Bevacizumab en cáncer de ovario

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
26/10/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO 2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 4
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 6
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones 8
5.4 Evaluación de fuentes secundarias 8
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 8
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad) 8
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos. 9
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad. 10
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales 10
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco 10
7. AREA ECONÓMICA 10
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales. 10
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios. 11
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados 11
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales. 12
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. 12
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal 12
8.- AREA DE CONCLUSIONES. 12
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. 12
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. 13
8.3 Indicaciones y servicios aprobados. 13
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. 13
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico). 13
9.- BIBLIOGRAFÍA. 14
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 14
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base 15
ANEXO APARTADO 5.2.b 16

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bevacizumab (Avastin®)
Indicación clínica solicitada: Cáncer de ovario
Autores / Revisores: Mª del Pilar González Macías[1], Mª José Martínez Bautista[2], Nuria Muñoz Muñoz[3].
[1]H. Blanca Paloma, Huelva. [2]H. Puerta del Mar, Cádiz. [3]H. Virgen Macarena, Sevilla.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.
Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Bevacizumab
Nombre comercial: Avastin®
Laboratorio: Roche Farma
Grupo terapéutico. Denominación: Otros citostáticos: anticuerpos monoclonales
Código ATC: L01CX07
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
Vía de registro: Centralizada EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad (PVL con IVA)
Avastin 25 mg/ml vial 16 mL	1 vial	650603	1323,80€
Avastin 25 mg/ml vial 4 mL	1 vial	650602	355,38€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de ésta a sus receptores biológicos, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR), presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares.
La activación de los VEGFR se asocia con actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización (asociados al desarrollo de tumores sólidos).

De ahí que el bloqueo de los receptores VEGF se asocie con la inhibición de la neovascularización tumoral y consecuentemente del crecimiento del tumor. Normalmente, los VEFGR solo son expresados en las células endoteliales, estando ausentes prácticamente en la mayoría del resto de células del organismo, si se exceptúa las del glomérulo renal.
El acoplamiento de VEGF a sus receptores fisiológicos conduce a la homodimerización de las subunidades del receptor, lo que provoca la autofosforilación de sus dominios de tirosina cinasa localizados en el citoplasma. Este proceso dispara una serie de procesos de señalización química en el interior celular, responsables de los efectos biológicos.
La mayor parte de los efectos producidos sobre la proliferación y supervivencia de las células endoteliales son debidos a la activación del VEGFR-2, incluyendo la expresión de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2 y A1).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA y AEMyPS: En combinación con carboplatino y paclitaxel en el tratamiento en primera línea del cáncer avanzado (estadios FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (17/11/2011).
Además está aprobado en carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de mama metastásico en primera línea, en primera línea en cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, sin predominio de células escamosas y en el tratamiento en primera línea en cáncer de células renales avanzado o metastásico.

FDA: No aprobado para esta indicación

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable (lo que ocurra primero).

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

La perfusión intravenosa se prepara añadiendo cloruro sódico 0,9% hasta un volumen total de 100 mL. No utilizar glucosa 5% como diluyente ya que se observan pérdidas de bevacizumab.

4.4 Farmacocinética.

-Distribución: el valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73L para mujeres y 3,28L para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando se administró junto con otros agentes antineoplásicos el Vc disminuyó (1,69L para mujeres y 2,35L para hombres).
-Metabolismo: el metabolismo y la eliminación son iguales al de la IgG endógena, es decir, 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. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una larga semivida de eliminación terminal
-Eliminación: el valor de aclaramiento es 0,188 y 0,220L/día para mujeres y hombres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento un 17% más alto que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días en mujeres y 20 días en hombres.
El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con alta carga tumoral.

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

La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos, pero los datos sugieren que el volumen de distribución y el aclaramiento son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Nombre	Tratamiento estándar	
Presentación	Carboplatino +paclitaxel	Bevacizumab + paclitaxel + Carboplatino
Posología	5 ó 6 AUC +175mg/m² cada 3 semanas	15mg/kg + 175 mg/m² + 5-6 AUC cada 3 semanas, 6 ciclos, seguidos de 15mg/kg bevacizumab cada tres semanas hasta completar 15 ciclos o hasta muerte o interrupción del tratamiento por efectos adversos intolerables
Características diferenciales		Larga duración del tratamiento Coste

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para la evaluación de la eficacia se dispone de dos ensayos clínicos fase III, internacionales, randomizados (estudios GOG-0218 y BO17707), publicados en NEJM en 2011, así como del informe EPAR de la EMA.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.
Referencia:GOG-218
Burger RA et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011; 365 (26): 2473-83

