hay guía actualizada a fecha de aprobación de bevacizumab en esa indicación.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recogen la administración de bevacizumab de todas las indicaciones con diferentes grados de recomendación, independientemente de su aprobación o no misma por FDA. Así en mantenimiento tras quimioterapia en CPnCP (118) y en primera línea de cáncer renal asociado a interferón alfa (119) viene recogida su utilización con *categoría 1*. En CO avanzado en primera línea se recomienda con *categoría 3* y en segunda línea con *categoría 2-B* (120). Para el resto de indicaciones CCRm 1ª y 2ª línea (121), CMm 1ª línea (122), CPnCP 1ª y 2ª línea (118), cáncer células renales recurrente (119) y GLB recurrente (123) la recomendación es con *categoría 2-A*.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) también recoge en sus guías clínicas de CCRm (124), CMm (125), CPnCP (126) y GLO (127) la administración de bevacizumab en estas patologías.

Por otra parte la Guía Farmacoterapéutica del Servicio Andaluz de Salud en sus informes de evaluación no incluye bevacizumab en el tratamiento de las patologías para las que se encuentra indicado (128). Sin embargo en la Resolución SA 0336/12 de 6 de Noviembre de 2012 sobre “*Condiciones de uso de anticuerpos monoclonales en tratamiento de 1ª línea de cáncer colorrectal metastásico*” de la Dirección Gerencia del SAS establece los criterios de utilización de bevacizumab, considerándolo opción válida en el caso de pacientes *KRAS mutado* y como alternativa terapéutica válida junto a cetuximab y panitumumab en pacientes *KRAS nativo*.

II.2.i. Coste tratamiento bevacizumab

Bevacizumab se encuentra comercializado como dos especialidades farmacéuticas Avastin® vial 100 mg/4 mL y Avastin® vial de 400 mg/16mL. El precio venta público es de 408,32€ para un vial de 100 mg y de 1.381,95€ para el vial de 400 mg (fuente Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos). El precio de facturación al Sistema Sanitario a fecha Enero de 2014 es de 1.224,52€ para un vial de 400 mg lo que representa un coste de 3,06€ por miligramo de bevacizumab (fuente Sistema Gestión y Logística Servicio Andaluz de Salud). El precio por tratamiento variará en función de la indicación, dosis empleada, peso del paciente y número de ciclos administrados.

Para el cálculo del precio teórico por cada ciclo de tratamiento se han tenido en cuenta las dosis y periodicidad de cada administración recogida en la ficha técnica de bevacizumab. El paciente tipo para el cálculo de un peso de 70 kg y la duración de tratamiento la recogida en los ensayos pivotaes. Solo se tiene en cuenta el coste de bevacizumab. Con estos datos los precios medios de los tratamientos se reflejan en la *tabla 11*.

Se han publicado diferentes estudios de coste efectividad del tratamiento con bevacizumab utilizando como comparador las pautas habituales usadas en los ensayos clínicos descritos en esta introducción.

En CCRm se ha publicado un estudio desde el punto de vista del NHS. Este estudio estima el coste y beneficio de la adición de bevacizumab a IFL resultando un coste por AVAC de 62.857 £. Así mismo lo calcula cuando bevacizumab es adicionado a una pauta de FU/LV dando como resultado un coste por AVAC de 88.436 £. Tras el análisis probabilístico de sensibilidad determinan que no se alcanzará el umbral límite para la eficiencia de 30.000 £. Los autores concluyen que la adición de bevacizumab en primera línea de CCRm no es coste-efectiva para el NHS (129).

Tabla 11: Coste teórico del tratamiento con bevacizumab por diagnóstico

Patología	Estudio	Dosis	Coste por dosis	Nº dosis (#) QT/tratamiento	Coste medio tratamiento
CCRm (1ª línea)	AVF2107	5 mg/kg C/14 días	1.071 €	20	21.420 €
CCRm (2ª línea)	E3200	10 mg/kg C/14 días	2.142 €	10	21.420 €
CMm	E2100	10 mg/kg C/14 días	2.142 €	22 (&)	49.124 €
CPnCP	E4599	15 mg/kg C/21 días	3.213 €	12 (&)	38.556 €
CCR	AVOREN	10 mg/kg C/14 días	2.142 €	19	40.698 €
CO (1ª línea)	GOG-0218	15 mg/kg C/21 días	3.213 €	22 (\$)	70.686 €
CO (2ª línea)	OCEANS	15 mg/kg C/21 días	3.213 €	18 (&)	57.834 €
GLB	BRAIN	10 mg/kg C/14 días	2.142 €	12	25.704 €
(#) Mediana duración tratamiento (&) Resultado (Mediana Nº dosis administradas bevacizumab junto a QT + Mediana Nº dosis solo bevacizumab administradas bevacizumab solo) (\$) Duración máxima del tratamiento					

También en CCRm se ha publicado un estudio coste-efectividad en Estados Unidos desde la perspectiva del pagador comparando la adición de bevacizumab a las pautas de quimioterapia habituales. Los resultados de este estudio dieron como resultado un coste por AVAC de 170.000 \$ (130).

Un estudio farmacoeconómico realizado con datos de costes de hospitales españoles y con la base de un beneficio en supervivencia de 1,4 meses y un umbral de eficiencia de tres veces la renta *per capita* española estima el coste que debería tener una dosis/día/paciente para ser considerado eficiente. Con estas premisas estima que el coste de una dosis de bevacizumab para CCRm debería ser 342 €. Este precio se podría incrementar a 733-843 € si el beneficio en supervivencia fuese de 3 meses(131).

En CMm se ha publicado un estudio coste-efectividad desde el punto de vista del sistema de salud de Suiza utilizando los datos del estudio E2100 como base. Valora la adición de bevacizumab a una pauta semanal de paclitaxel en pacientes de CMm HER2 negativo. Los resultados del estudio farmacoeconómico estiman un coste por AVAC de 189.427 €. Tras el análisis probabilístico de sensibilidad concluyen que no se alcanzará nunca el umbral de eficiencia de 60.000 €(132).

Se ha publicado un análisis coste-efectividad para valorar la adición de bevacizumab a la pauta estándar en primera línea de CO (paclitaxel más carboplatino). Para ello usa los datos de los estudios GOG-0218 e ICON-7. Los resultados según los datos del estudio GOG-0218 son un coste por AVAC de 2.420.691 \$. Con los datos del estudio ICON-7 el coste por AVAC resultó de 225.515 \$ (133). En este trabajo además se realiza una proyección del impacto que puede suponer la aparición de biosimilares de bevacizumab. Utilizando los precios de otros biosimilares aprobados en Estados Unidos parte de un precio de referencia para bevacizumab un 30% inferior al de Avastin ®. Con este precio de referencia concluye que si se usa como base las dosis y el esquema del estudio ICON-7 en pacientes de alto riesgo si sería eficiente con un coste por AVAC de 122.822 \$.

Otro estudio valora los costes de la incorporación de bevacizumab según la pauta del estudio ICON-7 desde la perspectiva del pagador de Medicare. Este trabajo determina un

coste por año de vida ganado de 167.771 \$ para pacientes de alto riesgo, > 1cm de enfermedad residual medible o estadio IV (134).

En CPnCP se ha publicado un estudio coste-efectividad en Corea y Taiwan para comparar un esquema de bevacizumab del estudio AVAiL (bevacizumab + cisplatino + gemcitabina) frente a un esquema de cisplatino más pemetrexed. Los resultados de este estudio determinan un coste por AVAC de 30.318 \$ en Corea y de 54.317 \$ en Taiwan. Los autores concluyen que la adición de bevacizumab es eficiente (135). Este trabajo presenta el sesgo de no usar un comparador directo como sería el esquema de cisplatino más gemcitabina o como paclitaxel más carboplatino usados en los EECC de CPnCP.

III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Bevacizumab se comercializó en 2005 con la aprobación de uso en el tratamiento de CCRm. Actualmente también tiene la aprobación para CMm, CPnCP, CCR y CO (61). La FDA lo tiene aprobado para el tratamiento de glioblastoma multiforme (GLB) (62).

Su utilización en algunas de las patologías ha tenido controversia por cuanto no siempre ha existido uniformidad de criterios en las recomendaciones de las diferentes agencias reguladoras. Así FDA en Noviembre de 2011 decidió no recomendar su utilización para cáncer de mama por considerar un balance beneficio-riesgo desfavorable, mientras la EMEA mantiene esa indicación si se asocia a paclitaxel semanal o capecitabina, no en combinación con docetaxel. FDA no tiene aprobada la indicación en CO mientras que EMEA lo ha autorizado tanto en primera como segundas líneas de tratamiento. También existe el criterio contrario, así FDA tiene autorizada la indicación de bevacizumab en glioblastoma y EMEA no.

A pesar de estas controversias, su utilización en diferentes patologías es amplia, incluyendo las autorizadas y otras fuera de ficha técnica, siendo objeto de debate su incorporación a la práctica clínica dada su importante repercusión económica sobre el sistema sanitario.

Se hace necesario evaluar la respuesta al tratamiento en la población e identificar que grupos de pacientes son los que en mayor grado se benefician de este fármaco con el fin de optimizar los tratamientos.

El **objetivo general** de esta tesis es conocer los resultados en salud obtenidos con la utilización de bevacizumab en la práctica clínica en el área sanitaria de Jaén y determinar si el

beneficio obtenido es concordante con el mostrado en los ensayos clínicos que sirvieron para la autorización de las indicaciones registradas por las agencias reguladoras.

Los **objetivos específicos** serán:

- 1.- Describir las condiciones de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos.
- 2.- Determinar la adecuación de las prescripciones a la ficha técnica actualizada de bevacizumab.
- 3.- Analizar la SLP y SG en la población de estudio.
- 4.- Calcular la tasa de respuestas objetivas y beneficio clínico.
- 5.- Determinar la incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento con bevacizumab y la influencia en el número de ingresos hospitalarios durante la terapia.
- 6.- Calcular el impacto económico de la utilización de bevacizumab en la población objeto de estudio.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un *estudio post-comercialización*, fase IV, de utilización de medicamentos y de evaluación de resultados en la práctica clínica en el tratamiento de pacientes oncológicos en el Área Sanitaria de Jaén. Es un estudio *retrospectivo observacional*.

IV.1. Población del estudio y variables determinadas

La **población del estudio** estuvo constituida por los pacientes tratados por el servicio de oncología médica del Complejo Hospitalario de Jaén, que es el centro de referencia en oncología médica para el área sanitaria. Se seleccionaron todos los pacientes tratados con bevacizumab desde Enero de 2006 hasta Febrero de 2012, fecha de fin de reclutamiento de pacientes, con independencia del diagnóstico por el que fue tratado. Se excluyeron los pacientes tratados dentro de un ensayo clínico.

Para la selección de los pacientes se utilizó la aplicación informática de prescripción y control de elaboración de mezclas de quimioterapia de farmacia oncológica, ONCOWIN®. Esta aplicación está gestionada por el servicio de farmacia y está compartida con los médicos prescriptores y gestiona todo el proceso de prescripción, validación, elaboración y control de las mezclas de quimioterapia oncológica.

Una vez seleccionados los pacientes se realizó una aplicación de base de datos ACCESS® para el registro y posterior análisis de los datos. La aplicación se realizó teniendo en cuenta todos los aspectos relacionados con el respeto a la intimidad y protección de datos del paciente. Para la recogida de los datos se utilizaron todos los registros hospitalarios disponibles: aplicación de farmacia oncológica (ONCOWIN®), historia clínica, historia digital, DIRAYA y aplicaciones de anatomía patológica, laboratorio y radiología como

fuentes complementarias para recopilar todas las variables previstas en este estudio. También se utilizó el Índice Nacional de Defunciones (INDEF) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para conocer si se produjo y la fecha exacta de fallecimiento de los pacientes.

a) Variables dependientes

- a. Supervivencia global, continua (meses)
- b. Supervivencia libre de progresión, continua (meses)
- c. Duración del tratamiento continua (meses)
- d. Tasa de respuestas/Beneficio Clínico, continua (porcentaje)
- e. Efectos adversos, cualitativa
- f. Número y duración ingresos hospitalarios, continua (días)

b) Variables independientes

- a. Edad, continua (años)
- b. Edad, recodificada en dicotómica, (hasta 65 años/mayores de 65 años).
- c. Sexo, dicotómica (hombre/mujer)
- d. Línea, dicotómica (pacientes no tratados/pacientes pretratados). Nota: en la redacción se hace sinónima la denominación *pacientes no tratados con 1ª línea y pacientes pretratados con 2ª o posterior línea*
- e. Adecuación a ficha técnica, dicotómica (Si/No)
- f. Dosis, continua (mg)
- g. Diagnóstico, localización metástasis, cualitativa
- h. Fechas diagnóstico enfermedad de base, diagnóstico enfermedad avanzada, inicio y final de tratamiento bevacizumab.

IV.2. Material y métodos de objetivos concretos

IV.2.a. Describir las condiciones de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos

Se recogieron las variables sexo, edad, diagnóstico, localizaciones metastásicas, línea de tratamiento, dosis administrada, número de mezclas administradas, fecha de diagnóstico y de inicio de tratamiento con bevacizumab, duración del tratamiento y si el paciente continuaba en tratamiento o no en el momento del cierre de la recogida de datos (Abril de 2013), antineoplásicos administrados concomitantemente para cada episodio de tratamiento

con bevacizumab. Por diferencia entre la fecha de inicio de tratamiento con bevacizumab y la fecha de diagnóstico de la enfermedad avanzada se calculó el retraso del inicio del tratamiento (cuantitativa, meses)

Análisis estadístico. En las variables cualitativas se realizó un análisis de frecuencias y su representación gráfica como histogramas o curvas de frecuencia, en cuantitativas se realizó un análisis con medida de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica y rango). Para la variable duración de tratamiento, se calculó la media y mediana mediante un análisis de Kaplan-Meier en función de si el paciente continuaba o no en tratamiento en el momento de cerrar el estudio (permanencia). Se realizó un análisis en función de la edad recodificada, de si el paciente recibió terapia previa o no al tratamiento con bevacizumab. Se realizó un análisis estratificado en función del diagnóstico.

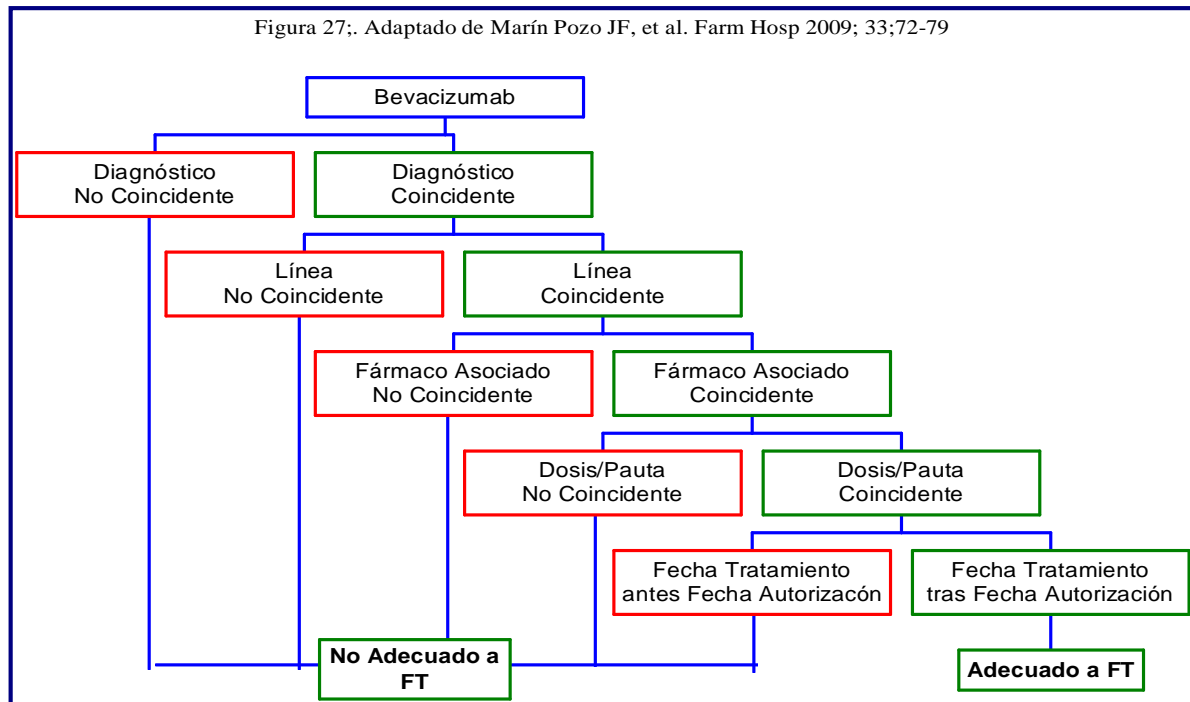
IV.2.b. Determinar la adecuación de las prescripciones a la ficha técnica actualizada de bevacizumab

Tabla 12: Indicaciones y condiciones de uso bevacizumab

Diagnóstico	Línea	Fármacos Asociados	Dosis/Pauta	Fecha Aprobación EMEA
Cáncer Colorrectal Metastásico	1ª	Fluoropirimidina y/o Irinotecan	5 mg/kg cada 14 días	20/10/2004
Cáncer de Mama Metastásico	1ª	Paclitaxel	10 mg/kg cada 14 días	27/03/2007
Cáncer Pulmón No células pequeñas irresecable, metastásico o recurrente	1ª	Quimioterapia basada en platinos	15 mg/kg cada 21 días	21/08/2007
Cáncer Células renales metastásico	1ª	Interferón alfa 2ª	15 mg/kg cada 21 días	14/12/2007
Cáncer Colorrectal metastásico (extensión de indicación)	1- 2ª	Fluoropirimidinas Oxaliplatino	5-10 mg/kg cada 15 días ó 7,5-15 mg/kg cada 21 días	25/01/2008
Cáncer de Mama Metastásico (extensión de indicación)	1ª	Docetaxel	15 mg/kg cada 21 días	23/07/2009 (\$)
Cáncer de Mama Metastásico (extensión de indicación)	1ª	Capecitabina	15 mg/kg cada 21 días	29/06/2011
Cáncer de Ovario avanzado	1	Carboplatino + Paclitaxel	15 mg/kg cada 21 días	19/12/2011
Cáncer de Ovario avanzado (extensión de indicación)	2ª	Carboplatino + Gemcitabina	15 mg/kg cada 21 días	24/10/2012

(\$) Posteriormente esta decisión fue revocada en dictamen de fecha 28/02/2011 por balance beneficio/riesgo negativo.

En la *tabla 12* se muestra el resumen de las indicaciones, condiciones de uso y fecha de aprobación por la EMEA para bevacizumab que se utilizaron para determinar la adecuación a la ficha técnica (61). Para cada prescripción se determinó si la misma era



adecuada a la ficha técnica o no según el modelo descrito en la bibliografía (136) y que se muestra en la *figura 27*.

Análisis estadístico. Se determinaron las frecuencias para la variable adecuación/no adecuación a la FT global y según motivo de inadecuación. Se realizó un nuevo análisis de Kaplan-Meier para la variable duración de tratamiento en función de si la prescripción era o no adecuada a la ficha técnica de bevacizumab.

IV.2.c. Analizar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en la población de estudio

(a) *Supervivencia Libre de Progresión (SLP)*, se define como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la progresión objetiva o muerte del paciente (137). Esta variable mide eficacia (efectividad en este estudio) por lo que no tiene en cuenta los pacientes a los

que se ha suspendido el tratamiento por efectos adversos. A la hora de determinar los tiempos de límite de esta variable para este estudio, se utilizó como fecha de randomización, la fecha de inicio del tratamiento con bevacizumab. Para determinar la progresión se han seguido los criterios clínico-radiológicos, de forma que, una vez el médico detecta criterios de progresión, bien suspende el tratamiento por mal pronóstico bien cambia de línea de tratamiento, por lo que se ha considerado como fecha de progresión para el cálculo de SLP la de inicio de una nueva línea de quimioterapia o la fecha final de tratamiento con bevacizumab si éste fue el último tratamiento prescrito antes del fallecimiento del paciente.

Con los criterios establecidos la SLP podría estar sub-estimada, pues en la estimación en ensayos clínicos habría que sumar el tiempo desde la randomización al inicio de tratamiento, intervalo que no se ha tenido en cuenta en la realización de este estudio, sin embargo dado que el retraso entre la decisión (randomización) de tratamiento y el inicio del mismo no es significativo no se ha tenido en cuenta. Por otra parte, en aquellos pacientes que se recoge como fecha de progresión la de reinicio de una nueva línea la SLP podría estar sobre-estimada por el retraso que pueda existir entre la prueba de imagen que demuestre la progresión y la visita de inicio de la 2ª línea si bien en este caso el tiempo no es significativo.

El seguimiento para SLP de los pacientes incluidos en el estudio se prolongó hasta Abril de 2013.

(b) Supervivencia global (SG), se define como el tiempo que transcurre desde la randomización de un paciente en un ensayo hasta su muerte por cualquier causa, medida como intención de tratar (137).

Para determinar los tiempos límite de SG se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

(A) Si el paciente fue tratado con bevacizumab en primera línea se ha tenido en consideración como fecha de randomización la del diagnóstico de la enfermedad avanzada.

(B) Si el paciente lo fue en líneas posteriores se ha tendido como referencia para la fecha de randomización la fecha de inicio de tratamiento con bevacizumab.

(C) La fecha de muerte es conocida por lo que no está sujeta a interpretación y es objetiva.

(D) El seguimiento para SG el seguimiento se prolongó hasta Marzo de 2014.

Este dato de SG nos servirá para su comparación con los resultados de eficacia de los ensayos clínicos tanto en primera como segundas líneas de tratamiento.

Al igual que en primera línea donde SG se calcula desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad avanzada, en pacientes que recibieron bevacizumab en líneas posteriores se determinará la supervivencia desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad avanzada, desde esta fecha, a esta variable se le denominará *supervivencia global desde diagnóstico de la enfermedad avanzada* (SGD). Para este análisis el valor de SG y SGD en pacientes que reciben bevacizumab en primera línea son el mismo.