Breve descripción del ensayo
-Nº de pacientes: 1873 (625 grupo control, 625 grupo activo pauta corta CPB15, 623 grupo activo pauta larga CPB15+).
-Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo activo, bevacizumab 15 mg/kg (empezando en el ciclo 2) +carboplatino (AUC 6)+paclitaxel 175 mg/m² (docetaxel 75 mg/m² si toxicidad por paclitaxel) y grupo control, placebo +carboplatino (AUC 6)+paclitaxel 175 mg/m² (docetaxel 75 mg/m² si toxicidad por paclitaxel). Los pacientes del grupo activo se dividieron en dos grupos: uno recibía bevacizumab /3 semanas los 21 ciclos del ensayo y el otro solamente 5 ciclos; el resto hasta 21 ciclos recibían placebo.
-Criterios de inclusión: mujeres con diagnóstico reciente y no tratadas de cáncer de ovario estadio III con enfermedad residual ó IV, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario.
-Criterios de exclusión: pacientes que hubieran recibido tratamiento anteriormente con bevacizumab o quimioterapia contra la enfermedad o radioterapia en el abdomen o pelvis. También se excluyeron pacientes con otro tipo de tumor en los 5 años anteriores a la randomización.
-Pérdidas: 4 en el grupo control, CPP, 1 en el de pauta corta CPB15 y 5 en el de pauta larga CPB15+
-Tipo de análisis: ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado CPB15 N (625)***	***Trat estudiado CPB15+ N (623)***	***Trat control CPP N (625)***
Resultado principal *-SLP* (mediana, meses)*	*11,2*	*14,1*	*10,3*
HR Estratificado (IC95%) *HR no estratificado (IC95%)*	*0,84 (0,73-0,98) p=0.0117* *0,86 (0,75-1,00) p=0.0243*	*0,71 (0,61-0,83) p<0.0001* *0,72 (0,62-0,84) p<0.0001*	
Resultados secundarios de interés			
*Tiempo de supervivencia (mediana, meses)**	*38,7*	*39,7*	*39,3*
-Respuesta objetiva *Pacientes con respuesta objetiva*	*260 (66,2%)*	*266 (66,0%)*	*251 (63,4%)*
Diferencia en respuesta objetiva respecto a grupo	*2,8%*	*2,6%*	

control CPP (IC95%)	*(-3,9 – 9,4%)*	*(-4,0 – 9,2%)*	

**HR de mortalidad = 0.915 ; (IC95%0.727-1,152);p=0.45 comparando CPB15+ con CPP*

El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador (censurando la progresión por CA125 y NPT) muestra una razón de riesgos estratificada de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el brazo CPP y de 18,2 meses en el brazo CPB15+.
La EMA considera que este análisis de sensibilidad es más real, ya que, no tiene en cuenta la progresión si el único marcador era CA125, pero advierte de que puede deberse también a una posible interacción entre la determinación del marcador tumoral y el fármaco, por lo que insta al fabricante a que investigue esta posibilidad.

Tabla 2.
Referencia: ICON7 (B017707)
Perren TJ et all; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cáncer. N Engl J Med 2011; 365 (26): 2484-96

Breve descripción del ensayo:
-Nº de pacientes: 1528 (764 pacientes por rama)
-Diseño: ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, no ciego, controlado con placebo
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo activo (CPB7,5+), bevacizumab 7,5 mg/kg/3 semanas+carboplatino (AUC 5 ó 6)+paclitaxel 175mg/m² durante 6 ciclos (empezando bevacizumab en el ciclo 2) y después solo durante un total de 12 meses (18 ciclos) de tratamiento. Grupo control (CP), carboplatino (AUC 5 ó 6)+paclitaxel 175mg/m², durante 6 ciclos.
Los pacientes que tuvieran que interrumpir paclitaxel no podían sustituirlo con docetaxel, y podían continuar con carboplatino ± bevacizumab, según la randomización. Carboplatino podía ser sustituido por cisplatino.
-Criterios de inclusión: diagnostico confirmado histológicamente de cáncer de ovario, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, estadio I ó IIA alto riesgo o estadio avanzado IIB-IV. ECOG performance status inicial de 0-2, con adecuada coagulación, función renal, hepática y hematológica. También se incluyeron pacientes tratados quirúrgicamente, siempre que la intervención no fuera planeada por progresión de la enfermedad.
-Criterios de exclusión: pacientes que hubieran recibido tratamiento anteriormente con quimioterapia contra la enfermedad o radioterapia en el abdomen o pelvis. También se excluyeron pacientes con otro tipo de tumor en los 5 años anteriores a la randomización.
-Pérdidas: 11 en el brazo control y 8 en el brazo experimental
-Tipo de análisis: ITT

Resultados***

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (764)***	***Trat control N (764)***
Resultado principal *SLP* (mediana, meses)*	*19,8*	*14,4*
HR (IC95%) *p*	*0,87 (0,77 – 0,99)* *<0,001*	
Pacientes con alto riesgo de progresión(1) *SLP (mediana, meses)*	*16,0*	*10,5*
HR (IC95%) *p*	*0,73 (0,60-0,93)* *<0,001*	
Resultados secundarios de interés *Supervivencia global (tiempo desde la randomización hasta la muerte)* *Nº de pacientes que mueren*	*178 (23,3%)*	*200 (26,2%)*
Tiempo de supervivencia (mediana, meses) (IC95%)	*NR (41,1 –NE)***	*NR (38,9 –NE)***
HR (IC95%) *p*	*0,85 (0,69 – 1,04)* *0,11*	
Pacientes con alto riesgo de progresión *Supervivencia global (mediana, meses)*	*36,6*	*28,8*
HR (IC95%) *p*	*0,64 (0,48 – 0,85)* *0,002*	

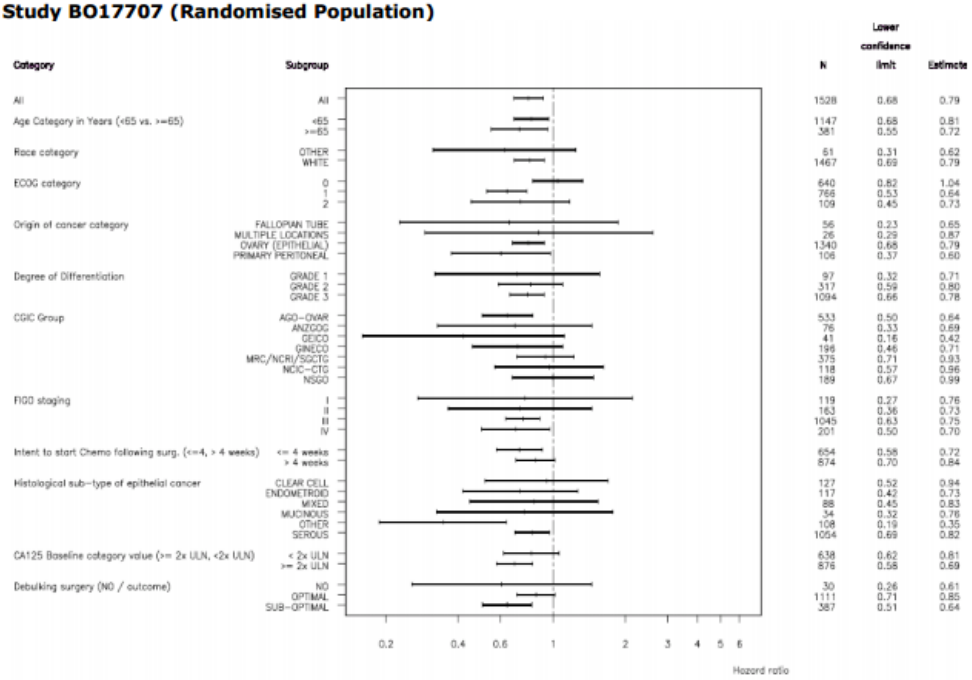
*****Supervivencia libre de progresión (SLP) **b**asado en criterios RECIST
****** NR: no alcanzado; NE: no estimado

*** Datos actualizados a 30 de noviembre de 2010, tras 28 meses de seguimiento. Los datos finales de supervivencia se esperan en 2013.

(1) Alto riesgo de progresión, definido como estadio IV ó estadio III con tumor residual > 1 cm

Los factores pronóstico con diferencias estadísticamente significativas fueron performance status (ECOG 1 vs. 0: p=0.0006, ECOG 2 vs. 0: p=0.0001), grado de diferenciación (Grado 2 vs. 1: p=0.0079, Grado 3 vs. 1: p=0.0113), FIGO stage and cirugía (FIGO Stage I-III citorreducción subóptima vs. Stage I-III citorreducción óptima: p < 0.0001, FIGO Stage IV e inoperable Stage III vs. Stage I-III citorreducción óptima: p < 0.0001), carcinoma peritoneal primario frente a carcinoma epitelial de ovario (p=0.0012), subtipo histológico (mucinoso frente a seroso, p < 0.0001) y CA125 basal (≥2xLSN frente a <2xLSN, p < 0.0001).

Figure 16. Forest Plot of Hazard Ratio for Progression-Free Survival by Subgroup: Study BO17707 (Randomised Population)



5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

- En el ensayo GOG-218, la variable principal de SG se cambió a SLP a mitad del estudio porque mantener el ciego fue imposible, ya que, a la progresión muchos pacientes e investigadores solicitaron información sobre si habían recibido o no bevacizumab para planteamiento de futuras líneas de tratamiento. Sin embargo, sólo un 4% de las pacientes del brazo control recibió bevacizumab en líneas posteriores, sorprendentemente el mismo porcentaje que en los otros brazos del estudio.
- Tanto las características basales de las pacientes como el número de pacientes con violación de protocolo están distribuidas homogéneamente entre los grupos. Una pequeña diferencia se encuentra en el número de pacientes que finalmente no tenían enfermedad residual, mayor en los dos grupos con bevacizumab (39 y 40 pacientes) que en de placebo (27 pacientes).
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre el brazo que tenía bevacizumab en mantenimiento y el control (*p<0.0001*), pero no se encontraron

diferencias significativas en SLP entre el brazo control y el que siguió con placebo en el mantenimiento (10,3 meses frente a 11,2 meses, *p=0.0117*).

- No hubo diferencia en supervivencia global ni en calidad de vida entre ambos brazos, aunque ésta fue algo peor en los grupos de bevacizumab durante el tratamiento combinado con CP.
- Los resultados son similares en el análisis de subgrupos preespecificados en el protocolo.
- En cuanto a las variables secundarias, no se encuentra diferencia en cuanto a supervivencia global en ninguna de las comparaciones de los brazos. Los datos de supervivencia son muy preliminares, ya que un 76% de las pacientes seguían vivas en la fecha del análisis primario. Un análisis posterior, con 46% de pacientes fallecidas, mantiene la misma tendencia.
- Aunque supervivencia global sería la variable deseable para demostrar la eficacia, es cierto que ésta se ve influenciada por las líneas posteriores de tratamiento recibidas, sobre todo en un tumor de larga duración como es el de ovario.
- Aunque las pacientes estaban homogéneamente distribuidas en los grupos en cuanto a factores iniciales, no sabemos cuál fue la sensibilidad a platino de las pacientes. La sensibilidad a platino condiciona las líneas posteriores de tratamiento, y hace que los resultados de supervivencia global sean difícilmente evaluables.
- La calidad de vida, otra de las variables secundarias, también es similar en los tres grupos, aunque ligeramente inferior en los grupos con bevacizumab durante la fase de tratamiento, no durante la de mantenimiento.
- Las variables fueron medidas por los investigadores, aunque luego se pidió una revisión por comité independiente y se mantenían los resultados.
- El análisis también se realizó censurando o no los datos de pacientes cuya progresión se consideró sólo por aumento de CA 125 e igualmente se mantienen los resultados.
- El otro ensayo pivotal (ICON-7) no es ciego, por lo cual puede estar sesgado en los resultados. Además, los resultados presentados no son los finales, ya que no ha finalizado aún.
- Los resultados en cuanto a diferencia de SLP de usar bevacizumab o no, son similares independientemente de la dosis de bevacizumab utilizada (7.5 ó 15 mg/kg), sobre todo en la población de peor pronóstico que comparten.
- La variable principal (SLP) fue evaluada por el investigador. En el ensayo ICON7 la progresión se determinó en base a criterios clínicos o radiológicos, mientras que la progresión basada en el aumento de CA125, tenía que ser confirmada por TAC. Si no se confirmaba, las pacientes permanecían en el estudio. La variable fue evaluada por el investigador principal, lo cual puede estar sometido a sesgos, aunque era un ensayo abierto, en teoría, no conocía a que grupo se habían randomizado las pacientes.
- En este ensayo la mayoría de las pacientes tenían estadio IIIC (57%), mientras que la proporción de pacientes con estadio IV era solo del 14%.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los resultados podrían aplicarse a la práctica del hospital, ya que, el tipo de pacientes es muy parecido. En cuanto a la dosis, en España la autorizada es 15 mg/kg.