Análisis estadístico. Para SLP y SG se realizó un análisis de Kaplan-Meier en función de la edad y de si el paciente fue tratado o no en primera línea de tratamiento estratificado por diagnóstico. Con la variable de SGD mediante un análisis multivariante se analizará por regresión de Cox si existe diferencia en términos de supervivencia entre los pacientes que usan bevacizumab en función de edad, línea, número de localizaciones metástasis y duración del tratamiento estratificado por diagnóstico.

IV.2.d. Analizar la tasa de respuestas objetivas y beneficio clínico conseguidos con la terapia con bevacizumab

Con el objeto de simplificar y estandarizar el proceso de valoración de la respuesta se utilizan los Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), que proponen la medición del diámetro mayor de cada una de las lesiones diana y la suma total de estos diámetros (138). Estos criterios consideran dos tipos de lesiones tumorales: las lesiones medibles (aquellas cuyo diámetro es mayor de 2 cm con TAC convencional o 1 cm con TAC helicoidal) de las no medibles (el resto de las lesiones).

Al hacer la valoración de la respuesta se pueden presentarse 4 *situaciones para las lesiones medibles*:

- Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones.
- Respuesta parcial (RP): Reducción \geq al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.
- Enfermedad estable (EE): No cumple criterios de respuesta parcial ni progresión.
- Progresión de enfermedad (PE): Aumento \geq al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Dado que se trata de un estudio observacional la valoración de la respuesta al tratamiento es difícil cuantificarla por un equipo independiente por lo que se recogió según el criterio del oncólogo, tal y como estaba recogida en la historia clínica del paciente con lo que puede existir un sesgo en la valoración de la respuesta al tratamiento.

Se recogieron los datos de marcadores tumorales al comienzo de la terapia, mínimo conseguido durante la terapia y tras la retirada de la misma como criterios secundarios de respuesta (137).

Análisis estadístico. La **tasa de respuestas objetivas** es la suma del porcentaje de respuestas totales más respuestas parciales. La tasa de respuestas objetivas más el porcentaje de estabilización de la enfermedad es el **beneficio clínico**. Se calculó y se comparó la media antes del comienzo de la terapia con bevacizumab y el mínimo valor alcanzado durante la misma para los marcadores tumorales en cada patología.

IV.2.e. Determinar la incidencia y severidad de los efectos adversos asociados al tratamiento con bevacizumab y la influencia en el número de ingresos hospitalarios durante la terapia

Se determinó la frecuencia de aparición de efectos adversos y la severidad de los mismos. Este dato va a estar influenciado por los fármacos antineoplásicos utilizados concomitantemente a bevacizumab. Se determinó así mismo el número de ingresos hospitalarios y su duración durante la terapia con bevacizumab.

Análisis estadístico. Se comparó la incidencia de efectos adversos (frecuencia) con la recogida en los ensayos clínicos con bevacizumab. Se analizó mediante test Chi-cuadrado la relación entre ingresos hospitalarios y la aparición de efectos adversos. Se analiza la duración de los ingresos hospitalarios y la aparición o no de efectos adversos mediante un test de comparación de medias ANOVA.

IV.2.f. Calcular el impacto económico de la utilización de Bevacizumab en la población objeto de estudio

Se recogieron los datos de consumo de citostáticos y los precios reales de adquisición por el hospital, desde la fecha de inicio de reclutamiento de pacientes (Enero 2006) hasta la fecha de fin de seguimiento (Abril 2013) se determinó para cada principio activo el precio real por mg de sustancia activa.

Se determinó el *coste de la quimioterapia intravenosa sin y con bevacizumab*. Se calcula el incremento que ha supuesto la incorporación de bevacizumab al tratamiento estándar de los pacientes, para toda la población y por diagnóstico. Se compara con el coste teórico del tratamiento con bevacizumab [tabla 11]. Para el cálculo se ha tenido en cuenta que en el servicio de farmacia se han aprovechado los restos los viales para la elaboración de las mezclas de otros pacientes con lo que el desperdicio se ha considerado nulo.

No se recoge el coste de la quimioterapia oral, pues estos datos no están disponibles para todos los años del estudio, al ser durante mucho tiempo fármacos de prescripción en recetas de oficina de farmacia y no disponer de estos datos.

Se calculó el *coste asociado a los ingresos hospitalarios* generados durante la terapia con bevacizumab para ello se han utilizado el coste por estancia en base a los *costes directos* imputados al servicio de oncología por la contabilidad analítica del hospital (COANH) durante el periodo del estudio y que fueron facilitados por ese servicio.

Análisis estadístico. Se calculó el incremento en términos absoluto y porcentual de los costes totales de la QT al añadir bevacizumab a la QT convencional por patología. Se analizaron y compararon los costes incrementales medios originados por tratamiento real y teórico, global y por patología calculando la diferencia.

IV.3. Aspectos éticos y legales

Este proyecto se presentó para estudio y aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de Jaén, el cual emitió informe favorable con fecha 21 de Marzo de 2013.

Se presentó el protocolo de estudio con código **MAR-BEV-2013-01** para clasificación como estudio post-comercialización observacional a la AEMPS, quedando clasificado como estudio del tipo **EPA-OD**, con resolución de fecha 31 de Julio de 2013.

V. RESULTADOS

V.1. Perfil de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos

V.1.a. Población, incidencia y diagnóstico

El *número total* de episodios de tratamiento con bevacizumab incluidos fue 240, que correspondía a 226 pacientes de los que 134 (59,3%) eran mujeres y 92 (40,7%) hombres. Doce pacientes fueron tratados en dos líneas de tratamiento distintas con bevacizumab y uno de ellos en tres. En el momento del cierre del estudio permanecían en tratamiento con bevacizumab cuatro pacientes.

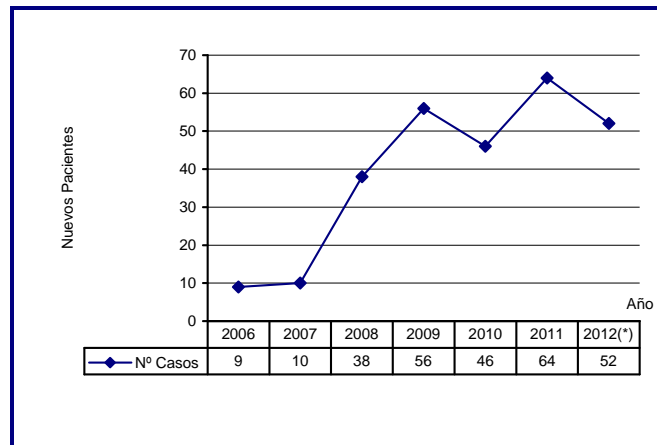
La *edad media* de los pacientes era 57,0 años [$\sigma=12,17$; rango: 17-85]. Un 74,6% de los pacientes eran menores de 65 años. La edad según diagnóstico de muestra en la *tabla 13*.

Tabla 13: Edad Pacientes (años)

Diagnóstico	Media	
CCRm	57,1	[$\sigma=11,18$ rango:28-82]
CMm	55,8	[$\sigma=12,32$ rango:17-77]
CPnCP	58,9	[$\sigma=12,99$ rango:30-79]
GLO	60,3	[$\sigma=10,42$ rango:42-76]
CO	51,6	[$\sigma=13,77$ rango:26-70]
Otros (&)	60,1	[$\sigma=15,99$ rango:26-85]
Global	57,0	[$\sigma=12,17$ rango:17-85]
(&)sarcoma tejidos blandos, cáncer endometrio, cáncer renal, gástrico, suprarrenal, páncreas, mesotelioma y melanoma		

La *incidencia anual media*, para todo el periodo estudiado, de nuevos tratamientos fue de 34,1 casos / año [$\sigma=22,62$ rango: 9-64]. En la *figura 28* se recoge la evolución de la incidencia anual de tratamientos con bevacizumab. (*) *Para el año 2012 se muestra la incidencia real pues aunque no se reclutaron nuevos pacientes desde la fecha final del reclutamiento, sí se recogieron los datos de nuevos tratamientos con bevacizumab iniciados durante ese año en la aplicación de farmacia oncológica ONCOWIN®.*

Figura 28: Incidencia Anual Total Nuevos Tratamientos



La incidencia de episodios de tratamiento según cada diagnóstico para el periodo estudiado y cada año se muestra en la *tabla 14*.

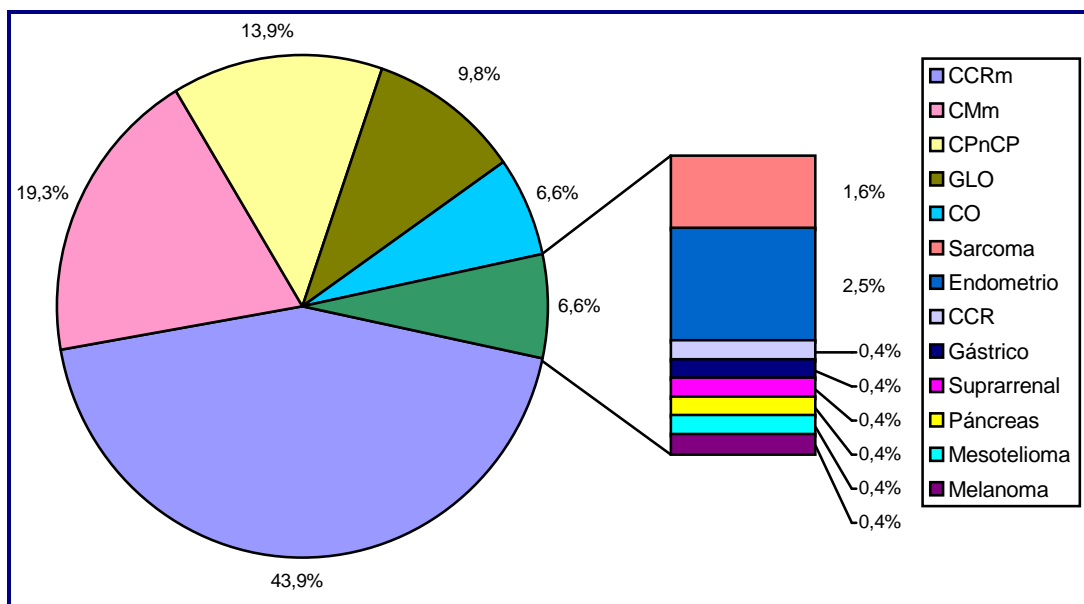
Tabla 14: Incidencia anual de nuevos tratamientos según diagnóstico

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
CCRm	8	5	15	24	20	27	8	107
CMm	1	2	10	14	8	11	1	47
CPnCP		1	8	8	2	12	3	34
CO			3	3	5	4	1	16
GLO		2	1	3	7	9	2	24
Otros (&)	1		1	4	4	1	1	12

(&) Incluye 4 pacientes con sarcoma tejidos blandos, 2 con cáncer endometrio y un caso de cáncer renal, gástrico, suprarrenal, páncreas, mesotelioma y melanoma cada uno

En la *figura 29* se muestra la distribución porcentual de los casos.

Figura 29: Distribución % de Tratamientos según diagnóstico



En cuanto al *número de localizaciones metastásicas*, la mayor frecuencia correspondió a pacientes con dos localizaciones metastásicas (81 casos), pacientes con una sola localización (70 casos) y pacientes con tres (30 casos). En CCRm y CMm la mayoría de los pacientes tenían dos o más localizaciones metastásicas (63 y 35 casos respectivamente). Para CPnCP la mayoría de pacientes presentaban sólo una localización metastásica (21 casos). En CO y otros diagnósticos la distribución de casos por número de localizaciones era similar en cada uno de ellos. En nuestra población existían 23 casos de pacientes con metástasis a nivel de sistema nervioso central. En la *tabla 15* se muestra el número de casos para cada localización metastásica.

Tabla 15: Localizaciones Metástasis

Localización	Nº casos	Observación
Sólo Hepática	26	
Sólo Pulmonar	16	
Sólo Peritoneal	12	
Otras Localizaciones Únicas	15	
Hepática + Pulmonar	44	En 6 casos existía además otra localización más distinta de ósea
Pulmonar + Ósea	16	En 4 casos existía además otra localización más distinta de hepática
Ósea + Hepática	15	En 4 casos existía además otra localización más distinta de pulmonar
Otras combinaciones dobles	20	Cerebrales, peritoneales, dérmicas, etc.
Hepática + Pulmonar + Ósea	11	En 1 caso existía una cuarta localización metastásica
Otras combinaciones triples	21	Cerebrales, peritoneales, dérmicas, etc...
Sistema Nervioso Central	23	Localización única o no

Los tratamientos con bevacizumab se iniciaron en 80 casos (33,3%) en pacientes que *no habían recibido tratamiento previo de su enfermedad (1ª línea de tratamiento)* y en 160 casos (66,7%) si habían recibido tratamiento quimioterápico para su enfermedad (*2ª línea o posterior de tratamiento*).

Los datos de número de tratamientos en base al número de líneas previas recibidas por el paciente antes del tratamiento con bevacizumab se recogen en la *tabla 16*.

Tabla 16: N° y % de pacientes tratados y no tratados con QT antes del tratamiento con bevacizumab

	No tratados previamente	Previamente tratados
CCRm	35 (32,7%)	72 (67,3%)
1 línea previa		26 (36,1%)
2 líneas previas		25 (34,7%)
3 ó más		21 (29,2%)
CMm	16 (34,1%)	31 (65,9%)
1 línea previa		10 (32,3%)
2 líneas previas		9 (29,0%)
3 ó más		12 (38,7%)
CPnCP	29 (83,9%)	5 (16,1%)
1 línea previa		2 (40%)
2 ó más		3 (60%)
CO	-	16 (100%)
2 líneas previas		4 (25%)
3 ó más		12 (75%)
GLO	-	24 (100%)
Otros	-	12 (100%)
Total	80 (33,3%)	160 (66,7%)

La demora entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad avanzada y el inicio del tratamiento con bevacizumab está relacionada con su utilización en pacientes no tratados previamente y los que sí lo han sido. La demora media por diagnóstico y línea se muestra en la *tabla 17*.

Tabla 17: Demora Inicio Tratamiento respecto a fecha diagnóstico (meses)

Diagnóstico (línea)		Media (σ)
CCRm	No tratados previamente	0,5 (0,78)
	Previamente tratado	23,4 (21,16)
CMm	No tratados previamente	1,3 (4,48)
	Previamente tratado	35,5 (25,19)
CPnCP	No tratados previamente	1,1 (2,94)
	Previamente tratado	20,4 (17,78)
GLO		16,8 (18,08)
CO		37,7 (29,24)
Otros		19,1 (17,53)

V.1.b. Dosis y fármacos coadministrados

Los pacientes recibieron una media de 13,3 [σ =13,25 rango: 1-80] mezclas infundidas. La dosis media (mg) administrada por mezcla infundida de bevacizumab fue 630,9mg

[$\sigma=274,63$; rango: 232-1506]. Por diagnóstico, las dosis administradas y mezclas infundidas se muestran en la *tabla 18*.

Tabla 18: Dosis por Mezcla y N° Mezclas Administradas

		Dosis Bevacizumab (mg)	Mezclas Infundidas (n°)
Población			
	media	630,9	13,3
	σ [rango]	274,63 [232-1506]	13,25 [1-80]
Diagnóstico			
CCRm			
	media	426	12,8
	σ [rango]	137,45 [232-957]	12,55 [1-72]
CMm			
	media	766,1	13,7
	σ [rango]	182,21 [425-1208]	13,69 [1-65]
CPnCP			
	media	949,6	9,1
	σ [rango]	309,48 [338-1506]	6,2 [2-32]
GLO			
	media	759,3	10,2
	σ [rango]	153,47 [345-1150]	6,80 [2-32]
CO			
	media	797,2	16,8
	σ [rango]	222,00 [530-1279]	17,53 [5-77]
Otros			
	media	541,6	23,1
	σ [rango]	182,39 [235-838]	24,96 [2-80]

Las cantidades totales de bevacizumab administradas a los pacientes incluidos en el estudio hasta la fecha de cierre de la recogida de datos, totales y por diagnóstico, se muestran en la *tabla 19*.

En los pacientes tratados de CCRm los esquemas asociados a bevacizumab estaban basados en regímenes con irinotecan en 48 casos (44,9%), con regímenes basados en oxaliplatino en 30 (28,0%), solo asociado a fluoropirimidinas en 18 casos (16,8%) y 11 casos (10,3%) fueron tratados solo con bevacizumab.

Entre los pacientes tratados de CMm en 37 (78,7%) casos el fármaco asociado a bevacizumab fue un taxano (29 paclitaxel, 8 docetaxel), en 7 casos (14,9%) otros fármacos y en 3 casos (6,4%) monoterapia con bevacizumab.

En CPnCP la pauta mayoritaria de bevacizumab fue la asociación con carboplatino más paclitaxel con 21 casos (61,8%), seguido de 9 casos (26,5%) asociado a cisplatino más gemcitabina, dos casos (5,9%) asociado a pemetrexed y otros dos en monoterapia.

En CO la utilización mayoritaria la constituyó la asociación de topotecan con 6 casos (37,5%), 5 casos (31,2%) en monoterapia y 4 (25%) casos asociado a doxorubicina liposomal.

En pacientes de GLO bevacizumab se utilizó mayoritariamente asociado a irinotecan en 21 casos (87,5%) y solo en tres (12,5%) se utilizó en monoterapia.

Tabla 19: Cantidad total de bevacizumab administrado por diagnóstico (mg)

Diagnóstico		(mg) Bevacizumab
CCRm		550.061
CMm		496.253
CPnCP		303.061
GLO		250.736
CO		250.215
Otros	Total Otros	179.248
	Sarcomas	82.420
	C. Endometrio	69.485
	C. Gástrico	16.386
	Melanoma maligno	3.000
	C. Suprarrenal	2.850
	C. Páncreas	2.782
	Mesotelioma	1.410
	C. Renal	9.15
Total pacientes		2.029.574

V.1.c. Duración tratamiento bevacizumab

La *duración media del tratamiento* con bevacizumab en el total de la población estudiada fue 8,4 meses [IC95%: 7,19-9,61]. El valor de la mediana fue 5,8 meses [IC95%:5,07-6,60].

La duración de los tratamientos no fue estadísticamente diferente cuando se analizó en función de la edad de los pacientes (log-rank $p=0,387$); si el paciente fue tratado previamente o no (log-rank $p=0,178$) o del diagnóstico (log-rank $p=0,341$). Los valores de media y mediana para la duración de tratamiento se muestran en la *tabla 20*.

Las curvas de duración de tratamiento comparativas por edad y tratamiento previo se muestran en la *figura 30*.

En la *tabla 21* se recogen los valores de asimetría y para duración de tratamiento global y por diagnóstico.