-Relevancia clínica de los resultados:

Las variables utilizadas (supervivencia libre de progresión y supervivencia global) son relevantes clínicamente, pero los valores de los resultados obtenidos no lo son.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo**,** al final de este informe de evaluación.

-Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
-Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se dispone de una revisión Cochrane (3), que seleccionó estudios controlados aleatorios que compararon inhibidores de la angiogénesis con quimioterapia estándar o ningún tratamiento en mujeres con cáncer de ovario. No se encontraron ECA finalizados y completamente publicados de inhibidores de la angiogénesis que cumplieran los criterios de inclusión. Se identificaron cinco resúmenes de ECA completados de cuatro agentes inhibidores de la angiogénesis diferentes, con 3.701 participantes.
El metaanálisis de dos ensayos no encontró diferencias estadísticamente significativas de SG entre las mujeres con cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado que recibieron bevacizumab concurrente y de mantenimiento en comparación con mujeres que recibieron quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) sola. Sin embargo, las mujeres que recibieron bevacizumab concurrente y de mantenimiento tuvieron un riesgo una cuarta parte menor de progresión de la enfermedad (RR 0,75, IC95% 0,68 a 0,83, p<0,001), pero aumentó significativamente el riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves, hipertensión moderada y hemorragia grave.
Un ensayo también comparó quimioterapia con bevacizumab concurrente (pero no de mantenimiento) y no encontró diferencias estadísticamente significativas en la SG ni en la SLP. Sin embargo, las mujeres que recibieron bevacizumab tuvieron un riesgo significativamente mayor de hipertensión moderada o grave.
Un ECA de tres brazos de paclitaxel solo o con AMG 386 a dosis alta o baja, en mujeres con cáncer de ovario recidivante no encontró diferencias estadísticamente significativas en la SG.
Todos los ensayos tuvieron un riesgo de sesgo incierto debido en gran parte a que en la fecha en que se realizó la revisión solo se habían publicado en forma de resumen, por lo que los detalles metodológicos estaban poco claros.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver 1.2013 (5):

Recomienda para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, entre otros, paclitaxel más carboplatino, con categoría 1, mientras que entre los miembros del grupo hay desacuerdos importantes en cuanto a recomendar paclitaxel más carboplatino más bevacizumab (categoría 3). La mayoría de los miembros no está de acuerdo en añadir bevacizumab a la quimioterapia en primera línea, porque en los ensayos GOG-0218 y ICON7 no se han encontrado diferencias ni en SG ni en calidad de vida, además de presentar más toxicidad y ser una alternativa más costosa.
En Estados Unidos, no tiene indicación en cáncer de ovario.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son sangrado (no SNC), hipertensión y tromboembolismo. Los más graves, tromboembolismo, sangrado, perforación gastrointestinal y muerte.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en el ensayo GOG-218. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco bevacizumab en 1.215 pacientes para la indicación de cáncer de ovario estadio III ó IV, de trompa de Falopio o peritoneal primario, al menos expuestos durante 5 meses.

Referencia: GOG-218
Nº de pacientes: 1873 (625 grupo control, X, 625 grupo Y) *-Diseño: estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.* *-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo activo, bevacizumab 15 mg/kg+carboplatino (AUC 6)+paclitaxel 175*

mg/m² (docetaxel 75 mg/m² si toxicidad por paclitaxel) y grupo control, placebo +carboplatino (AUC 6)+paclitaxel 175 mg/m² (docetaxel 75 mg/m² si toxicidad por paclitaxel). Los pacientes del grupo activo se dividieron en dos grupos: uno recibía bevacizumab/3 semanas los 21 ciclos del ensayo y el otro solamente 5 ciclos; el resto hasta 21 ciclos recibían placebo
-Criterios de inclusión: mujeres con diagnostico reciente y no tratadas de cáncer de ovario estadio III ó IV, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario.
-Criterios de exclusión: pacientes que hubieran recibido tratamiento anteriormente con bevacizumab o quimioterapia contra la enfermedad o radioterapia en el abdomen o pelvis. También se excluyeron pacientes con otro tipo de tumor en los 5 años anteriores a la randomización.
-Pérdidas: 456 en el grupo control CPP, 822 en total en los grupos tratamiento (457 en el de pauta corta CPB15 y 365 en el de pauta larga CPB15+)
-Tipo de análisis: ITT

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***CPB15 N (607)***	***CPB15+ N (608)***	***Trat control N (601)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	***NNH o NND (IC 95%)***
-Sangrado (no SNC)*	*216(35,6%)*	*223(36,7%)*	*96(16,0%)*	*-20,7% (-15,9% a 25,5 -%)*		*5 (4 a 6)*
-Hipertensión	*143(23,6%)*	*196 (32,2%)*	*81(13,5%)*	*18,8% (-14,1% a 23,4%)*		*5 (4 a 7)*
-Discontinuación de tratamiento	*83(13,77%)*	*100(16,4%)*	*58(9,7%)*	*-6,8% (-3 % a -10.6%)*		*15 (9 a 33)*
-Muerte causada por reacciones adversas	*9(1,5%)*	*14(2,3%)*	*4(0,7%)*	*1,6% (-0.3% a -3,0%)*		*61 (33 a 333)*

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en el ensayo ICON7. Los datos descritos reflejan la exposición del fármaco bevacizumab en 745 pacientes para la indicación cáncer de ovario, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, de alto riesgo en estadio inicial o en estado avanzado expuestos durante 12 meses.

Referencia: ICON7 (B017707)

-Nº de pacientes: 1528 (764 pacientes por rama)
-Diseño: ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, no ciego, controlado con placebo
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo activo (CPB7.5+), bevacizumab 7,5 mg/kg/3 semanas+carboplatino (AUC 5 ó 6)+paclitaxel 175mg/m² durante 6 ciclos y después solo para un total de 12 meses (18 ciclos) de tratamiento. Grupo control (CP), carboplatino (AUC 5 ó 6)+paclitaxel 175mg/m², durante 6 ciclos.
Los pacientes que tuvieran que interrumpir paclitaxel no podían sustituirlo con docetaxel, y podían continuar con carboplatino ± bevacizumab, según la randomización. Carboplatino podía ser sustituido por cisplatino.
-Criterios de inclusión: diagnostico confirmado histológicamente de cáncer de ovario, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, de alto riesgo en estadio inicial o en estado avanzado. ECOG performance status inicial de 0-2, con adecuada coagulación, función renal, hepática y hematológica. También se incluyeron pacientes tratados quirúrgicamente, siempre que la intervención no fuera planeada por progresión de la enfermedad.
-Criterios de exclusión: pacientes que hubieran recibido tratamiento anteriormente con quimioterapia contra la enfermedad o radioterapia en el abdomen o pelvis. También se excluyeron pacientes con otro tipo de tumor en los 5 años anteriores a la randomización.
-Pérdidas:
-Tipo de análisis: ITT

Resultados de seguridad*

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (745)***	***Trat control N (753)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
-Reacción adversa grado 1 ó 2	*254(34%)*	*331(44%)*	*-9,9% (-14,8% a -4,9%)*		*10 (7 a 20)*
-Reacción adversa grado 3 ó 4	*483(65%)*	*410(54%)*	*10,4% (5.4% a 15,3%)*		*10 (7 a 19)*
-Reacción adversa grado 5	*8(1%)*	*9(1%)*	*-0,1% (-1,2% a 1%)*		
-Sangrado grado 1 ó 2	*286(38%)*	*85(11)%*	*27,1% (22,9% a 31,3%)*		*4 (3 a 4)*
-Sangrado grado 3	*9(1%)*	*2(<1%)*	*0,9% (0,1% a 1,8%)*		*106 (56 a 1000)*
-Sangrado mucocutáneo grado 1 o 2	*271(36%)*	*55(7%*	*29,1% (25,1% a 33%)*		*3 (3 a 4)*
-Tromboembolismo grado1 o 2	*29(4%)*	*22(3%)*	*1% (-0,9% a 2,8%)*		
-Tromboembolismo grado 3	*51(7%)*	*23(3%)*	*3,8% (1,6% a 6,0)*		*26(17 a 63)*
-Perforación gastrointestinal	*10(1%)*	*3(<1%)*	*0,9% (0 a 1,9%)*		*Error*

*Datos actualizados a 30 de noviembre de 2010, tras 28 meses de seguimiento

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No disponibles

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones
Pacientes de edad avanzada: no es necesario un ajuste de dosis en estos pacientes.
Insuficiencia renal: no se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: no se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica: no se han estudiado la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

-Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
Embarazo

-Interacciones:
Con algunos antineoplásicos se han detectado interacciones:
Sunitinib: anemia hemolítica microangiopática que se acompañó en algunos casos de hipertensión, creatinina elevada y síntomas neurológicos (reversible tras la retirada de bevacizumab)
Platinos o taxanos: aumento de las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (a veces mortal)
Panitumumab y cetuximab: descenso de la SLP y/o SG e incremento de la toxicidad (en estudios en cáncer de colon y recto metastásico.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Pueden producirse errores de medicación a la hora de la dilución de la dosis (volumen incorrecto, diluyente incorrecto…).
Hay que tener en cuenta que bevacizumab es un fármaco que se utiliza a diferentes dosis para diferentes tumores, así como que el tiempo de infusión varía según sea primero, segundo o ciclos sucesivos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Carboplatino+Paclitaxel	**Bevacizumab+Paclitaxel+Carboplatino**	
Precio unitario* (PVL+IVA)	Carboplatino: 0,06€/mg Paclitaxel: 0.1€/mg	Bevacizumab : 3,4€/mg Paclitaxel: 0.1€/mg Carboplatino: 0,06 €/mg	
Posología**	400mg/m²+175mg/m² cada 3 sem	**15mg/kg**+175mg/m²+400 mg/m² cada 3 sem 6 ciclos + Bevacizumab 15mg/kg cada 3 sem hasta completar un total de 22 ciclos (bevacizumab desde ciclo 2)	**7.5mg/kg**+175mg/m²+400 mg/m² cada 3 sem 6 ciclos + Bevacizumab **7.5mg/kg** cada 3 sem durante 12 ciclos más o hasta progresión (bevacizumab desde ciclo 2)
Coste día	62.25 €	3.377,25 €	1.719,75 €
Coste tratamiento	373,5 €	43.168,5 €	25.236 €

completo* **		(6 ciclos CP+13 ciclos B)	(6 ciclos CP+15 ciclos B)
Costes asociados	-	-	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Terapia de referencia	+ 42.795 €	+ 24.862,5 €

*Para el precio/mg se ha tenido en cuenta el precio aprobado según el Acuerdo Marco