Tabla 20: Duración tratamiento (meses) según edad, tratamiento previo y diagnóstico

	Media (meses)	IC 95%	Mediana (meses)	IC 95%
Edad				
Hasta 65 años	8,6	7,25 - 0,01	5,9	4,97 - 6,90
Mayores 65 años	7,6	5,2 - 10,02	5,5	3,13 - 7,94
Tratamiento Previo				
No tratados	9,5	7,22 - 11,87	6,6	5,04 - 8,16
Previamente Tratados	7,8	6,46 - 9,21	5,4	4,34 - 6,52
Diagnóstico				
CCRm	7,9	6,06 - 9,68	5,6	4,00 - 7,20
No tratados	11,6	7,07 - 16,12	7,9	4,73 - 11,14
Previamente Tratados	6,1	4,65 - 7,62	4,6	3,04 - 6,23
CMm	9,6	7,20 - 11,92	6,5	3,22 - 9,85
No tratados	10,8	6,75 - 14,84	8,3	2,36 - 14,26
Previamente Tratados	8,9	5,99 - 11,86	6,5	4,50 - 8,56
CPnCP	6,2	4,50 - 7,87	5,7	1,99 - 9,41
GLO	8,3	4,78 - 11,82	5,6	2,28 - 8,92
CO	9,4	3,81 - 14,99	5,4	2,16 - 8,57
Otros	13,2	4,22 - 22,11	4,7	- 4,62

Figura 30: Curvas de duración tratamiento por edad y tratamiento previo

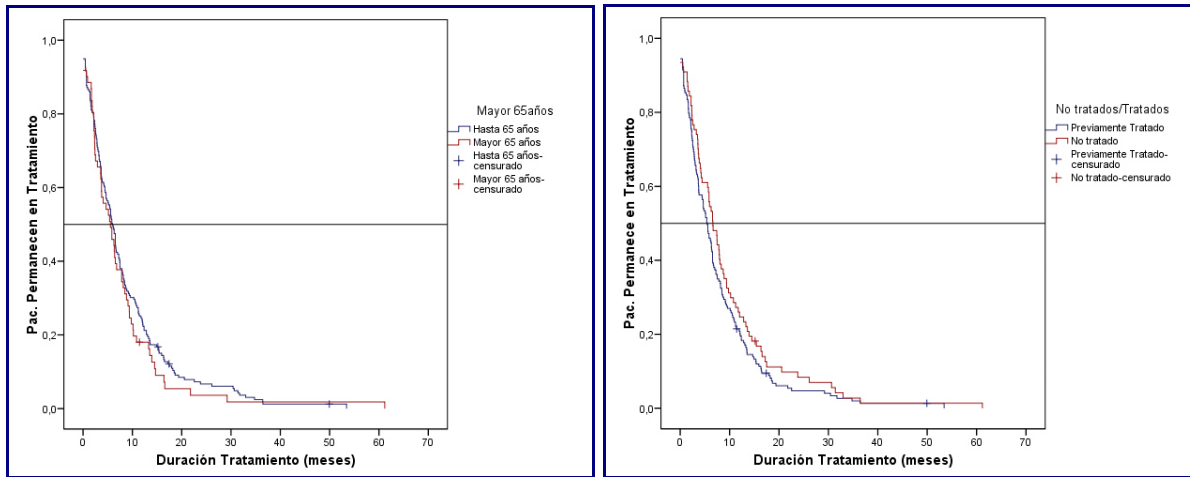
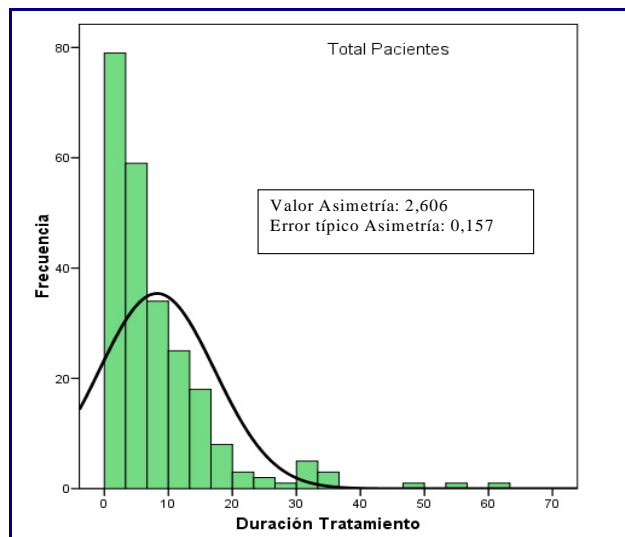


Tabla 21: Valores de asimetría para duración de tratamiento

Diagnóstico	Asimetría	Error típico Asimetría
CCRm	2,782	0,234
CMm	1,220	0,347
CPnCP	1,568	0,403
GLO	2,065	0,472
CO	3,058	0,564
Otros	1,887	0,637
Global	2,606	0,157

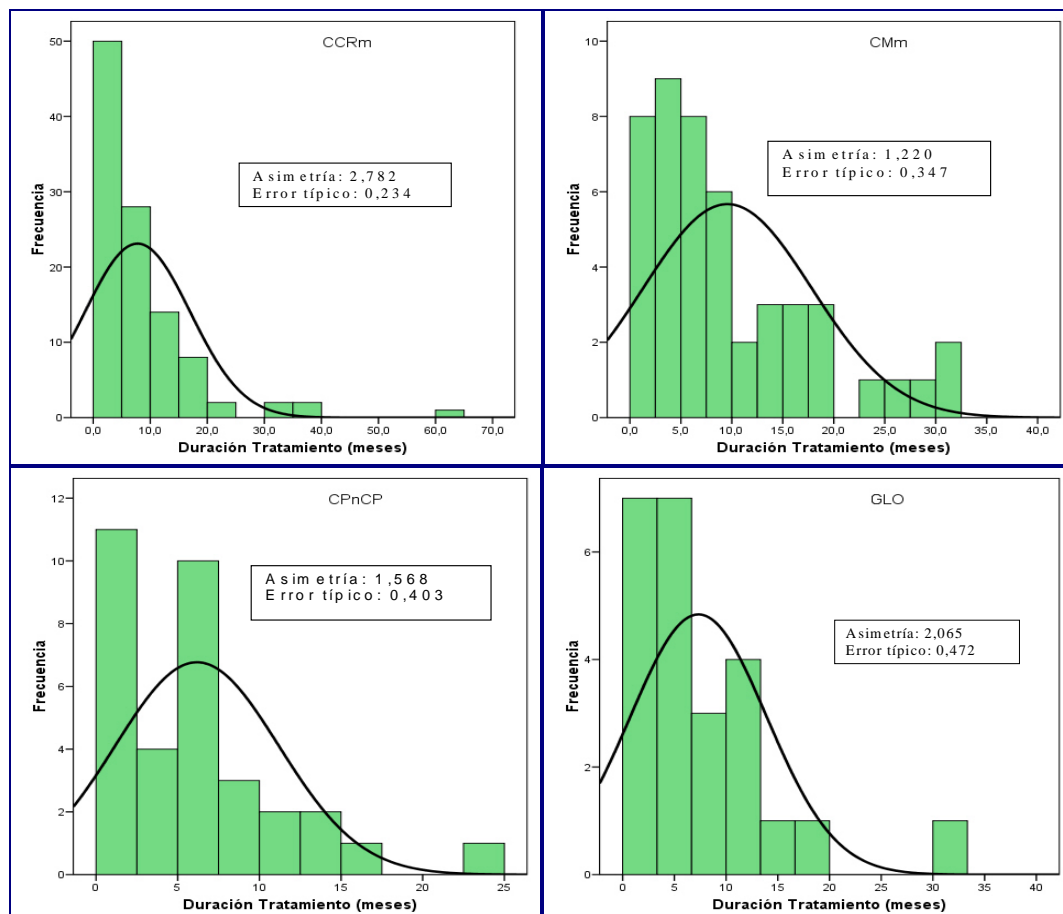
Para toda la población se obtiene un valor de asimetría >0 por lo que la mayoría de los valores de duración de tratamiento se sitúan a la izquierda de la media, teniendo una cola derecha larga como puede observarse mediante la representación de la duración del tratamiento en toda la población mediante un histograma de frecuencias [figura 31].

Figura 31: Representación Duración Tratamiento Total población con un Histograma de frecuencias



Si se tienen en cuenta los diagnósticos, los valores de asimetría y su representación gráfica muestran resultados similares [figura 32].

Figura 32: Asimetría duración tratamiento en CCRm, CMm, CPnCP, GLO

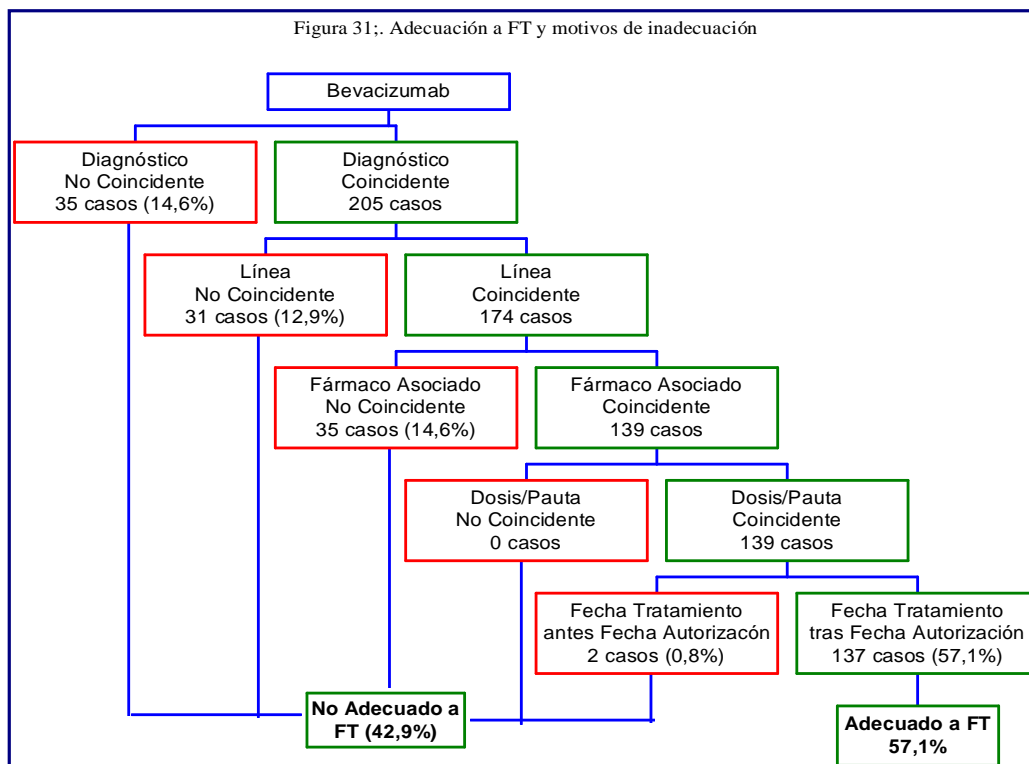


V.2. Adecuación de la utilización a la ficha técnica

V.2.a. Tasa de adecuación y motivos inadecuación

Del total de 240 episodios de tratamiento con bevacizumab 137 correspondían a prescripciones adecuadas a la ficha técnica de bevacizumab (prescripciones *on-label*) y 103 no eran adecuadas a la misma (prescripciones *off-label*). Con estos datos se obtiene un 57,1% de adecuación a la FT.

Los motivos de inadecuación fueron diagnóstico y fármaco en 35 casos (14,6%) por cada uno, línea de tratamiento en 31 (12,9%) y utilización en fecha previa a la de autorización por la EMEA en 2 ocasiones (0,8%). El desglose completo de estos datos se muestra en la figura 31.



Los diagnósticos que dieron lugar a la **no adecuación** de la prescripción a la FT se muestran en la *tabla 22*.

Tabla 22: Motivo inadecuación por diagnóstico

Diagnóstico	Nº Casos
Gliomas Malignos	24
Sarcoma de Tejidos Blandos	4
Cáncer Endometrio	2
Cáncer Gástrico, Melanoma, Mesotelioma, Páncreas y Suprarrenal	1 cada diagnóstico

La utilización en una línea de tratamiento diferente a la aprobada para un diagnóstico que si lo estaba y que por tanto motivó la no adecuación a la FT, se dio en 31 casos de los que 26 fueron 2ª línea de tratamiento en CMm y 5 en 2ª línea de CPnCP.

Los fármacos asociados a bevacizumab que dieron lugar a la inadecuación de la prescripción a la FT se reflejan en la *tabla 23*.

Tabla 23: Motivo inadecuación por fármaco asociado a bevacizumab

Fármaco	Nº Casos	Diagnóstico
No asociado a Fluoropirimidinas (monoterapia)	11	CCRm
Monoterapia con Bevacizumab	10	CMm, CO
Topotecan	6	CO
Doxorubicina Lip Pegilada (Caelyx®)	4	CO
Vinorelbina	2	CMm
Oxaliplatino	1	CO
Paclitaxel/Gemcitabina	1	CMm

V.2.b. Duración tratamiento y adecuación a FT

La media y mediana de la duración del tratamiento con bevacizumab en función a la adecuación o no a la ficha técnica no mostraron diferencias estadísticamente significativas (log-rank $p=0,898$). Los resultados de la duración del tratamiento en función de si la prescripción era adecuada o no a la FT de bevacizumab se recogen en la *tabla 24*, y la correspondiente representación gráfica en la *figura 33*.

Figura 33: Duración tratamiento y adecuación a FT.

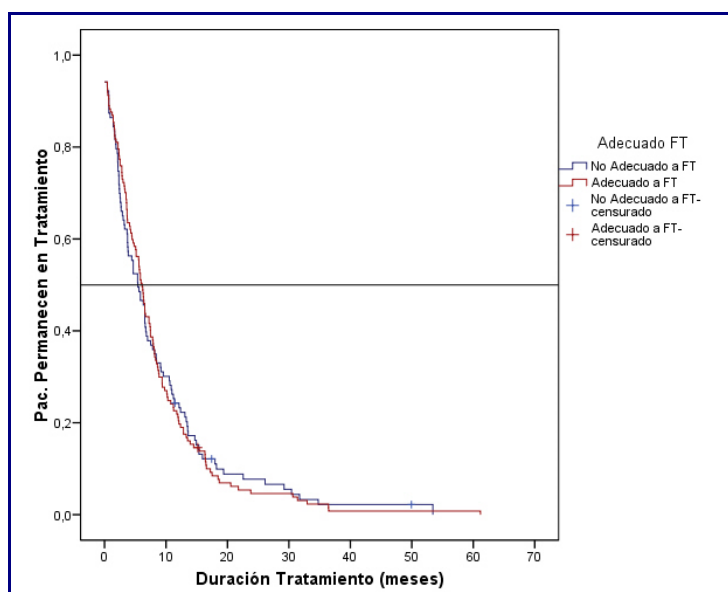


Tabla 24: Duración tratamiento (meses) por Adecuación a FT.

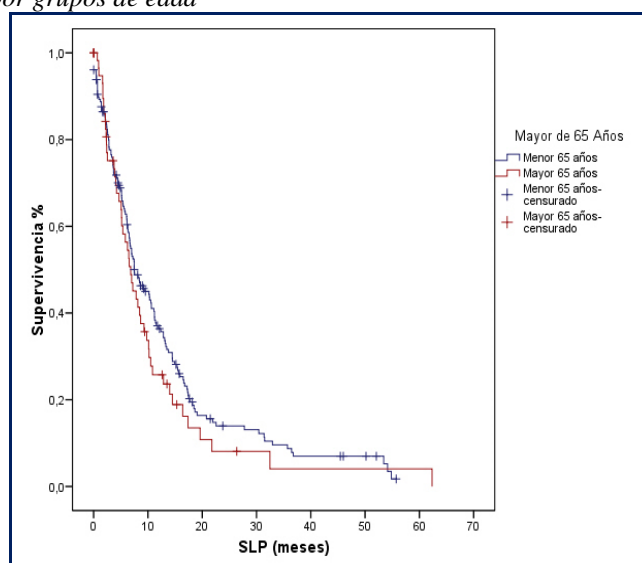
	Media (meses)	IC 95%	Mediana (meses)	IC 95%
Adecuado a FT	8,2	6,73 - 9,68	6,1	5,34 - 6,86
No Acuerdo a FT	8,62	6,62-10,61	5,43	3,94-6,92

V.3. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)

V.3.a. Supervivencia libre de progresión (SLP)

La mediana SLP para toda la población objeto del estudio fue 7,5 meses [IC95%: 6,25-8,68]. Entre los 179 casos de hasta 65 años de edad, la mediana de SLP fue 7,5 meses [IC95%: 5,61-9,39] y entre los 61 casos en mayores de 65 años la mediana fue 6,8 meses [IC95%:4,81-8,86], no siendo significativamente diferentes, log-rank $p=0,278$ [figura 34].

Figura 34: Curvas SLP por grupos de edad



La mediana de SLP para cada diagnóstico y rango de edad se recogen en la *tabla 25*.

Las curvas de SLP para los diagnósticos de CCRm, CMm, CPnCP, y GLO en función de la edad se muestran en la *figura 35* (no se representa CO por el pequeño número de casos).

La mediana de SLP para cada diagnóstico osciló entre 5,6 meses en GLO y 11,2 en el grupo de otros. Los resultados entre líneas de tratamiento distinto para cada diagnóstico son muy diferentes pues la situación clínica de los pacientes no es comparable ni por tanto los

resultados por línea. Los datos completos de mediana de SLP por diagnóstico y línea se recogen en la *tabla 26*.

Tabla 25: Valores de SLP por diagnóstico y edad

	Mediana (meses)	IC 95%	Log rank (Mantel-Cox)
CCRm	7,5	5,66 - 9,28	
Hasta 65 años (n=85)	6,7	5,23 - 8,10	0,438
Mayor 65 años (n=22)	8,5	6,11 - 10,82	
CMm	8,4	4,75 - 12,05	
Hasta 65 años (n=37)	9,3	4,86 - 13,81	0,397
Mayor 65 años (n=10)	5,1	0,52 - 9,61	
CPnCP	7,5	5,57 - 9,37	
Hasta 65 años (n=22)	8,6	0 - 22,68	0,05
Mayor 65 años (n=12)	6,5	5,38 - 7,68	
GLO	5,6	2,80 - 8,40	
Hasta 65 años (n=15)	6,6	4,13 - 8,93	0,823
Mayor 65 años (n=9)	4,2	2,93 - 5,47	
CO	7,0	1,28 - 12,72	
Hasta 65 años (n=12)	7,0	0 - 17,05	0,315
Mayor 65 años (n=4)	5,4	5,05 - 5,69	
Otros	11,2	2,34 - 20,06	
Hasta 65 años (n=8)	11,2	3,48 - 18,92	0,491
Mayor 65 años (n=4)	2,4	2,25 - 2,55	

Figura 34: Curvas de SLP por edad y diagnóstico

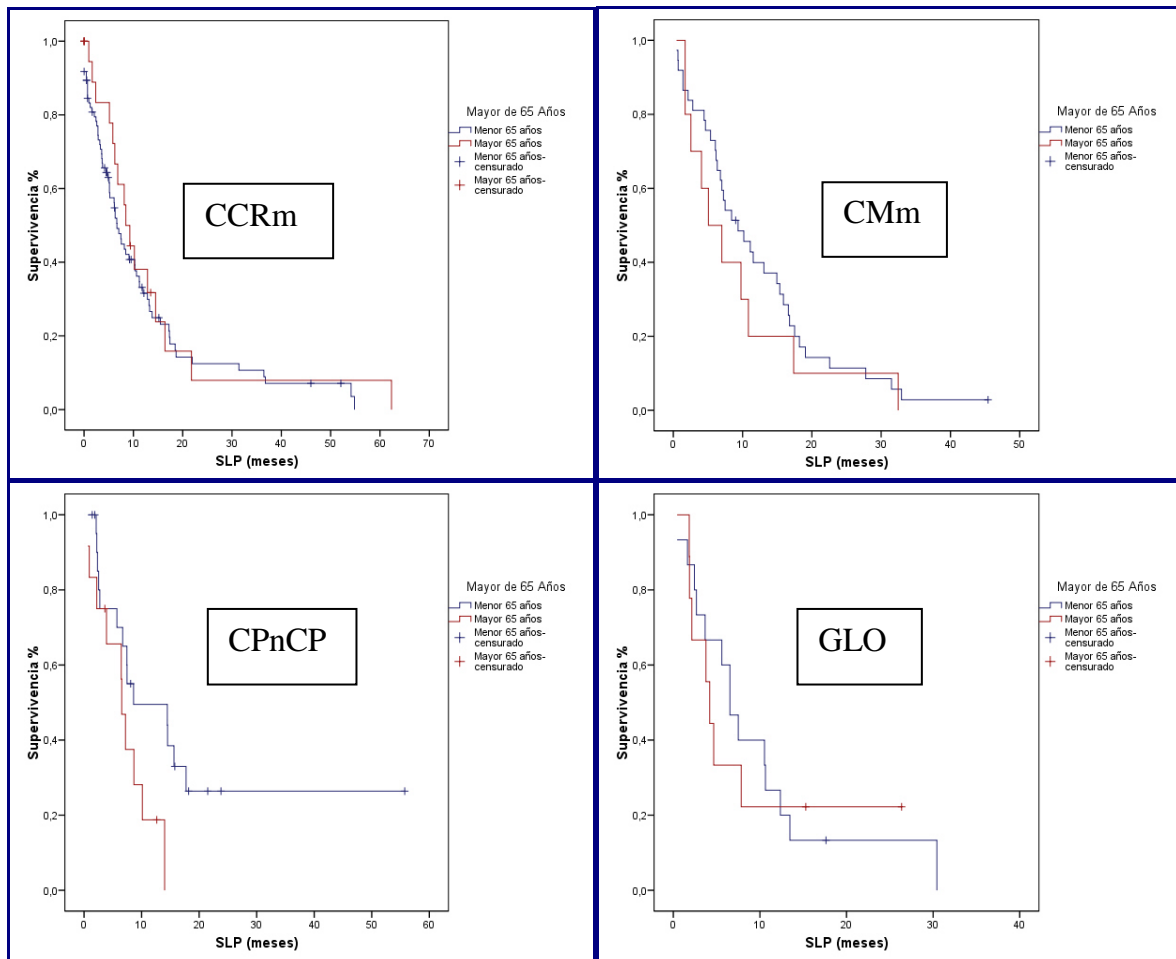


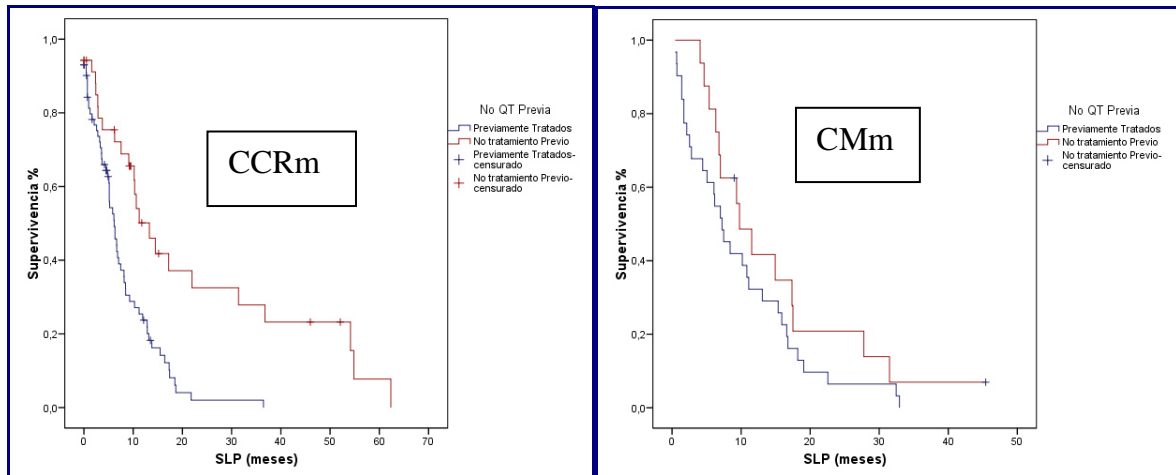
Tabla 26: SLP por diagnóstico y línea

	Mediana (meses)	IC 95%
CCRm	7,5	5,66-9,28
No Tratamiento Previo (n=35)	13,3	8,46-18,14
Previamente Tratados (n=72)	6,1	4,57-7,70
CMm	8,4	4,75-12,05
No Tratamiento Previo (n=16)	9,8	5,80-13,74
Previamente Tratados (n=31)	7,2	4,69-9,78
CPnCP	7,5	5,57-9,37
No Tratamiento Previo (n=29)	7,4	6,00-8,87
Previamente Tratados (n=5)	8,6	3,84-13,36
GLO (\$)	5,6	2,80-8,40
Previamente Tratados (n=24)	5,6	2,80-8,40
CO (\$)	7,0	1,28-12,72
Previamente Tratados (n=16)	7,0	1,28-12,72
Otros (\$)	11,2	2,34-20,06
Previamente Tratados (n=12)	11,2	2,34-20,06

(§) Todos los pacientes de estas patologías habían sido previamente tratados con otras QT antes del tratamiento con bevacizumab

Las curvas para SLP por línea en CCRm y CMm, se muestran en la *figura 36* (no se representan las curvas de CO y GLO pues en todos los casos se utilizó en pacientes previamente tratados y en CPnCP el número de pacientes tratados en segunda línea era muy pequeño).