**Para realizar los cálculos se supone una superficie corporal de 1,5 m² y un peso de 65 Kg. Además se considera una dosis media de carboplatino de 400 mg/m².
***Para el coste del tratamiento completo se ha tenido en cuenta la mediana de ciclos administrados (14 ciclos en el ensayo que utilizó 15mg/kg de bevacizumab y 16 ciclos en el que utilizó 7.5mg/kg)

Se ha incluido una columna con el coste en el caso de utilizar la dosis y ciclos del ensayo ICON

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)
Variables binarias

Referencia	Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Medicamento con que se compara**	**Diferencia de medianas**	**Coste incremental**	**Coste/año de vida libre de progresión**
GOG-218	Principal	Aumento en mediana de PFS (meses)	Placebo	3,8 meses	42.795 €	**135.142 €**
ICON7	Principal	Aumento en mediana de PFS (meses)	Placebo	5,4 meses	24.862,5 €	**55.250 €**

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Un análisis coste-efectividad realizado por Cohn y colaboradores (6), concluye que la adición de bevacizumab al tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de ovario no es coste-efectiva. Este estudio compara los tres grupos del estudio GOG218. Considerando la SLP, el número de pacientes que tuvieron perforación intestinal y los 600 pacientes incluidos en cada brazo, calcula un coste de paclitaxel+carboplatino de 2.5 millones de dólares, comparado con 21.4 millones si se añade bevacizumab al esquema y 78.3 millones si se continua con bevacizumab en mantenimiento (costes directos).

De todas formas, el estudio está hecho con la perspectiva de costes de Estados Unidos, por lo que no es del todo aplicable a nuestro medio.

Table 3. Sensitivity Analysis With Hypothetically Increased PFS for Bevacizumab-Containing Arms

Treatment	Hypothetical PFS (months)	Cost ($)	Cost-Effectiveness Ratio ($)	ICER per PF-LYS ($)
PC	10.3	2.5 M	247,616	Referent
PCB	21.2	21.4 M	1.0 M	35,976
PCB+B	32.1	78.3 M	2.5 M	106,836

Abbreviations: PFS, progression-free survival; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PF-LYS, progression-free life-year saved; PC, paclitaxel and carboplatin; M, million; PCB, paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab; PCB+B, paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab plus maintenance bevacizumab.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente*	NNT*	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- En ninguno de los dos ensayos se ha observado concordancia de los resultados obtenidos en cuanto a SLP y SG, por lo que los resultados de SLP podrían estar sesgados, aunque los resultados del ensayo ICON son aún inmaduros.

- Si bien ambos estudios han demostrado beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SLP con bevacizumab, este beneficio ha sido solamente cuando se ha continuado mantenimiento con bevacizumab. Bevacizumab más quimioterapia no mejoró la SLP frente a quimioterapia sola en inducción, por lo que el papel de bevacizumab añadido a quimioterapia nos crea confusión, quizá bastaría con añadirlo una vez acabada la quimioterapia. Además, debido a que la inducción con beva no es suficiente, sino que lo que ha demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión es el mantenimiento, y que el ensayo de de Markaman et al, que tras 6 ciclos de tratamiento estándar (platino + Carbo) seguido de 3 o 12 ciclos de paclitaxel, muestra una diferencia de supervivencia libre de progresión de la rama de 12 ciclos con respecto a la de 3 (y asumimos que al menos igual con respecto a placebo) de 7 meses (22 & 14, p=0,006; HR ajustado =0,68), y si este enfoque de tratamiento tiene impacto o no en la supervivencia global será confirmado por el estudio NCT00108745 (GOG-212)

- En los pacientes tratados con bevacizumab en los ensayos clínicos, fueron más frecuentes las reacciones adversas grado 3 o superior, los sangrados, hipertensión grado 2 o superior, tromboembolismo y perforación gastrointestinal.

- Con los resultados que tenemos actualmente, la ganancia en términos de SLP de añadir bevacizumab en primera línea para el tratamiento del cáncer de ovario, conlleva un aumento de toxicidad sin mejoría en cuanto a SG ni calidad de vida, a un coste muy elevado.

- En el único subgrupo que se encuentra una diferencia de 7.8 meses en SG es en el de alto riesgo de progresión: grado IIIC con tumor residual > 1 cm ó grado IV, siendo la dosis utilizada en este ensayo la mitad de la dosis aprobada por la EMA (7.5 mg/Kg) y con menor número de ciclos de tratamiento.

- Los datos finales del estudio ICON7, si se mantiene ventaja de supervivencia global en las pacientes de peor pronóstico, podrían dilucidar el tipo de paciente que más se beneficie de la adición de bevacizumab a un coste asumible.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

☐ **A-. EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT** por ausencia de algunos requisitos básicos.

☐ **A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.

☐ **A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT** por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.

X **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

☐ **B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital

☐ **C-1**.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

☐ **C-2.-** El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la *relación coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

☐ **D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas

☐ **D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

☐ **E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Burger RA et all; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2473-83(3)
2. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Lederman JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, Du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stäle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Quian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cáncer. N Engl J Med. 2011 Dec 29; 365(26):2484-96
3. Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, Kehoe S, Nicum S, Morrison J. Inhibidores de la angiogénesis para el tratamiento del cáncer de ovario (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 9 .Art.No.: CD007930.DOI: 10.1002/14651858.CD007930.
4. Assessment report. Avastin. Bevacizumab. Procedure No.: EMEA/H/C/000852/II/0041. 17 November 2011. EMA/CHMP/788079/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency.
5. National Comprehensive Cancer Network 10/12/12: Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 1.2013. Disponible en: www.nccn.com. [Consultado 01/11/2012]
6. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O´Malley DM and Straugh JM. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol 2011; 29:1247.
7. Markman M, Liu P.Y, Moon,J et al. Gynecologic Oncology 114; 195-8

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

Mª del Pilar González Macías, Mª José Martínez Bautista, Nuria Muñoz Muñoz.