Figura 36: Curvas SLP por línea y diagnóstico



V.3.b. Supervivencia global (SG)

En los pacientes con más de un episodio de tratamiento con bevacizumab sólo se ha tenido en cuenta el primer episodio tratamiento en el análisis de SG.

La mediana de SGD para toda la población en base a la fecha de diagnóstico de la enfermedad avanzada fue 30,1 meses (IC95%:25,51-34,62 meses). Las medianas de SGD para la enfermedad avanzada en pacientes hasta 65 años fue 30,1 meses (IC95%: 25,36-34,77) y para paciente mayores de 65 años 32,0 meses (IC95%: 12,78-51,22), log-rank p=0,912.

Entre los pacientes no tratados previamente de su enfermedad avanzada la mediana de SGD fue 17,4 meses [IC95%: 12,78-22,02]. Para los pacientes previamente tratados la mediana de SGD fue 35,2 meses [IC95%: 30,43-39,90], log-rank p<0,0001.

Los datos de SGD por diagnóstico, grupos de edad y línea de tratamiento se muestran en la *tabla 27*.

Tabla 27: Valores SGD enfermedad avanzada por diagnóstico, grupos de edad y línea.

		Mediana SGD (meses)	IC95%	p log rank (Mantel Cox)
CCRm		30,1	23,48 - 36,66	
	Hasta 65 Años	28,6	22,34 - 34,79	0,782
	Mayores 65 Años	32,0	,00 - 64,05	
	No tratados previamente	26,6	9,32 - 43,82	0,634
	Previamente tratados	31,6	25,04 - 38,16	
CMm		38,4	18,07 - 58,67	
	Hasta 65 Años	46,5	23,40 - 69,53	0,644
	Mayores 65 Años	38,4	,00 - 99,92	
	No tratados previamente	19,7	16,04 - 23,36	0,002
	Previamente tratados	61,2	39,07 - 83,33	
CPnCP		16,5	10,68 - 22,39	
	Hasta 65 Años	18,0	13,21 - 22,78	0,362
	Mayores 65 Años	10,7	6,92 - 14,48	
	No tratados previamente	12,8	8,84 - 16,76	0,116
	Previamente tratados	47,0	19,70 - 74,36	
GLO (\$)		21,2	10,39 - 32,08	
	Hasta 65 Años	21,2	9,83 - 32,64	0,627
	Mayores 65 Años	29,1	,00 - 66,92	
CO (\$)		48,7	40,86 - 56,54	
	Hasta 65 Años	47,4	28,82 - 66,05	0,036
	Mayores 65 Años	97,3	21,29 - 174,18	
Otros (\$)		33,7	14,63 - 52,77	
	Hasta 65 Años	33,7	,00 - 91,51	0,742
	Mayores 65 Años	26,4	3,30 - 49,50	
(\$) Todos los pacientes de este grupo habían recibido tratamiento previo para su enfermedad avanzada				

En un análisis multivariante mediante regresión de Cox para SGD de la enfermedad avanzada en base a la duración de tratamiento (meses), edad (años), número de localizaciones metastásicas y si el paciente había sido tratado o no previamente al tratamiento con bevacizumab, estratificado por diagnóstico, se observó que la SGD estaba influenciada positivamente por la duración del tratamiento aunque la hazard ratio esté próxima a la unidad

(hr=0,950 [IC95%:0,93-0,97] p<0,0001) y el su uso en primera línea de tratamiento (hr=0,493 [IC95%: 0,339-0,717] p<0,0001).

Las medianas de SG en base al tratamiento con bevacizumab por línea de tratamiento para cada diagnóstico se muestran en la *tabla 28*.

Tabla 28: Valores SG por diagnóstico, grupos de edad y línea.

		Mediana SG (meses)	IC95%
CCRm			
	No tratados previamente	26,6	9,32 – 43,82
	Previamente tratados	9,0	7,36 - 10,70
CMm			
	No tratados previamente	19,7	16,04 – 23,36
	Previamente tratados	14,0	10,88 - 17,19
CPnCP			
	No tratados previamente	12,8	8,84 – 16,76
	Previamente tratados	13,1	,00 - 27,08
GLO (\$)			
	Previamente tratados	9,3	5,94 - 12,67
CO (\$)			
	Previamente tratados	11,5	6,04 - 17,02
Otros			
	Previamente tratados	19,7	3,99 - 35,34
(\$) No hubo pacientes tratados en primera línea con bevacizumab			

V.4. Tasa de respuestas y beneficio clínico

En la determinación de la tasa de respuestas objetivas por pruebas de imagen hubo 35 episodios no documentados por lo que los datos se refieren a 205 casos válidos. La tasa de respuestas objetivas por prueba de imagen global fue 48,3% (42,4% respuesta parcial y 5,9% respuesta total). El beneficio clínico alcanzó el 81,7%.

Por diagnóstico la tasa de respuestas objetivas varió entre 33,4% en cáncer de ovario y el 65,6% en cáncer de pulmón no de células pequeñas. Los datos para todos los diagnósticos y línea se muestran en *tabla 29*.

Tabla 29: Tasa de Respuestas y Beneficio Clínico

	No respuesta	RO (RT+RP)	Beneficio Clínico
CCRm	37,9%	36,8%	62,1%
No tratados	20%	56,7%	80%
Previamente tratados	47,4%	26,3%	52,6%
CMm	19,5%	61,0%	80,5%
No tratados	18,8	62,5%	81,2%
Previamente tratados	20%	60%	80%
CPnCP	21,9%	65,6%	78,1%
No tratados	20,8%	66,7%	79,2%
Previamente tratados	25%	62,5%	75%
GLO	20,0%	50,0%	80%
CO	40,0%	33,4%	60,1%
Otros	-	60%	100%
Global	28,3%	48,3%	71,7%

Los valores promedio de marcadores tumorales por diagnóstico antes y durante el tratamiento con bevacizumab se muestran en la *tabla 30*.

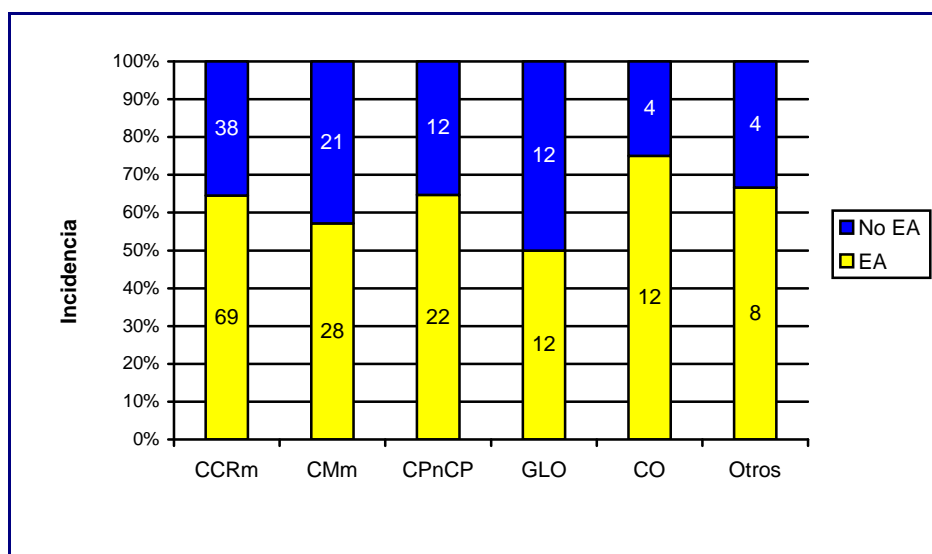
Tabla 30: Valores Marcadores tumorales antes y durante tratamiento

Diagnóstico	Marcador	Antes tratamiento	Durante tratamiento	Disminución
CCRm	CA-19.9 (U/mL)	551,5	398,2	153,3
	CEA (ng/mL)	147,8	117,6	30,2
CMm	CA-15.3 (U/mL)	551,5	207,1	344,4
	CEA (ng/mL)	16,7	12,1	4,6
CPnCP	CA-125 (U/mL)	198,3	63,8	134,5
	CEA (ng/mL)	301,9	260,2	41,7
CO	CA-15.3 (U/mL)	127,5	94,8	32,7
	CA-125 (U/mL)	1046,9	789,6	257,3
	CEA (ng/mL)	1,8	0,8	1,0

V.5. Incidencia y severidad de los efectos adversos asociados al tratamiento

En 150 pacientes (66,3%) se describió algún evento adverso relacionado con el tratamiento. Por diagnóstico la incidencia de eventos adversos osciló entre el 50% de los pacientes con gliomas malignos, 57% de cáncer de mama, 64,5% colorrectal, 64,7% pulmón no células pequeñas y 75% de cáncer de ovario, *figura 37*.

Figura 37: Incidencia (%) y Número (dato) de pacientes con (EA) y sin (No EA) efectos adversos por diagnóstico



Los tipos de efectos adversos y su incidencia con independencia de su grado de gravedad se recogen en la *tabla 31*.

Entre los efectos adversos de mayor incidencia (proteinuria, hemorragia), la gravedad de los mismos fue leve y no requirió de suspensión de tratamiento. Así la proteinuria estuvo presente en la mayoría de los casos como traza o (+) en la prueba reactiva utilizada. En el caso de las hemorragias la mayoría de las ocasiones consistió en pequeños sangrados nasales o de encías.

La incidencia y los eventos adversos que originaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab se muestran en la *tabla 32*.

Tabla 31: Presentación e Incidencia de Efectos Adversos

Efecto Adverso	Nº Pacientes	Incidencia
EA Gastrointestinales		
Nauseas / Vómitos	17	7,5%
Diarrea	16	7,1%
Estomatitis / Mucositis	9	4,0%
Estreñimiento	7	3,1%
Perforación Gastrointestinal	5	2,2%
Dolor Abdominal	12	5,3%
Otros trastornos Gastrointestinales	4	1,8%
Astenia / Fatiga	25	11,1%
EA coagulación		
Hemorragia	56	24,8%
Trombocitopenia	7	3,1%
Trombosis o tromboembolismo	12	5,3%
Otras Alteraciones hematopoyéticas	2	0,9%
EA Hematopoyesis		
Anemia	7	3,1%
Neutropenia / Neutropenia Febril	10	4,4%
Infección		
Infección y Fiebre	23	10,2%
Trastornos Cardiovasculares		
Hipertensión	12	5,3%
Accidente Isquémico Cardiovascular	2	0,9%
Otra Alteración Cardiovascular	8	3,5%
Isquemia Cerebrovascular	1	0,4%
Trastornos Renales, electrolitos y metabolismo		
Proteinuria	46	20,4%
Trastornos Electrolitos y Metabolismo	5	2,2%
Otra alteración renal	3	1,3%
Alteraciones dérmicas, alérgicas y cicatrización		
Problemas Cicatrización	9	4,0%
Reacción infusional	5	2,2%
Reacción dérmica	3	1,3%
Abandonos voluntarios del tratamiento	1	0,4%
Muerte	1	0,4%
Otros (problemas oculares, artralgia, neuropatía sensorial, disnea, ascitis, malestar general y tos)	16	7,1%

Tabla 32: Causas suspensión del tratamiento por eventos adversos

Efecto Adverso	Nº	Incidencia
Hemorragia	4	1,77%
Hipertensión	4	1,77%
Proteinuria	4	1,77%
Trombosis o Embolismo	3	1,33%
Perforación gastrointestinal	3	1,33%
Reacción Infusional	3	1,33%
Trombocitopenia severa	2	0,88%
Accidente Isquémico Cardiovascular	2	0,88%
Otra alteración cardiovascular	2	0,88%
Abandono Voluntario del Tratamiento	1	0,44
Isquemia Cerebrovascular	1	0,44
Total	29	12,8%

Hubo un caso de muerte en las primeras 24 horas, tras la administración de una dosis de bevacizumab, de un paciente que previamente había recibido 7 dosis de bevacizumab para un cáncer colorrectal, el paciente ingresó por vómitos biliosos, ictericia y dolor abdominal y no pudo determinarse la causa final de la misma.

Un total de 55 (24,3%) pacientes requirieron de algún ingreso hospitalario durante el tratamiento con bevacizumab, oscilando entre 1 y 5 ingresos. Los pacientes que tuvieron ingresos hospitalarios permanecieron una media de 12,9 días [$\sigma=13,58$ rango: 1-62] hospitalizados.

Por diagnóstico la duración media de todos los ingresos hospitalarios osciló entre 3,8 días en CO y 18,0 días en CCRm. Para el resto de diagnósticos fue 6,8 días en GLO, en CMm 9,3 días, en CPnCP 11,2 días y en otros diagnósticos 13,6 días.

Entre los pacientes que presentaron algún efecto adverso, 46 requirieron de ingreso hospitalario. Se establece una relación significativamente estadística entre la aparición de efectos adversos y el ingreso hospitalario, Chi-Cuadrado=9,246 [p=0,002].

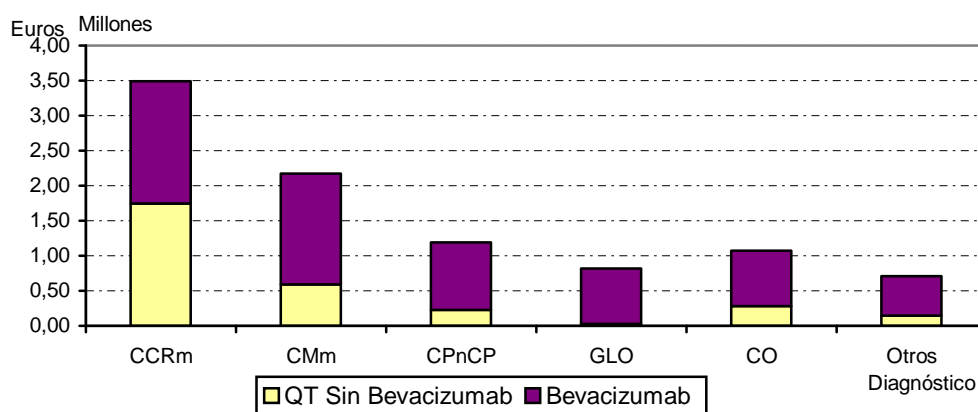
En cuanto a la duración de los ingresos hospitalarios, la media de días de ingreso hospitalario entre los pacientes que no presentaron efectos adversos fue menor a la de los que sí los presentaron: 6,89 días [$\sigma=8,023$] y 14,04 días [$\sigma=14,188$] respectivamente; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, p=0,15.

V.6. Impacto económico de bevacizumab en el tratamiento

V.6.a. Costes directos del fármaco

El coste total de la quimioterapia intravenosa administrada a los pacientes incluidos en el estudio hasta la fecha de cierre del mismo fue 9.552.404,75 €, suponiendo bevacizumab 6.436.790,01 € de este coste. Así pues la adición de bevacizumab a la quimioterapia IV ha supuesto un incremento del 206,6 % sobre la quimioterapia utilizada. Este incremento es muy diferente dependiendo del diagnóstico, oscilando entre 100,5% para CCRm y 2.807,2% para GLO. Estos datos se recogen en la *figura 38* y la *tabla 33*. Hay que tener en consideración que los costes de QT convencional son muy diferentes entre diagnósticos.

Figura 38: Costes total QT, bevacizumab y QT sin bevacizumab por diagnóstico



Los costes incrementales por tratamiento, debidos a bevacizumab, varían desde 16.365,70 € en CCRm a 49.182,34 € en CO con un incremento medio por tratamiento de 26.819,95 €

Tabla 33: Costes total QT, QT sin bevacizumab, solo bevacizumab e incremento por diagnóstico

Diagnóstico	Coste QT sin Bevacizumab	Coste Total QT Intravenosa	Coste solo Bevacizumab	Δ	Nº Ttos	Coste Δ Medio por Tratamiento
CCRm	1.741.959,95 €	3.493.089,70 €	1.751.129,75 €	100,5%	107	16.365,70 €
No tratados	311.963,68 €	920.299,15 €	608.335,47 €	195,0%	35	17.381,01 €
Previamente tratados	1.429.996,27 €	2.572.790,55 €	1.142.794,28 €	79,9%	72	15.872,14 €
CMm	588.285,84 €	2.168.409,96 €	1.580.124,12 €	268,6%	47	33.619,66 €
No tratados	120.137,11 €	606.119,17 €	485.982,06 €	404,5%	16	30.373,88 €
Previamente tratados	468.148,73 €	1.562.290,79 €	1.094.142,06 €	233,7%	31	35.294,91 €
CPnCP	227.901,90 €	1.193.615,18 €	965.713,28 €	423,7%	34	28.403,33 €
No tratados	110.685,03 €	819.830,48 €	709.145,45 €	640,7%	29	24.453,29 €
Previamente tratados	117.216,87 €	373.784,70 €	256.567,83 €	218,8%	5	51.313,57 €
GLO	28.001,38 €	814.043,42 €	786.042,04 €	2807,2%	24	32.751,75 €
CO	386.054,99 €	1.172.972,49 €	786.917,50 €	203,8%	16	49.182,34 €
Otros	143.410,68 €	710.274,00 €	566.863,32 €	395,3%	12	47.238,61 €
Total	3.115.614,74 €	9.552.404,75 €	6.436.790,01 €	206,6%	240	26.819,95 €

Si tenemos en cuenta la adecuación a la FT de bevacizumab, los costes totales de los tratamientos que se adecuaban a la misma ascendieron a 4.694.070,43€ (49,1%) prácticamente igual al de los tratamientos que no se adecuaban a la FT que fue 4.858.334,32€ (50,9%).

Si se tiene en cuenta sólo el coste de bevacizumab en los tratamientos, el importe en los que se adecuaban a la FT ascendió a 2.850.370,42€(44,3%). En este caso fue muy inferior

al coste de bevacizumab en los tratamientos que no se adecuaban a la FT que fue 3.586.419,60€(55,7%).

V.6.b. Coste Ingresos hospitalarios

El coste directo medio por estancia hospitalaria en el servicio de oncología entre los años 2006 y 2013 ascendió a 278,64 €, este dato ha sido facilitado por el servicio contabilidad analítica (COANH) del Complejo Hospitalario de Jaén.

El coste de los ingresos hospitalarios totales y por diagnóstico ocasionados por los pacientes incluidos en el estudio en función al número de estancias ocupadas se muestra en la *tabla 34*.

Tabla 34: Coste ingresos hospitalarios por diagnóstico

	Nº Estancias	Coste (€)	Coste hospitalario (€) / tratamiento
CCRm	379	105.604,56	1.871,71
CMm	102	28.421,28	2.246,91
CPnCP	90	25.077,6	737,58
GLO	27	7.523,28	313,47
CO	15	4.179,6	261,22
Otros	95	26.470,8	2.205,9
Total	708	197.277,12	821,99

Entre los pacientes que no presentaron efectos adversos debidos a bevacizumab se produjeron un total de 62 días de ingreso hospitalario lo que representa un coste de 17.275,68€ Para los pacientes que si presentaron efectos adversos hubo un total de 646 días de ingresos hospitalarios con un coste de 180.001,44€

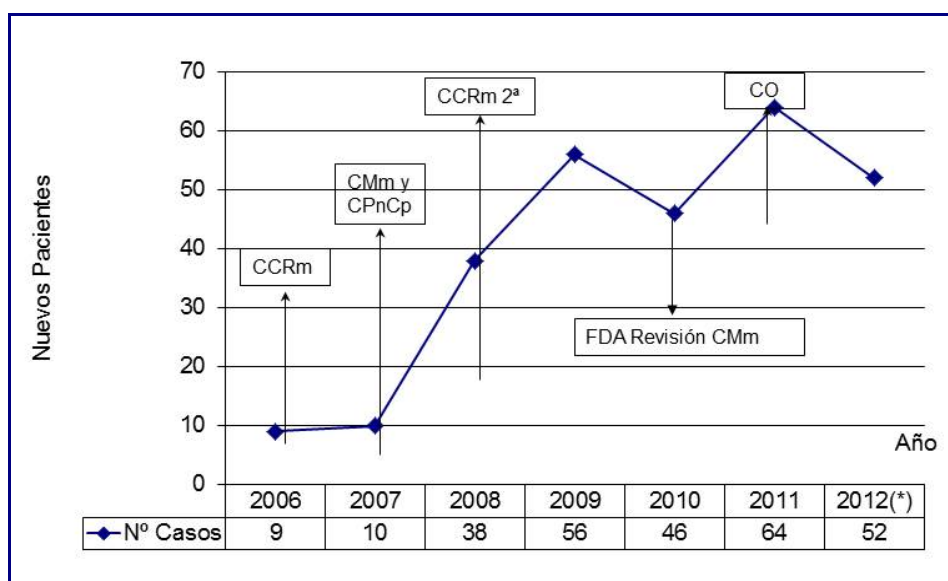
VI. DISCUSIÓN

En el desarrollo de la discusión se han agrupado los objetivos de la tesis en tres áreas temáticas: perfil de utilización del fármaco, evaluación de resultados en salud y estudio farmacoeconómico

VI.1. Perfil de utilización del fármaco.

En nuestra población se ha ido produciendo un incremento gradual en la utilización de bevacizumab que ha estado relacionado con el aumento de las indicaciones aprobadas de bevacizumab [figura 39].

Figura 39: Incidencia de nuevos casos y fecha aprobación indicaciones



Puede observarse como la incidencia de nuevos tratamientos aumenta en el año 2008-2009 (38 y 56 nuevos pacientes respectivamente) tras la aprobación de la indicación en CMm y CPnCP en 2007 y en segunda línea de CCRm durante 2008. Durante 2010 se produce un descenso en la incidencia de tratamientos (46 nuevos casos), motivado por las dudas que suscitó la utilización de bevacizumab en CMm tras la revisión efectuada por FDA que llevó a la anulación de esa indicación (139). Durante 2011 se produce un incremento en el número de

casos (64 nuevos casos) motivado por la no retirada de indicación en CMm por la EMEA (140) y la aprobación de indicación en CO.

La frecuencia de utilización mayor es en CCRm 43,9%, que fue la primera indicación aprobada para bevacizumab en la práctica clínica, seguido de CMm 19,3% y por delante de CPnCP 13,9%. La frecuencia de utilización en CMm es claramente superior a la de CPnCP aunque la fecha de autorización para ambas patologías es muy próxima (sólo 5 meses de diferencia). Este hecho puede relacionarse con la mayor incidencia de casos de CMm y probablemente, también deberse a un peor estado general y pronóstico al diagnóstico para el paciente de CPnCP que contraindique la utilización de un triplete con bevacizumab como terapia (141). Hay que destacar que la siguiente patología en número de casos sea GLO con un 9,8% de los casos, ya que esta indicación no se encuentra aprobada por la EMEA, en todos los casos se utilizó en pacientes en recaída y los pacientes habían tenido tratamiento previo con temozolomida y radioterapia. CO es la última indicación aprobada hasta la fecha y por tanto es la quinta patología en número de casos 6,6% del total. La utilización en esta patología tal y como se detectó no se ajustaba a las condiciones de utilización aprobadas en la FT.

Es anecdótico el único caso de cáncer renal en todo el periodo estudiado a pesar de estar aprobada esta indicación, esto se debería a la aprobación de nuevos fármacos de administración oral frente a dianas moleculares específicas en cáncer renal, sunitinib, sorafenib, pazopanib, everolimus que han desplazado a bevacizumab.

Dada la alta proporción (25,9%) de pacientes de CMm y CO el número de mujeres en tratamiento con bevacizumab es mayor que el hombres (59,3% vs 40,7%). En un 74,6% de los casos los pacientes eran menores de 65 años. Las edades de los pacientes obtenidas en este estudio son similares a las obtenidas en los ensayos pivotaes para cada diagnóstico [tabla 35]. Este hecho va a hacer que los resultados de efectividad no van a verse influenciados por

la variable edad durante la comparación con los resultados de los EECC realizados con bevacizumab.

Tabla 35: Edad pacientes comparada con EECC pivotaes

Diagnóstico	Edad Media MAR-BEV-2013-01	Edad Media (EECC)
CCRm	57,1	59,5 (AVF2107)
CMm	55,8	56 (E2100)
CPnCP	58,9	58 (AVAIL)
GLO	60,3	55 (BRAIN)
CO	51,6	61 (AURELIA)

Una gran mayoría de pacientes presentaban múltiples localizaciones metastásicas 112 pacientes (49,6 %), además en 23 casos (10,1%) presentaban metástasis cerebrales en tumores distintos a gliomas (10,6%). Existe un alto porcentaje de utilización de bevacizumab en pacientes previamente tratados de su enfermedad metastásica, la mayoría había recibido 2 ó más líneas previas de tratamiento quimioterápico, esto ocurre para todos los diagnósticos con porcentajes superiores al 60% de los casos en CCRm y CMm, llegando al 100% de los casos en GLO y CO. En CPnCP la utilización principal es en primera línea.

Tanto el hecho de la múltiple presencia de localizaciones metastásicas como el número de líneas previas de tratamiento antes de bevacizumab nos pueden hacer esperar a priori un pobre pronóstico de los pacientes, todo ello sin conocer otros factores pronósticos referidos al tumor o al propio paciente.

Las dosis (mg) de bevacizumab administradas por infusión y número de mezclas infundidas por caso presentan una gran variabilidad pues recogen datos correspondientes a todas las indicaciones en las que se usó bevacizumab, estando influenciada por el diagnóstico, línea y periodicidad de los esquemas de tratamiento. En primera línea de CCRm, las dosis utilizadas se corresponden con una dosis semanal de 2,5 mg/kg y en el resto de patologías a una dosis semanal de 5 mg/kg de bevacizumab. Teniendo en cuenta, además, la periodicidad

de los ciclos, las dosis totales puedan variar desde 5 mg/kg en pautas bisemanales (CCRm) y los 15 mg/kg trisemanal (CPnCP, CO). En base a estas dosis/pautas se justifican las dosis administradas más bajas en CCRm (media=426 mg) lo que da lugar a que los miligramos totales de bevacizumab utilizados en CCRm (total acumulado=550.061 mg) sean globalmente similares a los usados en CMm (total acumulado 496.253 mg; dosis media por infusión 766,1 mg), todo ello a pesar de que el número de pacientes tratados de CCRm (107 casos) es muy superior al de CMm (47 casos). Las dosis medias por infusión mayores se administraron en CPnCP (949,6 mg) dado que la mayoría de pacientes son hombres y la dosis de bevacizumab empleada es 15 mg/Kg trisemanal. Para CMm, GLO y CO las dosis medias por toma fueron similares lo que nos indicaría que la dosis más usual en estas patologías es la de 10 mg/kg cada 2 semanas (peso paciente tipo 70 kg). Cabe destacar que las dosis de bevacizumab se han ido ajustando en todo momento a la periodicidad del esquema y la tolerabilidad de los pacientes a dosis más altas de bevacizumab.

El *número medio de mezclas* administradas fue 13,3 (mínimo 9,1 mezclas en CPnCP y máximo 23,1 en el grupo otros). Este dato, al igual que el de dosis media de bevacizumab por toma, está relacionado con la periodicidad entre ciclos y a la duración del tratamiento.

La adecuación a la ficha técnica en las prescripciones de bevacizumab alcanzó el 57,1%. Esto representa un porcentaje de inadecuación de bevacizumab a la FT o de uso *off-label* del 42,9%. Es preciso indicar que el porcentaje de uso *off-label* de un fármaco está muy influenciado por la fecha en el que se realiza el estudio, el método empleado para determinar la adecuación o no a la FT y los parámetros que se tienen en cuenta para ello.

En un trabajo realizado en los hospitales de Estrasburgo durante el año 2002 se alcanzó un 6,7% de prescripciones *off-label* sobre un total de 6.168 prescripciones (142). Las patologías más frecuentes que fueron objeto de una prescripción *off-label* fueron cáncer de

próstata (25,5%), de mama (18,3%) y de vejiga urinaria (15,4%). Los fármacos con un mayor porcentaje de inadecuación a la FT fueron docetaxel (29%), oxaliplatino (23,6%) y fludarabina (8,4%). Este trabajo solo incluía fármacos citostáticos no anticuerpos monoclonales y solo tenía en cuenta la indicación diagnóstica de la prescripción por lo que estas frecuencias resultan claramente más bajas que en nuestro estudio.

Con el algoritmo utilizado en esta tesis se ha publicado un trabajo realizado en el Complejo Hospitalario de Jaén que se halló un 70,3% de prescripciones *off-label* para cetuximab en CCRm (136), si bien es cierto que las condiciones de uso aprobadas en la FT de este fármaco han cambiado sustancialmente desde la fecha de publicación del mismo.

Para bevacizumab, en un estudio efectuado en la región de Normandía sobre 420 solicitudes de prescripciones de uso *off-label* durante el año 2012 al observatorio de calidad de la institución (OMÉDIT), 318 estaban relacionadas con terapia anticancerosa de las que el 7% correspondían a bevacizumab (143). En un trabajo similar efectuado en hospitales del área Paris, también con el sistema de auditoria OMÉDIT reportó 1499 situaciones de uso *off-label* correspondientes a 3267 pacientes. El 53% de los pacientes estaban relacionados con situación *off-label* de fármacos anticancerosos de los que un 34% de los pacientes tuvieron una prescripción *off-label* de bevacizumab (144).

Un estudio prospectivo en Suiza (145) durante 2012 uso como criterios de utilización para determinar la adecuación a la FT los mismos que esta tesis, para bevacizumab reporta un 29,6% de uso *off-label* no avalado por recomendaciones de ESMO.

En un trabajo realizado en Estados Unidos durante 2010 sobre la base de diez fármacos anticancerosos entre los que se encontraba bevacizumab (146), alcanzaron un global de 70% de utilización de acuerdo a la FT (uso *on-label*). En este trabajo para determinar si el uso era de acuerdo o no a la FT usaba como criterios el diagnóstico, estadio y línea de

tratamiento. Para bevacizumab, el porcentaje de uso adecuado a la FT fue 48%, un resultado inferior al 57,1% de nuestro estudio; a pesar que los criterios de uso correcto eran menos estrictos que en nuestro estudio. Además calculan que, las ventas para los usos *off-label* de bevacizumab representaron un 62,6% sobre un total de 3.100 millones de dólares de las ventas de bevacizumab en Estados Unidos.

Por otra parte en una revisión sistemática que incluyó quince estudios reportó una frecuencia de prescripción *off-label*, para bevacizumab en patología anticancerosa entre el 54% y 62,2% de los pacientes (147). Las frecuencias de uso *off-label* recogidas en esta revisión sistemática fueron muy superiores a la obtenida en esta tesis.

El porcentaje de prescripciones *off-label* hubiese sido diferente si la indicación en glioblastoma hubiese estado aprobada por EMEA como lo estaba por FDA. Sin embargo el porcentaje de inadecuación hubiese variado en pequeña medida pues la mayoría de los casos de GLO habrían tenido prescripción *off-label* por estar bevacizumab asociado a irinotecan, FDA solo contempla el uso en monoterapia. Hay que reseñar, el elevado porcentaje de prescripciones *off-label* obtenido en nuestro estudio en el que el fármaco administrado junto a bevacizumab fue la causa de inadecuación a la FT (34% de las causas de no adecuación).

Cabe destacar que con los datos obtenidos en esta tesis, la media y mediana de la variable duración de los tratamientos para prescripciones *on-label* y *off-label* son similares ($p=0,898$) con la repercusión que puede suponer en cuanto a igualdad de costes de los tratamientos en ambas categorías.

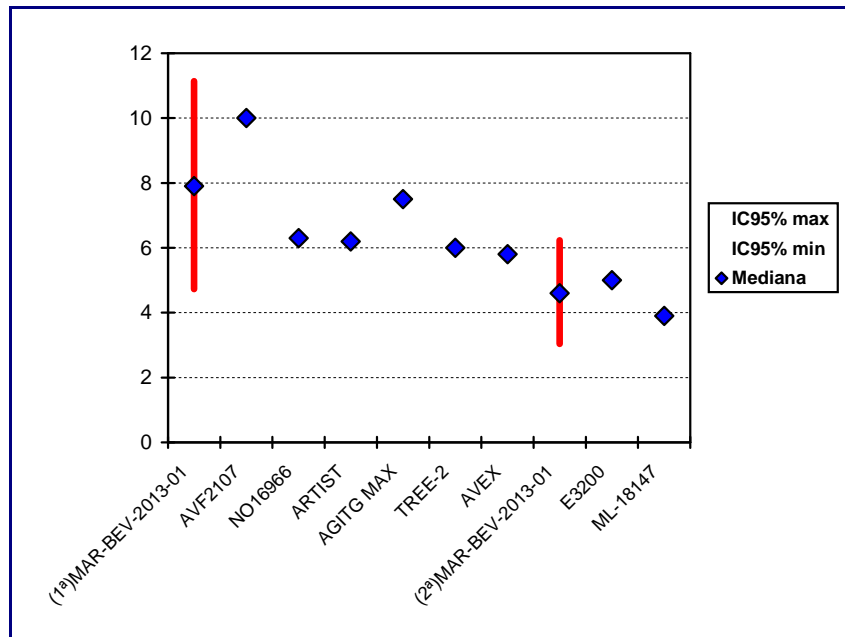
La media de la duración de los tratamientos con bevacizumab fue 8,4 meses [IC95%: 7,19-9,61] y el valor de la mediana 5,8 meses [IC95%: 5,07-6,60]. La duración del tratamiento no mostró diferencia estadísticamente significativa en función de si el paciente había sido tratado o no, de la edad del paciente y del diagnóstico. Es importante resaltar que el

valor de la media es claramente superior a mediana y que el valor del estadístico asimetría es en todos los casos >1 . Estos resultados son indicativos de una distribución asimétrica positiva por lo que existe acúmulo de casos a la izquierda de la media y una cola de casos a su derecha [figura 31]. La interpretación clínica de estos datos se puede hacer sobre la base de la existencia de un grupo de pacientes que obtienen un mayor beneficio y por tanto su tratamiento es más prolongado, manteniéndose el mismo mientras exista beneficio clínico y no aparezcan efectos adversos indeseables.

En CCRm la media de duración de los tratamientos fue 7,9 meses [IC95%: 6,06-9,68] y la mediana 5,6 meses [IC95%: 4,00-7,2]. Teniendo en cuenta si los pacientes no habían sido tratados previamente de su enfermedad, los valores fueron 11,6 meses [IC95%: 7,08-16,12] para media y 7,9 meses [IC95%: 4,73-11,14] para mediana. En el ensayo de AVF2107 la mediana de la duración de tratamiento fue 10 meses (69), valor que está más próximo al de la media de esta tesis, pero que se encuentra en el intervalo de confianza de la mediana. Para los pacientes previamente tratados la media fue 6,1 meses [IC95%: 4,65-7,62] y la mediana 4,6 meses [IC95%: 3,04-6,23]), valores similares a la mediana de duración de tratamiento en el ensayo E3200 (76) que fue 5 meses y ligeramente superiores a la duración del tratamiento en segunda línea del ensayo ML-18147 (77) que fue 3,9 meses [IC95%: 1,8-6,9], respectivamente. En la figura 40 se representa los datos de mediana de la duración del tratamiento en CCRm en primera y segunda línea obtenidos en esta tesis así como los de los ensayos realizados en CCRm en primera y segunda línea de tratamiento.

(En las gráficas comparativas, los resultados obtenidos en esta tesis, MAR-BEV-2013-01 representan la mediana mediante un punto y el IC95% mediante la línea de intervalo. Para los EECC sólo se representa el valor de la mediana mediante su punto de valor, pues no siempre estaba disponible el IC95% en la redacción de los resultados).

Figura 40: Mediana duración tratamientos en CCRm

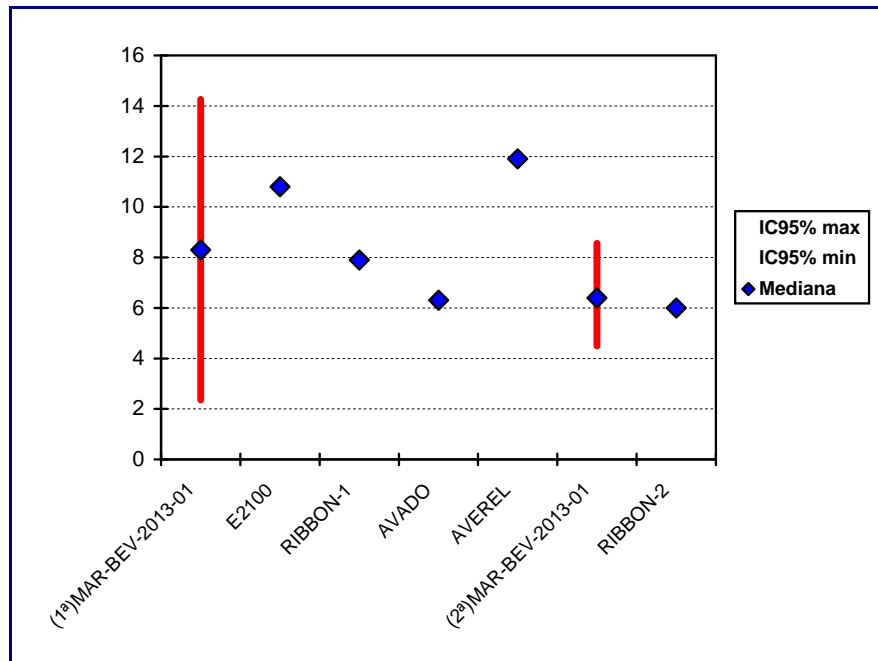


La representación de los valores de duración de tratamiento para CCRm mediante un histograma [figura 32] nos muestra una distribución asimétrica positiva lo que puede volver a indicarnos de la existencia de un subgrupo de pacientes en los que el beneficio de la terapia con bevacizumab sea mayor.

En CMm la media de duración de tratamiento fue 9,6 meses [IC95%: 7,2-11,92] y la mediana 6,5 meses [IC95%: 3,22-9,85]. En primera línea de tratamiento la duración de tratamiento fue 10,8 meses de media [IC95%: 6,75-14,84] y una mediana de 8,3 meses [IC95%: 2,36-14,26]. En el ensayo pivotal para esta indicación (E2100) (80), la mediana de duración del tratamiento fue 7,1 meses para terapia de combinación de paclitaxel más bevacizumab y 3,7 meses para terapia con solo bevacizumab permitida en el estudio si por cualquier causa era preciso suspender paclitaxel, lo que nos daría un total de 10,8 meses de duración de tratamiento que coincide con la media de la duración de tratamiento obtenida en esta tesis. En el estudio RIBBON-1 la duración media de los tratamientos fue 7,9 meses, en el estudio AVADO 6,3 meses, ambos en pacientes Her2-negativo. En estudio AVEREL la media de la duración del tratamiento fue 11,9 meses, en este caso las pacientes eran Her2-

positivo. Entre las pacientes reclutadas para esta tesis sólo tres pacientes tenían estado Her2-positivo y en su mayoría fueron tratadas con paclitaxel, así pues la duración del tratamiento obtenida en esta tesis es ligeramente superior a la de los estudios RIBBON-1 y AVADO y algo menor al E2100 y AVEREL [figura 41].

Figura 41: Mediana duración tratamientos CMm



En segunda línea de CMm la media obtenida fue 8,9 meses [IC95%: 5,99-11,89] y la mediana 6,5 meses [IC95%:4,5-8,56]. El estudio RIBBON-2 compara el tratamiento con quimioterapia sola frente a quimioterapia más bevacizumab en pacientes Her2-negativas previamente tratadas (148). En este ensayo, el tiempo de tratamiento con la pauta de bevacizumab fue 6 meses [figura 41].

En CMm se observa, también, como la media tiene un valor más elevado que la mediana y un valor de asimetría positivo [figura 32].

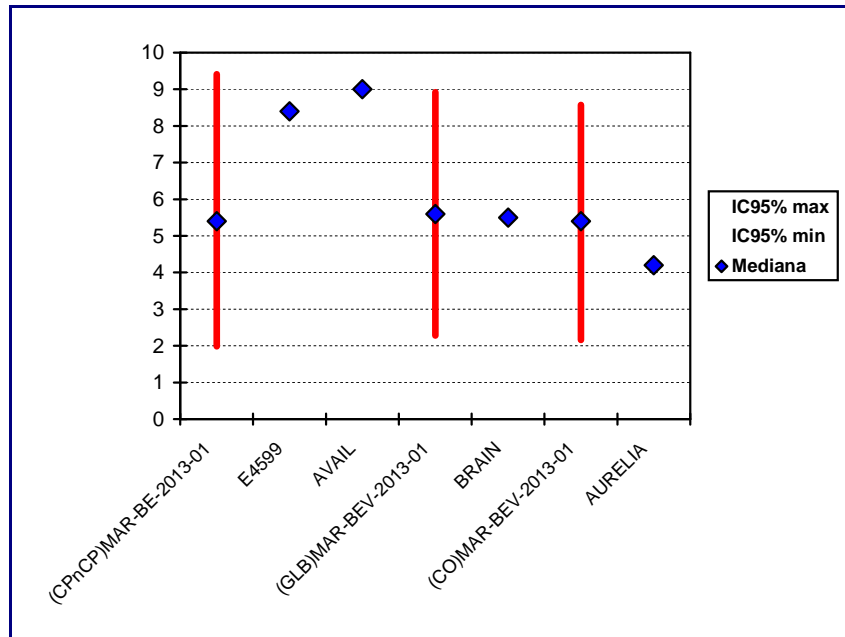
Para CPnCP la media de duración del tratamiento 6,2 meses [IC95%: 4,50-7-87] fue ligeramente superior a la mediana 5,7 meses [IC95%: 1,99-9,41]. Estos valores están muy por

debajo de los que se obtuvieron en el estudio E4599 (87) que fue de 8,4 meses, esto es explicable por el menor número de ciclos de mantenimiento con bevacizumab, tras los ciclos de paclitaxel más carboplatino, utilizados en nuestro estudio (3 ciclos) frente a los cinco empleados en el E4599 o los seis del estudio AVAiL (88) [figura 42]. La menor utilización en mantenimiento tras la quimioterapia en CPnCP hace que la diferencia entre media y mediana sea pequeña, aun así, la distribución de la duración del tratamiento presenta asimetría positiva [figura 32].

La media de duración de tratamiento en GLO fue 8,3 meses [IC95%: 4,78-11,82] y la mediana 5,6 meses [IC95%: 2,28-8,92]. La media del tiempo de tratamiento en el estudio BRAIN (98) fue 5,5 meses, que es ligeramente inferior a la de nuestro estudio, estos resultados no hacen esperar unos mejores resultados de eficacia en esta tesis estudio en relación al estudio BRAIN [figura 42]. También se observa una asimetría positiva en la distribución de duración de tratamiento en GLO [figura 32].

La utilización en CO ha tenido la particularidad de su utilización en líneas avanzadas de tratamiento por lo que no ha existido un tope de número de dosis, además su utilización ha estado en su mayoría asociada a topotecan por lo que los resultados de duración de tratamiento no se pueden comparar con los de los estudios GOG-0218, ICON-7 u OCEANS. La media de duración del tratamiento en CO fue 9,4 meses [IC95%: 3,81-14,99] y la mediana 5,4 meses [IC95%: 2,16-8,57]. Estos resultados los podemos comparar con la duración de los tratamientos del estudio AURELIA que analiza la adición de bevacizumab a quimioterapia en cáncer de ovario recurrente resistente a platino (149), en este caso la mediana de duración de tratamiento fue 4,2 meses, ligeramente inferior a la de nuestro estudio [figura 42].