Diciembre 2012

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado: ICON-7

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 **CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	**No**	
-¿El comparador es adecuado?	**Si**	Es el tratamiento habitual.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	**No**	
-¿El seguimiento ha sido completo?	**No**	Todavía no ha finalizado
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también *per protocol*?	**Si**	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No es ciego

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	El tratamiento estándar en nuestro medio es carbopaltino+paclitaxel
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Se observa beneficio solamente en pacientes en estadio avanzado de la enfermedad
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Los resultados obtenidos no son los finales (ensayo aún en curso). La dosis de bevacizumab empleada es la mitad de la que aparece en la ficha técnica del medicamento.

Referencia del ensayo evaluado: GOG-218

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 **CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	**No**	
-¿El comparador es adecuado?	**Si**	Es el tratamiento habitual.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	**No**	
-¿El seguimiento ha sido completo?	**Si**	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también *per protocol*?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	El tratamiento estándar en nuestro medio es carbopaltino+paclitaxel
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Solamente se aprecia beneficio en la rama de tratamiento largo
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	**Texto de la alegación**	**Respuesta**
César A. Rodríguez Sánchez Secretario Científico SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA	*EN EL APARTADO* -Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital: Relevancia clínica de los resultados: SE AFIRMA: **"Las variables utilizadas (supervivencia libre de progresión y supervivencia global) son relevantes clínicamente, pero los valores de los resultados obtenidos no lo son", y se argumenta en los anexos que esto es debido a que el beneficio se limita a estadios avanzados.** Considerando esta limitación, los resultados aportados muestran un beneficio significativo y relevante para pacientes en estos estadios y la importancia del beneficio es independiente de que se trate de enfermedad en un estadio más tardío, puesto que se cumplen los criterios de ganancia en SLP.	La argumentación del anexo no es referente a esa afirmación, sino a la aplicabilidad de un ensayo en concreto (ICON7), en el que el beneficio se limita a un subgrupo de pacientes del ensayo. No se debe relacionar una afirmación con otra, está fuera de contexto.
César A. Rodríguez Sánchez Secretario Científico SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA	EN EL ÁREA DE CONCLUSIONES SE AFIRMA: • "En ninguno de los dos ensayos se ha observado concordancia de los resultados obtenidos en cuanto a SLP y SG, por lo que los resultados de SLP podrían estar sesgados, aunque los resultados del ensayo ICON son aún inmaduros.". LA SUPERVIVENCIA GLOBAL SE VE INFLUENCIADA POR LOS TRATAMIENTOS SUCESIVOS ESPECIALMENTE EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y NO NECESARIAMENTE HA DE SER CONCORDANTE CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN. • Si bien ambos estudios han demostrado beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SLP con bevacizumab, este beneficio ha sido solamente cuando se ha continuado mantenimiento con bevacizumab. Bevacizumab más quimioterapia no mejoró la SLP frente a quimioterapia sola en inducción, por lo que desconocemos por el momento cual es el papel de bevacizumab añadido a quimioterapia en cáncer de ovario, o si bastaría con añadirlo una vez acabada la quimioterapia. ASPECTO ESPECULATIVO. EL DISEÑO DEMUESTRA QUE QT + BEVACIZUMAB MEJORA LA SLP Y ES LA ÚNICA CONCLUSIÓN EXTRAIBLE. • En el único subgrupo que se encuentra una diferencia de 7.8 meses en SG es en el de alto riesgo de progresión: grado IIIC con tumor residual > 1 cm ó grado IV, siendo la dosis utilizada en este ensayo la mitad de la dosis aprobada por la EMA (7.5 mg/Kg) y con menor número de ciclos de tratamiento. EN TODO CASO ESTE APARTADO DEFINE EL GRUPO DE PACIENTES Y LA DOSIS QUE PODRÍA REMONEDARSE PARA LA APROBACIÓN Y NO UN ARGUMENTO EN CONTRA. • Los datos finales del estudio ICON7, si se mantiene ventaja de supervivencia global en las pacientes de peor	Es deseable que exista esa concordancia, lo que se busca principalmente es que los pacientes vivan más. Si una diferencia en SLP no lleva a una supervivencia global, los resultados no son tan importantes, sobre todo cuando esta SLP no lleva aparejada un aumento en calidad de vida. Efectivamente no es una conclusión que se pueda extraer del estudio. No está redactada como tal sino como un comentario analizando una posibilidad. Se modifica algo la redacción pero manteniendo la idea inicial de los autores. Es justo eso lo que se comenta, que en ese grupo de pacientes, una dosis menor y menor número de ciclos obtiene una diferencia importante. No es ningún argumento en contra de nada,