Figura 42: Mediana duración tratamiento en CPnCP, GLO y CO



Con estos datos definitivos, relativos a duración del tratamiento, se confirman los presentados en un análisis intermedio efectuado durante el año 2011 (150) y que nos hacen esperar unos resultados de efectividad similares a los hallados en los ensayos con bevacizumab en las patologías recogidas en esta tesis.

VI.2. Evaluación resultados en salud

VI.2.a. Efectividad

La SLP encontrada en nuestro estudio no muestra diferencias en cuanto a los dos grupos de edad diferenciados: 7,5 meses [IC95%: 5,61-9,39] en el grupo de hasta 65 años de edad y 6,8 meses [IC95%:4,81-8,86] entre mayores de 65 años. De igual forma los datos de supervivencia global desde el diagnóstico de la enfermedad avanzada (SGD) muestran una mediana similar entre ambos grupos de edad 30,1 meses [IC95%: 25,36-34,77] en pacientes de hasta 65 años y 32,0 meses [IC95%: 12,78-51,22] en pacientes mayores. Con estos datos se puede afirmar que parece no existir diferencia en cuanto a efectividad entre los dos grupos de edad. Probablemente esto puede deberse a la buena tolerancia al tratamiento sea cual fuere

la edad de los pacientes, si bien en nuestra población solo un 25,4% de los pacientes eran mayores de 65 años. La no influencia de la edad en los resultados de SGD de los pacientes queda, además, de manifiesto en el análisis multivariante realizado, estando SGD relacionada con una mayor duración del tratamiento y el empleo de bevacizumab en primera línea. Un análisis más detallado de la edad se hace en cada diagnóstico.

a) Cáncer Colorrectal Metastásico (CCRm)

La mediana SLP en CCRm que se obtuvo fue 7,5 meses [IC95%: 5,66-9,28]. Este valor se encuentra muy próximo al de la población general, tal vez motivado por ser el grupo diagnóstico de pacientes que aporta un mayor número de casos al estudio desarrollado en esta tesis. En función a edad de los pacientes no se observó diferencia significativa en la SLP, es más, se encontró una mayor SLP en el grupo de edad >65 años: 8,5 meses [IC95%: 6,11-10,82] frente al de pacientes <65 años: 6,7 meses [IC95%: 5,23-8,10], tal vez motivado por la edad de corte que se tuvo en cuenta en esta tesis y que en los ensayos en CCRm publicados fue mayor. La mediana de SLP para población mayor está en el rango de la obtenida para pacientes mayores de 70 años del ensayo AVEX (75) que fue 9,1 meses o en el análisis efectuado para el grupo de pacientes mayores de 75 años del AGIT MAX (151) en el que la mediana de SLP fue 8,8 meses (grupo de capecitabina más bevacizumab) y 10,4 meses (grupo que además adicionaba mitomicina). Habría que tener en cuenta las diferencias en cuanto al punto de corte de población mayor de cada uno de estos ensayos y los distintos esquemas de tratamiento empleados con respecto a los utilizados en esta tesis.

En primera línea de CCRm la mediana de SLP obtenida fue 13,3 meses [IC95%: 8,46-18,14]. Este dato es superior al del ensayo AVF2107 para el esquema IFL más bevacizumab que fue 10,6 meses (69) y también superior al del estudio BICC-C en el que el esquema de tratamiento era FOLFIRI más bevacizumab y que fue 11,2 meses (73) [figura 43] o del resto

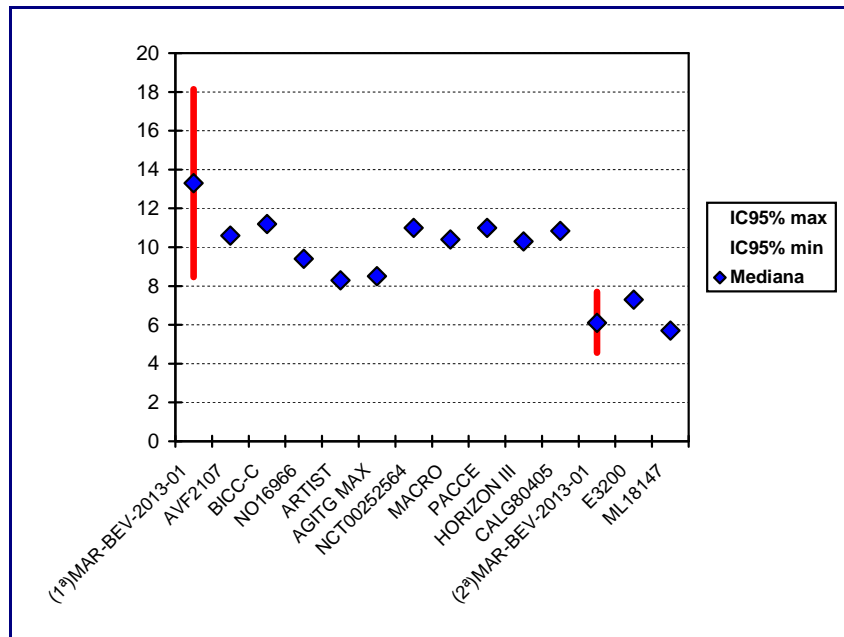
de ensayos clínicos comparativos en CCRm para esta línea de tratamiento: NO16966 (9,4 meses), ARTIST (8,3 meses), AGITG MAX (8,5 meses).

En otros ensayos en fase III en los que el objetivo principal no era la comparación directa entre un esquema de QT convencional con y sin bevacizumab, se obtuvieron como resultados los siguientes valores de SLP para las ramas que utilizaron bevacizumab más quimioterapia:

- Ensayo NCT00252564, en una de sus ramas utilizaba FOLFOX-6 más bevacizumab, la mediana de SLP en esta rama fue 11 meses [IC95%: 9,2-13,6] (152).
- Estudio MACRO, en una de sus ramas una usaba la combinación de XELOX más bevacizumab, la mediana de SLP fue 10,4 meses [IC95%: 9,4-11,9] (153).
- Estudio PACCE, en una de sus ramas utiliza bevacizumab más quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecan, la mediana de SLP de en el grupo con bevacizumab fue 11,4 meses [IC95%: 10,5-11,9] (154).
- Estudio HORIZON III, utiliza una rama con bevacizumab más FOLFOX-6 y obtiene una mediana de SLP en esta rama de 10,3 meses (155).
- Estudio CALGB/SWOG 80405, compara la eficacia de quimioterapia basada en FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab frente a esas pautas de quimioterapia más cetuximab. La SLP de la rama con bevacizumab fue 10,8 meses [IC95%: 9,86 – 11,4] (156).

Así pues, podemos afirmar que en primera línea de CCRm los resultados de SLP obtenidos en esa tesis están entre los esperados para esta patología, incluso ligeramente superiores a los ensayos publicados.

Figura 43: Supervivencia Libre de Progresión en CCRm



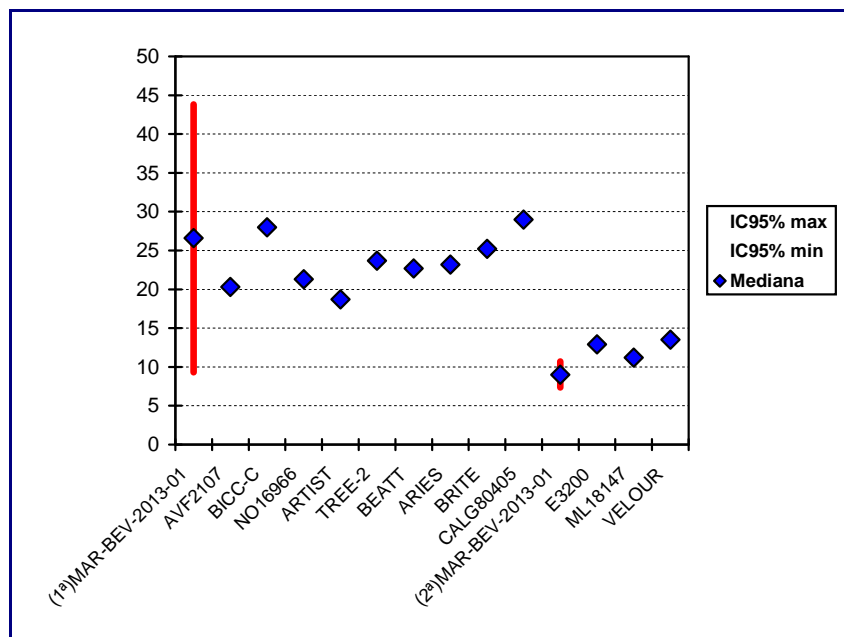
En pacientes previamente tratados de CCRm, la mediana de SLP obtenida en esta tesis fue 6,1 meses [IC95%: 4,57-7,70]. Este valor es ligeramente inferior a la SLP del estudio E3200 (7,3 meses) aunque el intervalo de confianza abarca la mediana de este ensayo. Esta menor eficacia, tal vez se deba a que las dosis que realmente se utilizaron en los pacientes de nuestro estudio eran en muchos casos las de 5 mg/kg bisemanal en lugar de la de 10 mg/kg bisemanal, empleadas en el ensayo E3200.

En el estudio ML18147 la mediana de la SLP en segunda línea en la rama que recibía bevacizumab fue 5,7 meses, valor similar a los 6,1 meses obtenidos en entre los pacientes de CCRm previamente tratados recogidos para esta tesis [figura 43]. En este ensayo los pacientes podían haber recibido bevacizumab en primera línea. La dosis en segunda línea fue 5 mg/kg bisemanal o 7,5 mg/kg trisemanal. Con estos resultados de SLP, las dosis de bevacizumab en CCRm de 2,5 mg/kg/semana y de 5 mg/kg/semana en segunda línea de tratamiento se podrían considerar equivalentes. Esta hipótesis será resuelta por el estudio EAGLE que compara estas dos dosis de bevacizumab en segunda línea y que está en fase de desarrollo en la actualidad (157). Además es preciso tener presente que en los pacientes de

nuestro estudio, bevacizumab no siempre se administró en segunda línea, lo fue también en tercera y cuarta opción de tratamiento.

La mediana de SG que se ha obtenido en este estudio en primera línea de tratamiento ha sido 26,6 meses [IC95%: 9,32-43,82] y en pacientes previamente tratados fue 9 meses [IC95%: 7,36-10,70]. Los resultados de SG en primera línea son superiores a los de los ensayos en CCRm como en el AVF2107 (20,3 meses), NO16966 (21,3 meses), ARTIST (18,7 meses) y TREE-2 (23,7 meses). Los 26,6 meses de mediana de SG obtenidos en esta tesis son similares a los obtenidos en el estudio BICC-C para la combinación FOLFIRI más bevacizumab que alcanzó 28 meses, *figura 44*.

Figura 44: Supervivencia Global en CCRm



Los resultados de SG en primera línea obtenidos en esta tesis son similares a los de otros estudios observacionales. El estudio BEATT recoge los datos de 1.914 pacientes tratados con bevacizumab en primera línea (158) y obtiene 22,7 meses de mediana de supervivencia global [IC95%: 21,7-23,8]. El estudio ARIES con 1.550 pacientes obtiene una SG de 23,2 meses [IC95%: 21,2-24,8] (159); y el estudio BRiTE con una SG de 25,2 meses

[IC95%: 23,4-27,5] (160) con 1.953 pacientes. Los datos de SG del estudio CALGB/SWOG 80405, recientemente presentados, han alcanzado una mediana de 29,0 meses [IC95%: 25,66 – 31,21] en primera línea de tratamiento en la rama de bevacizumab que también avalarían los 26,6 meses de SG obtenidos con quimioterapia más bevacizumab en esta tesis para pacientes no tratados previamente (156) [figura 44].

En los ensayos en segunda línea de tratamiento de CCRm, la SG publicada fue 12,9 meses en el estudio E3200 y 11,2 meses en el ML18147. Estos resultados son superiores a los obtenidos en nuestro estudio en pacientes previamente tratados. La causa la menor efectividad hallada en esta tesis puede estar motivada por el hecho que los pacientes, tratados con bevacizumab tras tratamiento quimioterápico previo recogidos en esta tesis, habían recibido varias líneas previas frente a solo una en los ensayos E3200 y ML18147. Así solo un 36,1% de los pacientes previamente tratados lo fueron en segunda línea, el resto (63,9%) fue tratado en tercera o cuarta línea de tratamiento, por lo que la SG baja sensiblemente.

Los datos de SG del ensayo AVF2107 con el empleo de bevacizumab son ligeramente superiores a los que se obtuvieron en el estudio GERCOR V-308 que comparaba el empleo secuencial de FOLFIRI y FOLFOX versus la pauta contraria (FOLFOX – FOLFIRI) (161). En este ensayo las medianas de supervivencia global fueron 21,5 y 20,6 meses, respectivamente en cada rama. Estos datos han servido para poner en discusión el empleo de bevacizumab en CCRm.

La mediana de SGD es mayor en pacientes previamente tratados 31,6 meses [IC95%: 25,04-38-16] frente a los 26,6 meses [IC95%: 9,32-43,82] de pacientes no tratados previamente. Este hecho, se debe a la de por sí supervivencia elevada cuando se prescribió bevacizumab, además muchos de estos pacientes habían recibido terapia anti-EFGR previa con cetuximab.

La tasa de RO entre los pacientes no tratados previamente fue 56,7%, resultando superior al del ensayo AVF2107 que fue 44,8% y similar al 57,9% del estudio BICC-C ambos con combinaciones de bevacizumab. En los pacientes previamente tratados fue del 26,3%, similar al del estudio E3200 (22,7%). Estos valores de respuesta son congruentes con el descenso en los valores de marcadores tumorales (Δ CA-19.9 = -153,3 u/mL; Δ CEA= -30,2 ng/mL) en los pacientes de CCRm.

Durante 2013 se ha comercializado aflibercept para CCRm en segunda línea de tratamiento. El ensayo pivotal (VELOUR) de este fármaco compara una combinación de aflibercept más FOLFIRI frente a FOLFIRI solo tras progresión a una primera línea de QT que podía haber llevado o no bevacizumab (162). La mediana de SLP en la rama que contenía aflibercept fue 6,9 meses [IC95%: 6,51-7,2] y la mediana de SG 13,5 meses [IC95%; 12,52-14,95]. Los resultados de eficacia de aflibercept son similares a los de los ensayos con bevacizumab y a los obtenidos para esta tesis por lo que el papel de ambos fármacos antiangiogénicos estaría por dilucidar.

b) Cáncer Mama Metastásico (CMm)

En CMm la mediana de SLP de toda la población fue 8,4 meses [IC95%: 4,75-12,05]. Por tramos de edad en pacientes mayores de 65 años la mediana de SLP fue 5,1 meses [IC95%: 0,52-9,62] frente a los 9,3 meses [IC95%: 4,86-13,81] en pacientes de hasta 65 años, si bien no son diferencias significativas. Hay que tener en cuenta que el número de pacientes en el tramo de mayores de 65 años fue pequeño en comparación al total de pacientes de CMm. En un análisis del estudio AVADO para el subgrupo de pacientes ancianos (>65 años) la mediana de SLP fue 8,4 meses frente a 8,8 meses para toda la población del estudio y una mediana de seguimiento de 10,2 meses (163). Este hecho que haría pensar que con una

muestra más amplia hubiésemos tenido similar SLP entre ambos subgrupos de edad, aunque en la realidad no ha sido así.

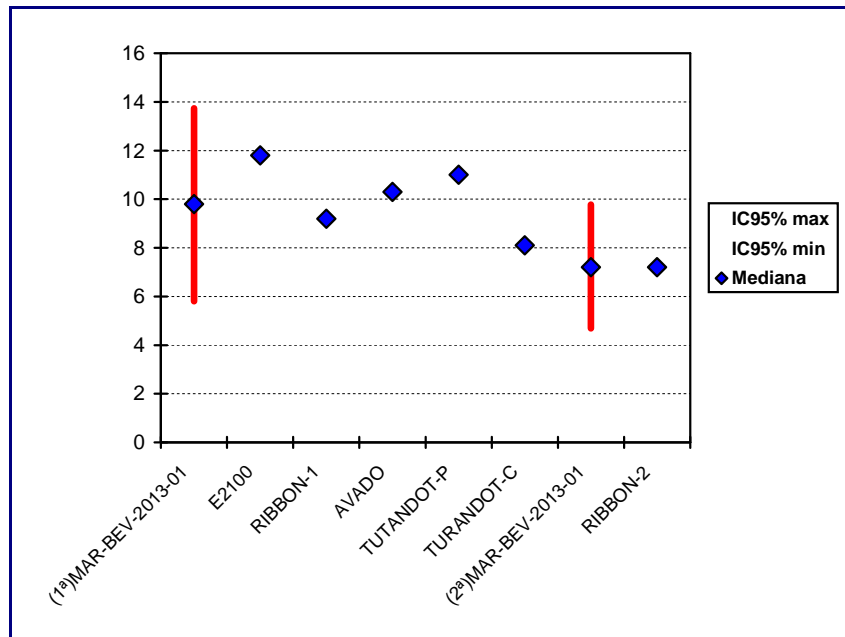
En primera línea de CMm la mediana de SLP hallada en nuestro estudio fue 9,8 meses [IC95%: 5,80-13,74]. Este resultado es ligeramente inferior a los resultados de SLP del estudio E2100 (mediana 11,8 meses) y similar a los del RIBBON-1 (9,2 meses) y AVADO (10,3 meses), todos ellos en pacientes Her2 negativo.

Teniendo en cuenta que en las combinaciones utilizadas en nuestro estudio eran con paclitaxel o docetaxel, los resultados obtenidos se encuentran entre los 11,8 meses del estudio E2100 que emplea la combinación con paclitaxel y los 9,2 meses del estudio RIBBON-1 que usa combinaciones con capecitabina o docetaxel.

La mediana de SLP obtenida en esta tesis (9,8 meses) se encuentra también entre los 11 meses de mediana [IC95%: 10,4-12,9] del grupo paclitaxel más bevacizumab del estudio TURANDOT y los 8,1 meses [IC95%: 7,1-9,2] del grupo capecitabina más bevacizumab de ese mismo estudio (164), que además concluye que existe diferencia significativa para SLP entre los grupos de paclitaxel y capecitabina [figura 45].

En pacientes previamente tratados de CMm, la mediana de SLP que se ha obtenido en esta tesis ha sido 7,2 meses [IC95%: 4,69-9,78]. Este valor coincide con los 7,2 meses de la mediana de SLP del estudio RIBBON-2 que compara distintos esquemas de quimioterapia con o sin bevacizumab en esta patología (148). Del mismo modo que en esta tesis se utilizan esquemas de quimioterapia de distinto tipo, en el RIBBON-2 se da esta circunstancia por lo que el paralelismo en los resultados de efectividad es congruente [figura 45].

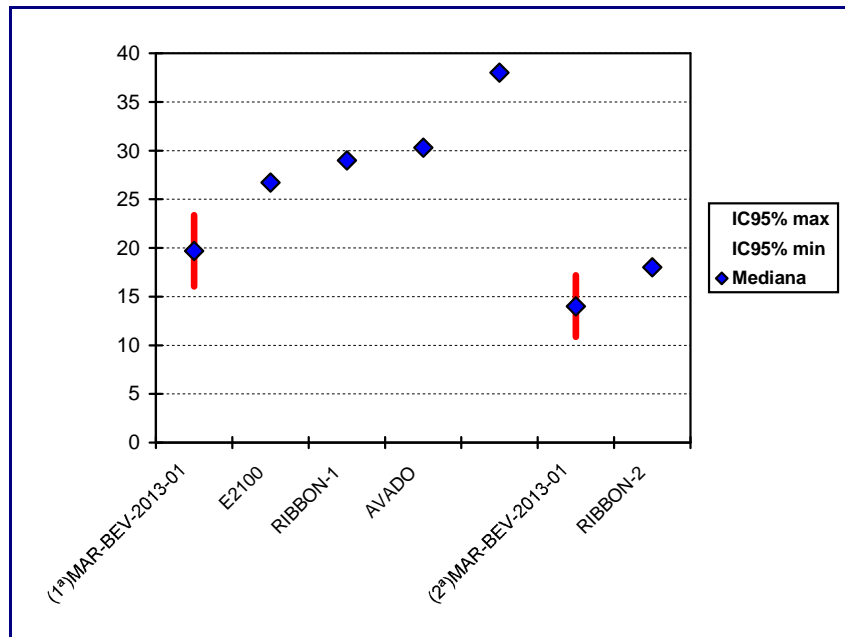
Figura 45: Supervivencia Libre de Progresión en CMm



En cuanto a SG, las medianas fueron 19,7 meses [IC95%: 16,04-23,36] en pacientes no tratadas previamente y 14,0 meses [IC95%: 10,88-17,19] en pacientes previamente tratados. Los resultados de los ensayos en primera línea muestran valores de SG de 26,7 meses en el estudio E2100, los 29,0 meses en el RIBBON-1 y 30,2 meses en el estudio AVADO (165). Además el estudio AVEREL obtiene más de 38 meses en pacientes HER2 positivas, muy superiores a los de esta tesis [figura 46]. La explicación al valor de supervivencia global obtenido en esta tesis tan bajo, puede ser por la existencia de un importante grupo de pacientes con pobre pronóstico como pacientes de cáncer de mama subtipo triple negativo (166) o cáncer mama inflamatorio (167), si bien el número de casos impide hacer un análisis más en profundidad.

El resultado de SG obtenido en esta tesis fue inferior al que se obtuvo en el metanálisis que recoge los datos de 2.447 pacientes de CMm (168) de los ensayos E2100, AVADO y RIBBON-1, para el total de la población tratada con bevacizumab fue 26,7 meses y similar al del subgrupo de pacientes triple negativo de este metanálisis 18,9 meses.

Figura 46: Supervivencia Global en CMm



También los resultados en pacientes previamente tratados fueron inferiores al obtenido en el ensayo RIBBON-2 (18 meses de mediana de SG), la razón se debería a que los pacientes de nuestro estudio habían recibido hasta dos o tres líneas previas a bevacizumab (67,7% de las pacientes) con lo que ya habían sido muy tratadas de su patología con peores resultados de efectividad.