	pronóstico, podrían dilucidar el tipo de paciente que más se beneficie de la adición de bevacizumab a un coste asumible. ACORDE CON EL PÁRRAFO ANTERIOR.	creemos que ha sido mal interpretado. Ver párrafo anterior.
José Antonio Sagasta RBL Roche Farma	Evaluación de la eficacia o Se solicita actualizar los datos de eficacia según la ficha técnica autorizada del producto para los estudios GOG-218 e ICON-7 e incluir los datos de eficacia del análisis censurado del marcador CA-125 del estudio GOG-218. o CA-125 marcador inespecífico que no puede ser decisor de progresión de la enfermedad por sí solo. La definición de la progresión basada en su elevación exclusiva tiene una menor relevancia clínica o Aunque en el informe se indica que los resultados son independientes de la dosis utilizada es importante destacar la diferencia en beneficio así como las distintas poblaciones para ambos estudios; ▪ 7,5mg/Kg el incremento en población global conseguido para SLP fue de 2,4 meses mientras que con 15mg/kg fue de 4,1 meses con un incremento en el análisis censurado de CA-125 de 6 meses estadísticamente significativo. ▪ La evidencia científica por las poblaciones estudiadas del GOG-218 e ICON-7 revelan que las pacientes con enfermedad residual obtienen un beneficio significativo. o Si bien los estudios no han podido demostrar Supervivencia Global ni calidad de vida significativa debido a las limitaciones que existen por ser un tumor de la larga duración, se solicita que se tenga en cuenta en el informe las limitaciones que existen para estas variables. La ausencia de SG obedece a varias causas: larga supervivencia post-progresión (superior a 20 meses), las sucesivas líneas de tratamiento post-progresión, y el efecto del "cross-over" (es decir pacientes que reciben el fármaco en investigación tras finalizar el estudio). Además, Bevacizumab no deterioró la calidad de vida en las pacientes tratadas o El informe solo comenta la guía americana NCCN, deberían de incluirse también otras fuentes de consulta a nivel europeo. Paises como Francia, Alemania, Suecia, Austria, Dinamarca y Finlandia (Grupos Cooperativos de Cáncer de Ovario) han hecho pública Guías de tratamiento que recomiendan el uso de Avastin siguiendo los criterios de la Ficha Técnica aprobada por EMA.	Se incluyen los datos del análisis de sensibilidad con los datos censurados de CA125. Es cierto que son más reales en la práctica clínica, aunque también es posible una cierta interacción entre bevacizumab y CA125, como recoge la discusión científica de la EMA, recomendando investigar sobre esto al fabricante. En el informe se indica que los resultados son similares, especialmente en las poblaciones más parecidas de ambos estudios. Se hace un comentario al respecto. Sin embargo, seguimos convencidos de que la variable robusta y deseable sería supervivencia global, de hecho la primera elegida por los investigadores. Generalmente en este apartado se indican guidelines de uso más generalizado (NCCN, ESMO ó NICE). NICE está pendiente de resultado para principios de 2013.
José Antonio Sagasta RBL Roche Farma	Evaluación de la Seguridad o Los datos de las tablas de seguridad que se presentan en el informe no reflejan los datos publicados respecto a la	Es cierto, se elimina la referencia del artículo publicado, ya que los

	referencias que se señalan ya que tanto para el estudio GOG-218 (Burger et al, NEJM 2011) como ICON-7 (Perren et al; NEJM 2011) se describen los efectos adversos de relevancia clínica con grado> 2. En general, la combinación de Bevacizumab con Carboplatino-Paclitaxel en primera línea de tratamiento de CEO avanzado fue bien tolerado, la mayoría de los abandonos del tratamiento acaecidos en el seno del estudio GOG-0218 se debió a la progresión de la enfermedad y el perfil de toxicidad de los estudios GOG-0218 y ICON-7 fue consistente con los descritos en otros estudios de la combinación de Bevacizumab con quimioterapia, y no se describió ningún evento adverso inesperado o nuevo. El texto reflejado en el informe en cuanto a interacciones no se adecúa a la ficha técnica del producto por lo que se propone incluir lo que han reflejado las autoridades sanitarias	datos procedían de los estudios pero con los datos de la discusión científica de la EMA, no los publicados. El informe no pretende ser una copia de la ficha técnica, se han reflejado las interacciones que pudieran ser peligrosas para el paciente.
José Antonio Sagasta RBL Roche Farma	AREA ECONÓMICA o El coste por vial a utilizar en la presente evaluación debería de ser el PVL-7,5%con IVA (4%) en lugar del PVL con IVA (4%) al ser el primero el coste real para el SAS. o El coste/mg a utilizar en los cálculos desarrollados en la sección 7.1 debería ser así de 3,17€/mg (en lugar de 3,4€/mg). o En el coste tratamiento completo para la rama Bevacizumab, se utiliza 21 ciclos; este valor corresponde a la duración máxima en estudio GOG218. Se propone como más apropiado el uso de la mediana de ciclos de Bevacizumab administrados (14 ciclos). Este último a diferencia del anterior representa un valor poblacional, no individual, que aporta además información directa sobre el tiempo real de exposición al fármaco. o En la sección de coste-eficacia incremental, además de la consideración de los puntos anteriores se propone eliminar el CEI de la denominada "pauta corta" (no demostración de eficacia) y utilizar los datos de eficacia para la "pauta larga" reflejados en la ficha técnica del producto tanto para el análisis sin censura por CA-125 (14,7m vs 10,6m) como para el análisis con censura por CA-125 (18,2m vs 12 m). Este último análisis fue una exigencia regulatoria y es esperable refleje de una forma más fiable la eficacia real del fármaco tal y como se detalla en alegaciones anteriores. o Respecto a la publicación de Cohn et al, deberían incluirse las limitaciones del mismo, fundamentalmente: no utiliza los datos de eficacia reflejados en ficha técnica, considera 22 ciclos de duración de tratamiento para Bevacizumab (ver puntos anteriores) y está desarrollado para el entorno sanitario americano (i.e. coste de perforación de $138.000, la estimación en España de 20.000€) por lo que su aplicabilidad a nuestro sistema sanitario es limitado	El coste utilizado ha sido el del Acuerdo Marco. La variación consideramos que no es muy importante. Tampoco se han tenido en cuenta variaciones en contra que pudiera haber en precio, como por ejemplo la pérdida de restos de viales. Se aportan los nuevos cálculos en el informe. Se aportan los nuevos cálculos en el informe. Atendiendo a sus indicaciones, se ha eliminado la pauta corta. En cuanto a los datos de eficacia, se han mantenido los de NEJM, para que sean concordantes con el resto de datos del presente informe. Se añade un comentario en el que se incluyen esas limitaciones.