En cuanto a las SGD la mediana fue muy superior en caso de pacientes previamente tratadas: 61,2 meses frente a los 19,7 meses de los pacientes se trataron con una primera terapia con bevacizumab. De nuevo al igual que en CCRm, la explicación se debería a que las pacientes ya tenían una larga supervivencia y a que habrían tenido buenas respuestas a los tratamientos previos a bevacizumab.

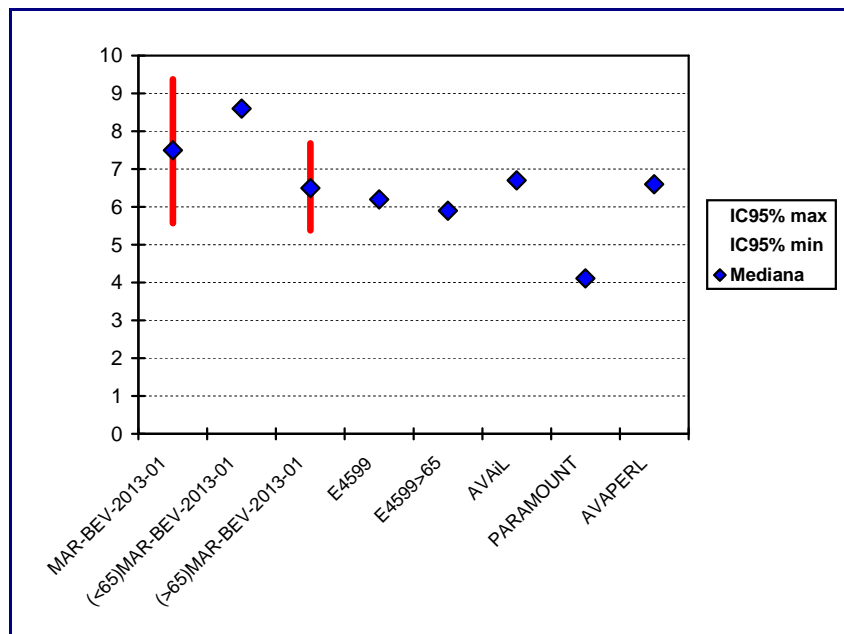
En cuanto a la tasa de respuestas objetivas, fue del 61% en CMm siendo similar en pacientes no tratados previamente y en pacientes previamente tratados. Este valor es muy superior al recogido en el ensayo E2100 (49,2%). Habida cuenta que no se ha hecho un control independiente de la respuesta en nuestra población puede existir un sesgo en la

valoración de la respuesta pero podemos pensar en que al menos la RO de esta tesis es de la misma magnitud que en dicho ensayo. Los marcadores tumorales disminuyeron su valor durante el tratamiento con bevacizumab en una media de Δ CA-15.3= -344,4 ng/mL y Δ CEA= -4,6 ng/mL.

c) Cáncer pulmón no células pequeñas (CPnCP)

La discusión se refiere solo a los datos globales y en primera línea pues el número de pacientes previamente tratados recogidos en esta tesis es muy pequeño y no permite extraer conclusiones de los resultados. En pacientes de CPnCP se ha obtenido una mediana de SLP de 7,5 meses [IC95%: 5,57-9,37]. Nuestro resultado es ligeramente superior al de los ensayos E4599 (6,2 meses) y al AVAiL (6,7 meses), siendo en nuestro estudio la combinación de quimioterapia mayoritaria la de carboplatino más paclitaxel [figura 47].

Figura 47: Supervivencia libre de progresión en CPnCP



Se observa que en pacientes mayores de 65 años la mediana de SLP es inferior a la mediana en pacientes de hasta 65 años, rozando esta diferencia la significación estadística (6,5 meses vs 8,6 meses; $p = 0,05$); si bien, la mediana en pacientes > 65 años es de la misma

magnitud que en los ensayos en CPnCP. Este hecho puede estar claramente relacionado con una peor tolerabilidad del tratamiento con bevacizumab en pacientes de CPnCP mayores de 65 años y por consiguiente, con peores resultados de efectividad en el tratamiento. Este resultado parece confirmarse si se tienen en cuenta los resultados de SGD con una mediana en pacientes mayores de 65 años 10,7 meses [IC95%: 6,92-14,48] y en pacientes de hasta 65 años 18,0 meses [IC95%: 13,21-22,78]. Estos resultados están avalados por análisis del subgrupo de pacientes mayores del estudio E4599 (169) donde se alcanza una mediana de supervivencia de 11,3 meses y los de un gran estudio observacional en pacientes de Medicare (170) que obtiene 9,7 meses de mediana de supervivencia, ambos en el grupo de pacientes >65 años que reciben la combinación de bevacizumab más quimioterapia. Los autores de ambos estudios concluyen que en pacientes mayores no se obtiene beneficio con la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar de carboplatino más paclitaxel y esta conclusión es trasladable al resultado de esta tesis.

El valor de la mediana de SG en primera línea fue 12,8 meses [IC95%: 8,84-16,76]. Este valor es similar al del estudio E4599 (87) que obtuvo una mediana de 12,3 meses a pesar de que el número de ciclos administrados a los pacientes incluidos en esta tesis durante la fase de mantenimiento fue menor al empleado en el ensayo E4599.

La utilización de quimioterapia en una fase de mantenimiento tras la inducción previa ha mostrado beneficio como es pemetrexed en el estudio PARAMOUNT (171), aunque pemetrexed no es antiangiogénico. Los datos del estudio PARAMOUNT con una esquema de cisplatino más pemetrexed en 4-6 ciclos de inducción seguidos por pemetrexed en mantenimiento han mostrado una mediana de SLP de 4,11 meses [IC95%: 3,15-4,57] y una SG de 13,9 meses [IC95%: 12,75-16,03] similares a los del estudio E4599, AVAiL y los de esta tesis.

En Mayo de 2014 se han publicado los resultados de eficacia del estudio AVAPERL (MO22089) que combina la utilización de pemetrexed más bevacizumab con cisplatino en inducción seguido de mantenimiento con pemetrexed más bevacizumab o bevacizumab solo (172). La rama que solo utiliza bevacizumab en mantenimiento obtuvo una mediana de SLP de 6,6 meses y SG de 15,9 meses. En la rama que utilizó bevacizumab más pemetrexed en mantenimiento la mediana de SLP fue 10,2 meses y la SG 19,8 meses. Los resultados de eficacia del estudio AVAPERL son superiores a los obtenidos en esta tesis para SG no así para los de SLP, por lo que es importante conocer otras líneas de tratamiento administradas con posterioridad a bevacizumab y que podrían haber influido en los resultados de SG.

La utilización tanto de pemetrexed como bevacizumab en mantenimiento supone un incremento en el coste de los tratamientos por lo que la selección de los pacientes candidatos adquiriría una gran importancia, este hecho ha llevado a varios autores a proponer su utilización en casos que el paciente presente respuesta objetiva y no haya progresión tras 4-6 ciclos de terapia de inducción (173).

La tasa de respuestas fue del 65,6%, muy superior a la del estudio E4599 (35%). Con descenso en los valores de marcadores tumorales en esta patología Δ CA-125= -134,5 u/mL y Δ CEA= - 41,7 mg/mL.

d) Gliomas malignos (GLO)

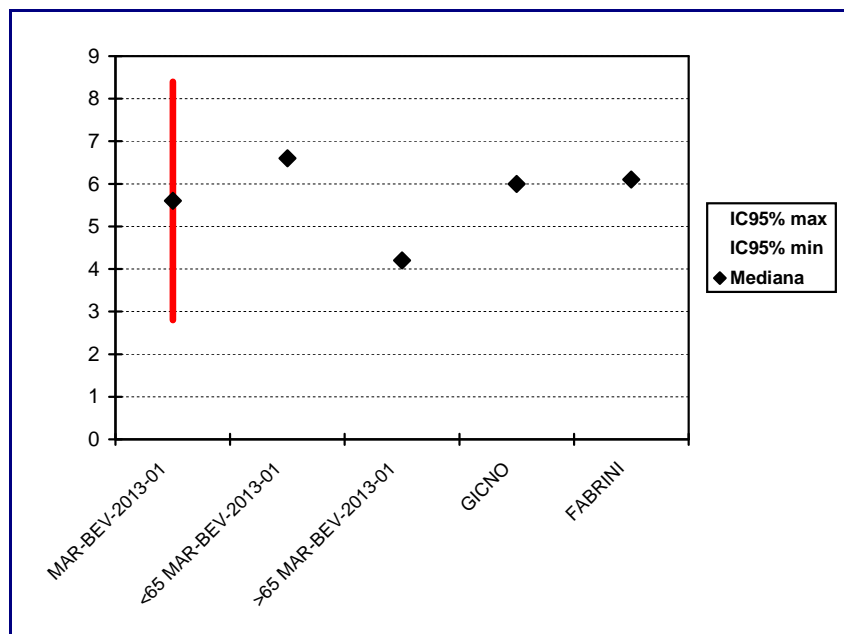
La mediana de SLP obtenida en esta tesis fue 5,6 meses [IC95%: 2,80-8,40] con una utilización mayoritaria del esquema de combinación bevacizumab más irinotecan. Los resultados para SLP de la rama del estudio BRAIN que empleó esta misma combinación coinciden con los obtenidos en esta tesis.

La mediana de SLP en pacientes de hasta 65 años fue 6,6 meses [IC95%: 4,13-8,93], superior a la de pacientes mayores de 65 años que fue 4,2 [IC95%: 2,93-5,47] si bien no hay diferencia significativa ($p=0,823$).

El paralelismo en los resultados con el estudio BRAIN también se da para SG. Así en esta tesis se halló una mediana de 9,3 meses [IC95%: 5,94-12,67] comparados con los 9,2 meses [IC95%: 8,2-10,7] para la rama de monoterapia y 8,7 meses [IC95%: 7,8-10,9] en la rama de combinación empleadas en el estudio BRAIN.

Un estudio en fase II que utiliza fotemustina en glioblastoma después de progresión a una primera línea de tratamiento con temozolomida más radioterapia obtuvo una eficacia en cuanto a mediana de SLP de 6 meses igual a la mediana de SG, también 6 meses (174). Otro estudio en fase II que también utilizaba fotemustina después de una primera línea con temozolomida más radioterapia (175) halló una mediana de SLP de 6,1 meses y una mediana se SG de 8,1 meses. Estos datos junto a otros estudios similares se recogen en una revisión que muestra resultados de diferente esquemas de fotemustina en monoterapia o asociada con valores de SLP que oscila de 1,7-6,7 meses y SG de 6-11 meses (176) [figura 48].

Figura 48: Supervivencia Libre de progresión en GLB



La tasa de RO encontrada fue del 50% ligeramente superior a la de los ensayos que llevaron a la aprobación de bevacizumab en esta patología, si bien al no estar revisada por revisores independientes puede estar sesgada al alza aun así, se podría concluir que cuando menos es similar a la de los ensayos que motivaron la aprobación por la FDA.

Estos resultados son importantes pues el beneficio ya que se está tratando de una patología de muy mal pronóstico y pobres resultados en pacientes previamente tratados.

e) Cáncer ovario (CO)

La utilización de bevacizumab en esta patología hallada en esta tesis es muy distinta a la aprobada en la FT por lo que la comparación de los resultados aquí obtenidos no se puede realizar con los ensayos que han dado lugar a la autorización de indicaciones. Con un diseño más parecido y que podría utilizarse para esta comparación se ha publicado el ensayo AURELIA. Las pacientes incluidas en este ensayo eran pacientes de CO resistente a platino, definido como CO con un tiempo de progresión < 6 meses desde el fin de la terapia basada en platino. AURELIA es un ensayo en fase III que compara la eficacia de la adición de bevacizumab a una quimioterapia empleada en CO resistente a platino; entre los fármacos que se utilizaron estaban doxorubicina liposomal, paclitaxel semanal o topotecan. El grupo tratado con bevacizumab lo fue a una dosis de 10 mg/kg o 15 mg/kg dependiendo de la periodicidad de la quimioterapia. La variable principal del estudio fue SLP (149). La mediana de SLP de quimioterapia sola fue 3,4 meses [IC95%: 2,2-3,7] frente a 6,7 meses [IC95%: 5,7-7,9] en el grupo de bevacizumab más quimioterapia (hr=0,42 [IC95%: 0,32-0,53]). La tasa de respuestas evaluables fue superior para el grupo de bevacizumab más quimioterapia, diferencia a favor de 18,3% [IC95%: 9,6%-27%]; p<0,001. La mediana de SG fue superior en el grupo bevacizumab más quimioterapia pero no estadísticamente diferente 16,6 meses versus 13,3 meses hr=0,85 [IC95%: 0,66-1,08].

Los resultados obtenidos en esta tesis para cáncer de ovario fueron una mediana de SLP de 7,0 meses [IC95%: 1,28-12,72]. La SLP que resultó es muy superior a la del ensayo AURELIA. La justificación de este hecho estaría en que solo 7 de los 16 pacientes incluidos en esta tesis serían cáncer de ovario resistente a platinos. La mediana de SG fue 11,5 meses [IC95%: 6,04-17,02], ligeramente inferior a la del ensayo AURELIA. En el ensayo AURELIA solo estaban permitidas como máximo dos terapias anticancerosas para poder incluir a los pacientes mientras que pacientes incluidas en esta tesis tenían más tres y cuatro terapias previas antes de la administración de bevacizumab.

La mediana de SGD fue 48,7 meses [IC95%: 40,86-56,54], siendo muy superior entre las pacientes mayores de 65 años con una mediana de 97,3 meses [IC95%: 21,9-174,18] que para las menores de 65 años que fue 47,4 meses [IC95%: 28,82-66,05]. Estos resultados en pacientes mayores de 65 años nos pueden orientar en cuanto a que el beneficio en este tipo de pacientes sea de la misma magnitud y que presenten una tolerancia al tratamiento similar a la de los pacientes menores de 65 años.

VI.2.b. Seguridad

Las reacciones adversas que se recogen en nuestra población son las esperadas y descritas para bevacizumab en los ensayos clínicos y las revisiones de seguridad publicadas. Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes con reacciones adversas 66,3%, si bien en su mayoría son leves y fácilmente controlables. El perfil y la incidencia de efectos adversos coinciden con los descritos en los EECC publicados en las patologías descritas (69),(80),(87),(94). Entre nuestros resultados, la incidencia de efectos adversos es mayor en CCRm (64,5%), CPnCP (64,7%) y CO (75%), lo que estaría de acuerdo con la existencia de un diferente patrón de seguridad dependiendo de la patología como se ha postulado por otros autores (106).

Existe un porcentaje relativamente alto (12,8%) de pacientes a los que hubo que suspender el tratamiento por efectos adversos relacionadas con el tratamiento con bevacizumab, si bien resultó menor que en el estudio E2100 de cáncer de mama (23,3%) y del mismo orden que el AVF2107 de cáncer de colón (10,1%). Los efectos adversos que motivaron esta suspensión son los mismos que se han descrito como de riesgo aumentado al añadir bevacizumab a la quimioterapia convencional (proteinuria, hipertensión, hemorragia, perforación gastrointestinal, trombosis venosa) en las revisiones sistemáticas de cáncer de colon (104) y en cáncer de mama (105).

Es importante destacar la no incidencia de eventos adversos fatales relacionados con el tratamiento con bevacizumab a pesar de que los resultados del metanálisis de *Ranpura* que indican una asociación entre un aumento del riesgo de muerte y el tratamiento con bevacizumab (107). El único caso de fallecimiento tras la administración de bevacizumab pudo estar relacionado con la progresión de la enfermedad de base.

La incidencia de estos efectos adversos, además, sí se encuentra relacionada con un mayor número de ingresos hospitalarios con respecto a los pacientes que no presentaron efectos adversos ($p=0,002$). Si bien, la duración media de los ingresos entre los pacientes que presentaron efectos adversos y los que no lo presentaron no alcanzó diferencia estadísticamente significativa. Resultado lógico desde un punto de vista clínico

VI.3. Estudio farmacoeconómico

Los costes incrementales reales de los tratamientos con bevacizumab han resultado más bajos a los costes teóricos calculados para este fármaco en CCRm, CMm, CPnCP y CO; para GLO el coste por tratamiento fue superior [tabla 36].

Tabla 36: Diferencia entre coste incremental teórico y real tratamiento bevacizumab

Diagnóstico	Coste /tratamiento teórico (€)	Coste /tratamiento real (€)	Diferencia (real-teórico)	Coste /tratamiento real + Coste hospitalario (€)	Diferencia (real-teórico)
CCRm	21.420	16.365	-5.055	18.236	-3.184
CMm	49.124	33.619	-15.505	35.865	-13.259
CPnCP	38.556	28.403	-10.153	29.140	-9.416
GLO	25.704	32.751	7.047	33.064	7.360
CO	57.834	47.238	-10.596	47.499	-10.335

Dado que la duración de los tratamientos fue igual o superior, sobre todo si se tiene en cuenta la duración media de los tratamientos para una misma patología y línea, la causa del menor coste por tratamiento estaría en que al estar representado en el coste real tratamientos en primera línea y tratamientos en líneas posteriores la duración media de los tratamientos se correspondería con una duración inferior a la utilizada en los EECC y por consiguiente en un menor coste real por tratamiento. Esto es así en CMm y CO.

En CCRm ha influido el que la dosis utilizada en líneas posteriores ha sido la más baja 2,5 mg/kg/semana lo que ha hecho que el coste incremental de bevacizumab por tratamiento en pacientes previamente tratados sea bastante más bajo que el teórico para este diagnóstico y línea (15.872 € vs 21.420 €).

En todos los casos ha influido también los retrasos en la administración de dosis de bevacizumab por efectos adversos a la quimioterapia.

Para CPnCP la menor duración real de los tratamientos estuvo motivada por un menor tiempo de tratamiento en la fase de mantenimiento. En el caso de GLO la duración media de los tratamientos fue superior a la mediana obtenida en el estudio BRAIN por lo que el coste fue superior.

Hay que destacar el elevado porcentaje de coste de bevacizumab (55,7%) respecto al total de la utilización *off-label* (no adecuada a la FT) comparada con el porcentaje de

utilización *off-label* (42,9%) debido a que en las prescripciones *off-label* existe una mayor prevalencia de la dosis de 5 mg/kg/semana de bevacizumab frente a la de 2,5 mg/kg/semana.

El incremento del coste global de los tratamientos quimioterápicos superó en más de dos veces al de la quimioterapia convencional. Este incremento es más moderado en CCRm debido al alto coste de la QT utilizada en esta patología que incluía cetuximab en líneas previas al tratamiento con bevacizumab.

Dado que para el cálculo de los costes teóricos y reales se ha utilizado el mismo precio de referencia por mg de bevacizumab y al ser los costes reales incrementales de bevacizumab por tratamiento obtenidos en esta tesis inferiores a los teóricos, se podría anticipar que los costes reales por año de vida ganado sean también inferiores a los publicados para esas patologías. Aun así, los costes de tratamiento se encuentran lejos del coste que se ha calculado para alcanzar el umbral de eficiencia. En CCRm el coste de la dosis/día/pacientes es 1.303 €. Si tenemos en cuenta el dato de SG (26,6 meses) obtenido en esta tesis para esta patología y si lo comparamos con el mejor dato de supervivencia del estudio GERCOR (21,5 meses) se estaría obteniendo un beneficio de 5,1 meses de supervivencia. Con el modelo económico desarrollado para hospitales españoles (131) implicaría un coste por dosis de bevacizumab de 1.245€ que estaría próximo al umbral de eficiencia.

Si se tienen en cuenta los costes de los ingresos hospitalarios por tratamiento, el coste real sigue siendo inferior al teórico [tabla 36]. Entre estos costes existe una gran variabilidad, lo que también avalaría la idea que una incidencia diferente en los efectos adversos, habida cuenta de que existe una relación directa entre el número de días de ingreso hospitalario y la incidencia de efectos adversos, aunque la necesidad de ingreso hospitalario estaría directamente relacionada con la gravedad de los efectos adversos más que con la incidencia

global como ocurre con CO donde la incidencia de efectos adversos es más alta y sin embargo los costes de ingresos hospitalarios son los más bajos.

VII. CONCLUSIONES

1. Las condiciones de utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos han sido:

a) Desde la comercialización de bevacizumab se ha producido un incremento sostenido en el número de pacientes tratados con este fármaco que ha ido paralelo al aumento en el número de indicaciones aprobadas en la FT. La distribución de casos es reflejo de la fecha de aprobación de cada indicación.

b) El número de mezclas y dosis están en su mayoría relacionadas con la pauta de 5 mg/kg/semana, quedando la pauta de 2,5 mg/kg/semana destinada a CCRm, tanto en primera línea como en pacientes previamente tratados de su enfermedad. Este hecho además, queda evidenciado por el consumo total de mg de bevacizumab empleados por cada patología.

c) La duración de los tratamientos con bevacizumab en el área sanitaria dependiente del Complejo Hospitalario de Jaén es similar a la recogida en los EECC con bevacizumab para cada una de las patologías descritas en esta tesis con ligeras oscilaciones que dependen de la patología y del ensayo comparador. Estas pequeñas diferencias no parecen tener influencia en los resultados de efectividad clínica.

d) Se observa una distribución asimétrica positiva de la duración de los tratamientos lo que nos hace pensar que, aunque la mayoría de los casos se sitúen en el entorno de la mediana, existe un grupo de pacientes para los que el beneficio es mayor. Este hecho se pone de manifiesto y es independiente del diagnóstico, edad del paciente y línea de tratamiento con bevacizumab.

2. El porcentaje de prescripciones que no se adecúan a la FT (uso *off-label*) alcanza un 42,9% del total, similar al descrito previamente (29,6-62,2%). Los principales criterios que determinaron la no adecuación a la FT fueron diagnóstico, línea de tratamiento y fármaco

asociado a bevacizumab. Las curvas de supervivencia para la duración de los tratamientos presentan un perfil similar en los pacientes cuya prescripción se ajusta a la FT y en los que no se ajusta a ella. El uso *off-label* de bevacizumab ha supuesto un 55,7% del coste total de bevacizumab, siendo este porcentaje superior al de inadecuación de a la FT (42,9%).

3. La efectividad, en términos de SLP, hallada entre los pacientes tratados con bevacizumab del área hospitalaria de Jaén es de una magnitud similar a las que se obtuvieron en los ensayos clínicos con bevacizumab en las patologías descritas, mientras que en términos de SG difiere según patología. Así, se han encontrado valores similares a los ensayos publicados en CCRm, CPnCP y gliomas malignos y son ligeramente más bajos en CMm. Los resultados en CO no son superponibles publicados, pues el perfil de los pacientes estudiados en esta tesis es distinto al de los ensayos publicados. En el análisis multivariante la supervivencia global desde el diagnóstico de la enfermedad avanzada estuvo relacionada con la duración del tratamiento y el empleo en primera línea de bevacizumab.

4. La tasa de respuestas obtenidas en esta tesis se encuentran en la magnitud de las obtenidas en los ensayos clínicos para cada patología teniendo presente que en estos resultados sólo se ha tenido en cuenta la valoración del clínico. Los valores de marcadores tumorales disminuyen en distinto grado en todas las patologías durante el tratamiento con bevacizumab.

5. Los efectos adversos recogidos han sido los esperados para bevacizumab por la FT, siendo en la mayoría de los casos leves y fácilmente controlables, presentando un diferente comportamiento de seguridad según la patología. En los pacientes estudiados en esta tesis no se han encontrado eventos adversos fatales relacionados con bevacizumab. La aparición de efectos adversos sí está relacionada con la una mayor tasa de ingresos hospitalarios.

6. El impacto económico de la inclusión de bevacizumab en el tratamiento de los pacientes oncológicos ha supuesto un incremento superior en dos veces al tratamiento sin bevacizumab.

Los costes por tratamiento con bevacizumab han resultado inferiores a los costes teóricos sin menoscabo en la efectividad hallada.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute [sede web]. Bethesda. Diccionario de cáncer (español). Terapias dirigidas contra el cáncer [Internet]. Comprehensive Cancer Information. 2012 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.gov/diccionario?CdrID=270742>
2. Cortés-Cros M, Schmelzle T, Stucke VM, Hofmann F. The path to oncology drug target validation: an industry perspective. *Methods Mol Biol.* 2013;986:3-13.
3. Benson JD, Chen Y-NP, Cornell-Kennon SA, Dorsch M, Kim S, Leszczyniecka M, et al. Validating cancer drug targets. *Nature.* 2006;441(7092):451-6.
4. European Medicines Agency [sede web]. Londres. Comité for Medicinal Products for Human Use. Avastin Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. (2005-2013) [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf
5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
6. Sturk C, Dumont D. *Basic Science of Oncology.* 4 th. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 231-48.
7. Bouck N, Stellmach V, Hsu SC. How tumors become angiogenic. *Adv Cancer Res.* 1996;69:135-74.
8. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):353-64.
9. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-27.
10. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell.* 1996;87(7):1171-80.
11. Ide A, Baker N, Warren S, Clark E, Clark E. Vascularization of the Brown Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am J Roentgenor.* 1939;42:891-9.
12. Greenblatt M, Shubi P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(1):111-24.
13. Ehrmann RL, Knoth M. Choriocarcinoma. Transfilter stimulation of vasoproliferation in the hamster cheek pouch. Studied by light and electron microscopy. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(6):1329-41.
14. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219(4587):983-5.
15. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):851-8.
16. Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, et al. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J Biol Chem.* 1989;264(33):20017-24.
17. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989;246(4935):1306-9.
18. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.

19. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol.* 1991;5(12):1806-14.
20. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 1996;93(8):1493-5.
21. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266(18):11947-54.
22. Muller YA, Li B, Christinger HW, Wells JA, Cunningham BC, de Vos AM. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(14):7192-7.
23. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992;359(6398):843-5.
24. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(20):10595-9.
25. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271-5.
26. Ellis LM, Staley CA, Liu W, Fleming RY, Parikh NU, Bucana CD, et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor in a human colon carcinoma cell line transfected with an antisense expression vector specific for c-src. *J Biol Chem.* 1998;273(2):1052-7.
27. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1451-64.
28. Ebos JML, Tran J, Master Z, Dumont D, Melo JV, Buchdunger E, et al. Imatinib mesylate (STI-571) reduces Bcr-Abl-mediated vascular endothelial growth factor secretion in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cancer Res.* 2002;1(2):89-95.
29. Ikeda N, Nakajima Y, Sho M, Adachi M, Huang CL, Iki K, et al. The association of K-ras gene mutation and vascular endothelial growth factor gene expression in pancreatic carcinoma. *Cancer.* 2001;92(3):488-99.
30. Okada F, Rak JW, Croix BS, Lieubeau B, Kaya M, Roncari L, et al. Impact of oncogenes in tumor angiogenesis: mutant K-ras up-regulation of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is necessary, but not sufficient for tumorigenicity of human colorectal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(7):3609-14.
31. Konishi T, Huang CL, Adachi M, Taki T, Inufusa H, Kodama K, et al. The K-ras gene regulates vascular endothelial growth factor gene expression in non-small cell lung cancers. *Int J Oncol.* 2000;16(3):501-11.
32. Mizukami Y, Fujiki K, Duerr E-M, Gala M, Jo W-S, Zhang X, et al. Hypoxic Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor through the Induction of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Rho/ROCK and c-Myc. *J Biol Chem.* 2006;281(20):13957-63.
33. Bouvet M, Ellis LM, Nishizaki M, Fujiwara T, Liu W, Bucana CD, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res.* 1998;58(11):2288-92.
34. Fujisawa T, Watanabe J, Kamata Y, Hamano M, Hata H, Kuramoto H. Effect of p53 gene transfection on vascular endothelial growth factor expression in endometrial cancer cells. *Exp Mol Pathol.* 2003;74(3):276-81.

35. Maity A, Pore N, Lee J, Solomon D, O'Rourke DM. Epidermal growth factor receptor transcriptionally up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human glioblastoma cells via a pathway involving phosphatidylinositol 3'-kinase and distinct from that induced by hypoxia. *Cancer Res.* 2000;60(20):5879-86.
36. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist.* 2002;7 Suppl 4:31-9.
37. Konecny GE, Meng YG, Untch M, Wang H-J, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(5):1706-16.
38. Reinmuth N, Liu W, Fan F, Jung YD, Ahmad SA, Stoeltzing O, et al. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3259-69.
39. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB. Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem.* 1996;271(46):29483-8.
40. Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitão D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(6):429-34.
41. Dong J, Grunstein J, Tejada M, Peale F, Frantz G, Liang W-C, et al. VEGF-null cells require PDGFR alpha signaling-mediated stromal fibroblast recruitment for tumorigenesis. *EMBO J.* 2004;23(14):2800-10.
42. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 1996;380(6573):439-42.
43. Lee S, Chen TT, Barber CL, Jordan MC, Murdock J, Desai S, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell.* 2007;130(4):691-703.
44. Ramírez N, Bandrés E, Bitarte N, García-Foncillas J. Vías moleculares de la angiogénesis tumoral. *Biología molecular en cáncer. 2ª Edición.* Barcelona: Prous Science; 2009.
45. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):154-65.
46. Matsumoto T, Bohman S, Dixelius J, Berge T, Dimberg A, Magnusson P, et al. VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSA1 in tumor angiogenesis. *EMBO J.* 2005;24(13):2342-53.
47. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1028-43.
48. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57(20):4593-9.
49. Nork TM, Dubielzig RR, Christian BJ, Miller PE, Miller JM, Cao J, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization and resolution of active lesions by VEGF trap in nonhuman primates. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(8):1042-52.
50. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(17):11393-8.
51. Qiu M, Xu R. The progress of targeted therapy in advanced gastric cancer. *Biomark Res.* 2013;1:32.

52. Heudel P, Cassier P, Derbel O, Dufresne A, Meeus P, Thiesse P, et al. Pazopanib for the treatment of soft-tissue sarcoma. *Clin Pharmacol*. 2012;4:65-70.
53. Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(5):741-8.
54. Davis SL, Eckhardt SG, Messersmith WA, Jimeno A. The development of regorafenib and its current and potential future role in cancer therapy. *Drugs Today*. 2013;49(2):105-15.
55. Durante C, Paciaroni A, Plasmati K, Trulli F, Filetti S. Vandetanib: opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2013;44(2):334-42.
56. Bozec A, Gros F-X, Penault-Llorca F, Formento P, Cayre A, Dental C, et al. Vertical VEGF targeting: A combination of ligand blockade with receptor tyrosine kinase inhibition. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1922-30.
57. Muñoz C, Adasme F, Alzate-Morales JH, Vergara-Jaque A, Knies T, Caballero J. Study of differences in the VEGFR2 inhibitory activities between semaxanib and SU5205 using 3D-QSAR, docking, and molecular dynamics simulations. *J Mol Graph Model*. 2012;32:39-48.
58. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. marzo de 2014;15(3):286-96.
59. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):592-603.
60. Cao Y, Zhong W, Sun Y. Improvement of antiangiogenic cancer therapy by understanding the mechanisms of angiogenic factor interplay and drug resistance. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(5):338-43.
61. European Medicines Agency [sede web]. Londres. Comité for Medicinal Products for Human Use. Avastin, INN-bevacizumab. AnexoI: Ficha Técnica o resumen de las características de producto. 2013. [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
62. Food and Drug Administration [sede web]. Silver Spring. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Avastin Label. Highlights of Prescribing Information. 2013. [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125085s2251bl.pdf
63. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-50.
64. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, Gaudreault J, Novotny W, Fyfe G, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):851-6.
65. BC Cancer Agency [sede web]. Vancouver. Monograph. Drug Name: Bevacizumab. 2013 [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/52C02943-7379-4B24-BC9D-A20AF1A3A1D2/65533/Bevacizumab_monograph_1August2013_formatted.pdf
66. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):60-5.

67. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-705.
68. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502-8.
69. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
70. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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.* 2008;26(12):2013-9.
71. Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, Feng F-Y, Wang L-W, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer.* 2011;30(10):682-9.
72. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3191-8.
73. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4779-86.
74. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, 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(21):3523-9.
75. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1077-85.
76. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. 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):1539-44.
77. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
78. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(5 Suppl 16):117-24.
79. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):792-9.
80. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
81. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):4966-72.

82. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-60.
83. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3239-47.
84. Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, Thomssen C, Passos-Coelho JL, Benedetti G, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2387-95.
85. Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, Serrano SV, Mansutti M, Pivot X, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1719-25.
86. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-91.
87. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
88. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227-34.
89. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-9.
90. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11.
91. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144-50.
92. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-8.
93. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43.
94. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
95. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):21-6.
96. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.

97. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.
98. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-40.
99. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009;14(11):1131-8.
100. Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clin Med Insights Oncol*. 2011;5:117-29.
101. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):740-5.
102. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 2010;116(22):5297-305.
103. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2010;96(2):259-69.
104. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011;43(4):286-94.
105. Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1130-7.
106. Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, Leibovici L, Stemmer S. The Impact of Bevacizumab (Avastin) on Survival in Metastatic Solid Tumors - A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2013;8(1):e51780.
107. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487-94.
108. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, Laing R, Tafuri G. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: when differences have an impact on clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2266-72.
109. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [sede web]. Londres. Colorectal cancer (metastatic) - bevacizumab [Internet]. Technology Appraisals. 2010 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/TA212>
110. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Londres. Breast cancer - bevacizumab (in combination with a taxane) [Internet]. Technology Appraisals. 2011 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/TA214>
111. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [sede web]. Londres. Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer [Internet]. Technology Appraisals. 2012 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/TA263>
112. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [sede web]. Londres. Lung cancer (non-small-cell) - bevacizumab (terminated appraisal) [Internet]. Technology Appraisals. 2008 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/TA148>

113. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Londres. Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer [Internet]. Technology Appraisals. 2013 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/TA284>
114. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii56-64.
115. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v93-97.
116. Stupp R, Tonn J-C, Brada M, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v190-193.
117. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-19.
118. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (ver.2.2014). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
119. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer (ver.2.2014). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
120. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer (ver 2.2013). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
121. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer (ver.3.2014). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
122. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer (ver 1. 2014). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
123. National Comprehensive Cancer Network, [sede web]. Washington. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers (ver.1.2014). [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
124. Casado-Saenz E, Feliu J, Gomez-España M, Sanchez-Gastaldo A, Garcia-Carbonero R. SEOM Clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer 2013 - Springer. *Clinical and Translational Oncology.* 2013;15(12):996-1003.
125. Llombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz simón A, Álvarez López I, Cortés Castán J. SEOM clinical guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013 - Springer. *Clinical and Translational Oncology.* 2013;15(12):1004-10.
126. Pérez JMT, López PG, Font EF, Casado DI. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: an updated edition. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(11):735-41.
127. Berrocal A, Gil M, Gallego Ó, Balaña C, Segura PP, García-Mata J, et al. SEOM guideline for the treatment of malignant glioma. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(7):545-50.
128. Servicio Andaluz de Salud. Guía Farmacoterapéutica de Hospital [Internet]. Archivo Completo de Evaluaciones. 2013 [citado 18 de julio de 2014]. Recuperado a partir de:

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.html>

129. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer*. noviembre de 2007;43(17):2487-94.
130. Wong Y-N, Meropol NJ, Speier W, Sargent D, Goldberg RM, Beck JR. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer*. 15 de mayo de 2009;115(10):2081-91.
131. Dranitsaris G, Ortega A, Lubbe MS, Truter I. A pharmacoeconomic modeling approach to estimate a value-based price for new oncology drugs in Europe. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):57-67.
132. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Pestalozzi BC, Fink D, Brauchli P, et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: An economic evaluation. *European Journal of Cancer*. 2009;45(8):1397-406.
133. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. marzo de 2014;132(3):677-83.
134. Chan JK, Herzog TJ, Hu L, Monk BJ, Kiet T, Blansit K, et al. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer--a cost-effectiveness analysis. *Oncologist*. 2014;19(5):523-7.
135. Ahn M-J, Tsai C-M, Hsia T-C, Wright E, Chang JW-C, Kim HT, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab-based therapy versus cisplatin plus pemetrexed for the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC in Korea and Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2011;7 Suppl 2:22-33.
136. Marín Pozo JF, Oya Alvarez de Morales B, Caba Porras I, Aranda García J. [Study into the use of cetuximab in metastatic colorectal cancer in a third level hospital]. *Farm Hosp*. 2009;33(2):72-9.
137. Food and Drug Administration [sede web]. Silver Spring. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2007. [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>
138. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
139. Food and Drug Administration [sede web]. Silver Spring. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Proposal withdraw approval for the Breast Cancer. Indication for AVASTIN (Bevacizumab). 2011 [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf>
140. European Medicines Agency [sede web]. Londres. Comité for Medicinal Products for Human Use. Questions and answers on the review of Avastin (bevacizumab) in the treatment of metastatic breast cancer. [Internet]. [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf
141. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3825-31.
142. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. Evaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traits par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer*. 2005;92(5):498-500.
143. Borel C, Sohounou F, Lefebvre-Caussin M, Fuss D, Basuyau F, Fontaine-Adam M. One year of off-label prescriptions at regional level: Focus on cancer drugs. *Int J Clin Pharmacy*. 2013;35(6):1349.

144. Kabiche S, Monzat D, Le Jouan M, Farinotti R, Montagnier-Petrissans C, Le Gonidec P. Off-Label Use of «High-cost» drugs in Paris area hospitals. *Int J Clin Pharmacy*. 2013;35(6):1261.
145. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;
146. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134-9.
147. Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):471-80.
148. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4286-93.
149. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014;
150. Marín Pozo JF, Alcalá Sanz A, Caba Porras I, Marín Caba L, Acuña Vega A. The use of bevacizumab profile in the treatment of cancer patients. *Atención Farmacéutica Eur J Clin Pharm*. 2013;15(4):255-60.
151. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1531-6.
152. Saltz L, Badarinath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(2):101-11.
153. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*. 2012;17(1):15-25.
154. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):672-80.
155. Schmoll H-J, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3588-95.
156. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, Innocenti F, Mahoney M, O'Neil B, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). [Internet]. 50 Annual Meeting ASCO. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3). 2014 [citado 7 de junio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://meetinglibrary.asco.org/content/126013-144>
157. Mishima H, Oba K, Sakamoto J, Muro K, Yoshino T, Hyodo I, et al. FOLFIRI plus bevacizumab 5 mg/kg versus 10 mg/kg as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer who have

- failed first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: a randomized phase III study (EAGLE Study). *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(2):134-8.
158. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1842-7.
 159. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Cohn AL, Kozloff M, Roach N, et al. Safety and Effectiveness of Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Final Results from the Avastin(®) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) Observational Cohort Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;
 160. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5326-34.
 161. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
 162. Cutsem EV, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *JCO.* 2012;30(28):3499-506.
 163. Pivot X, Verma S, Thomssen C, Passos-Coelho J, Latini L, Ciruelos E, et al. Clinical benefit of bevacizumab (BV) plus first-line docetaxel (D) in elderly patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC): AVADO study -- Pivot et al. 27 (15): 1094 -- ASCO Meeting Abstracts [Internet]. 2009 [citado 24 de abril de 2014]. Recuperado a partir de: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1094>
 164. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, Kahan Z, Greil R, Beslija S, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):125-33.
 165. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Oncol [Internet].* 2012 [citado 28 de abril de 2014];2012. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447373/>
 166. Ortiz AP, Frias O, Perez J, Cabanillas F, Martinez L, Sanchez C, et al. Breast cancer molecular subtypes and survival in a hospital-based sample in Puerto Rico. *Cancer Med.* 2013;2(3):343-50.
 167. Schairer C, Li Y, Frawley P, Graubard BI, Wellman RD, Buist DSM, et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(18):1373-84.
 168. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne A-A, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* noviembre de 2013;24(11):2773-80.
 169. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for Elderly, Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel: Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *JCO.* 1 de enero de 2008;26(1):60-5.
 170. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and Paclitaxel with vs without Bevacizumab in Older Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA.* 18 de abril de 2012;307(15):1593-601.

171. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2895-902.
172. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab–pemetrexed after first-line cisplatin–pemetrexed–bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1044-52.
173. Gentzler RD, Patel JD. Maintenance treatment after induction therapy in non-small cell lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(1):4-15.
174. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):769-75.
175. Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009;92(1):79-86.
176. Lombardi G, Farina P, Della Puppa A, Cecchin D, Pambuku A, Bellu L, et al. An Overview of Fotemustine in High-Grade Gliomas: From Single Agent to Association with Bevacizumab. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [citado 9 de mayo de 2014];2014. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988896/>

IX. ANEXOS

I.- Descripción de Esquemas Quimioterapia Cáncer Colorrectal

Esquema	Descripción	Periodicidad	Ensayo
Cáncer Colorrectal			
Fluoruracilo / leucovorin (FU/LV) (Roswell Park)	Fluoruracilo 500 mg/m ² + Folinato cálcico 500 mg/m ² Durante 6 semanas consecutivas	C/ 8 semanas	AVF0780 AVF2107
IFL	Irinotecan 125 mg/m ² + Folinato cálcico 20 mg/m ² (bolus) + Fluoruracilo 500 mg/m ² Durante 4 semanas consecutivas	C/ 6semanas	AVF2107 ARTIST
FOLFOX-4	Oxaliplatino 85 mg/m ² (d1) + Folinato cálcico 200 mg/m ² (d1-2) + Fluoruracilo 400 mg/m ² (d1-2) (bolus) + Fluoruracilo 600 mg/m ² (d1-2) (infusión 22 horas)	C/ 14 días	NO16966
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/m ² (d1) + Capecitabina 1000 mg/m ² c/12 horas (d1-14)	C/ 21 días	NO16966
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/m ² (d1) + Folinato cálcico 400 mg/m ² (d1) + Fluoruracilo 400 mg/m ² (d1) (bolus) + Fluoruracilo 2400 mg/m ² (d1) (infusión 46 horas)	C/ 14 días	BICC-C
CapexIRI	Irinotecan 250 mg/m ² (d1) + Capecitabina 1000 mg/m ² c/12 horas (d1-14)	C/ 21 días	BICC-C
mIFL	Irinotecan 180 mg/m ² (d1,8)+ Folinato cálcico 20 mg/m ² (bolus) (d1,8) + Fluoruracilo 500 mg/m ² (d1,8) (infusión)	C/ 21 días	BICC-C

II.- Categorías de evidencia y consenso “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN)

Categoría 1: Basada sobre alto nivel de evidencia, hay un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.

Categoría 2-A: Basada sobre un nivel de evidencia más bajo, hay un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.

Categoría 2-B: Basada sobre un nivel de evidencia más bajo, hay consenso de NCCN de que la intervención es adecuada.

Categoría 3: Basada en cualquier nivel de evidencia, hay desacuerdo sobre la adecuación de la intervención.

III.- Publicaciones derivadas de esta tesis

Marín Pozo JF, Alcalá Sanz A, Caba Porras I, Marín Caba L, Acuña Vega A. The use of bevacizumab profile in the treatment of cancer patients. *Aten Farm. Eur J Clin Pharm* 2013; 15(4):255-60.

Marín Pozo JF, Vargas Lorenzo M, Alcalá Sanz A, Sánchez Rovira P, Duarte Pérez JM, Marín Caba L. Seguridad en la utilización de bevacizumab en pacientes oncológicos. I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes. Toledo 2013.

Marín Pozo JF, Caba Porras I, Alcalá Sanz A, Marín Caba L, Acuña Vega A, Vargas Lorenzo M, Horno Ureña F. Assessment of the use of bevacizumab in oncology patients. 6th European Congress of Pharmacology EPHAR Granada /Spain. 2012.

Marín Pozo JF, Oya Alvarez de Morales B, Caba Porras I, Aranda García J. [Study into the use of cetuximab in metastatic colorectal cancer in a third level hospital]. *Farm Hosp* 2009; 33(2): 72-9.