

## SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) PARA EL CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud y de la Dirección Médica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Fecha de informe: 12 de marzo de 2009

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadoras: Lidia García Pérez, Renata Linertová

### Resumen:

**Tecnología evaluada:** Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Principio activo: bevacizumab.

**Indicación:** Avastin® está aprobado, en combinación con paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. También está aprobado para otros cánceres (colon, recto, pulmón, riñón).

**Efectividad clínica y seguridad:** La efectividad de bevacizumab está avalada por un solo ensayo clínico aleatorizado de mediana calidad. Según los resultados de este ensayo, bevacizumab en combinación con paclitaxel, en comparación con paclitaxel monoterapia, mejora la supervivencia libre de progresión (particularmente significativa en pacientes menores de 65 años y en pacientes recibiendo terapia adyuvante con taxano); pero no así la supervivencia global y la calidad de vida. El ensayo clínico mostró diferencias relevantes en la aparición de efectos tóxicos en contra de la terapia combinada.

**Coste e impacto presupuestario:** El coste de un año completo de tratamiento con Avastin® por paciente varía de 811 a 888 € por kg de peso corporal. No existen estudios sobre la relación coste-efectividad. Teniendo en cuenta diversos datos de prevalencia de la enfermedad y de indicación y utilización del medicamento, se estima el impacto presupuestario de la financiación de Avastin® en aproximadamente 1,4 millones de euros al año.

**Recomendación:** Se recomienda no financiar el tratamiento con Avastin® en pacientes con cáncer de mama metastásico hasta en tanto no se produzcan nuevos resultados que despejen las dudas sobre su efectividad y coste-efectividad. Si se decidiera financiar el tratamiento, deberían tenerse en cuenta criterios restrictivos de indicación.

## INTRODUCCIÓN

Avastin® (bevacizumab) es el primer medicamento que inhibe o impide la angiogénesis en los tejidos cancerosos al actuar sobre la proteína denominada Factor de Crecimiento Endotelial Vascular. De esta manera bevacizumab detiene el suministro sanguíneo hacia el tumor, evitando su crecimiento y la metástasis.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han autorizado Avastin® en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastático. Avastin® está aprobado además como tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal metastático, cáncer de pulmón no microcítico metastático o recidivante, (salvo tipo histológico con predominio de células escamosas) y cáncer renal metastático.

Actualmente este tratamiento es ofrecido en Canarias por el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, por el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y por el Hospital Universitario de Canarias.

### Cuadro 1. Descripción de la tecnología

**Nombre comercial:** Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

**Indicación:** Avastin® está indicado, en combinación con paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastático (y para otros cánceres).

**Laboratorio:** ROCHE REGISTRATION LIMITED

**Fecha de autorización en España:** 8 de febrero de 2005

**Dispensación:** Uso hospitalario, debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

**Composición:** Bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino).

**Presentación:** Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml o 400 mg en 16 ml

**Administración y dosis:** 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 administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente. 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.

## **OBJETIVOS DEL INFORME**

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y la coste-efectividad de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año y su impacto presupuestario sobre el Servicio Canario de la Salud.

## **METODOLOGÍA**

### **Revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante.**

Se buscó información sistemáticamente en las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas y meta-buscadore: MEDLINE, MEDLINE in process, Cochrane, NHS CRD, TRIP Database y ClinicalTrial.gov. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas ni idiomas y consistió en la combinación de los términos bevacizumab, avastin y breast. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una revisión narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama metastático tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

### **Estimación del coste y análisis del impacto presupuestario**

Se realizó una estimación bruta del coste directo del tratamiento con bevacizumab por paciente y año. La cantidad de recursos consumidos (dosis) del tratamiento farmacológico se ha estimado a partir de la ficha técnica del laboratorio. Los datos de costes unitarios (PVL) han sido facilitados por varios Servicios de Farmacia hospitalaria de Canarias. Los costes se expresan en euros de 2008.

Posteriormente se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría para el Servicio Canario de la Salud la indicación de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático en todos sus centros hospitalarios, mediante la comparación de varios escenarios. Para ello se solicitó datos de prevalencia al CMBD de Canarias (estos datos son aproximados ya que el CMBD solo recoge información de ingresos en hospitales públicos y no fue diseñado para estimación de prevalencias de enfermedad). También se consultó con expertos en farmacia hospitalaria y oncólogos de Canarias que nos facilitaron información sobre el coste de medicamento y sobre el número de pacientes susceptibles de recibir este tratamiento atendiendo a criterios clínicos.

## RESULTADOS

### Efectividad clínica

La estrategia de búsqueda dio como resultado 34 referencias bibliográficas una vez eliminados duplicados, la mayoría de las cuales no fueron seleccionadas. No se localizó ninguna revisión sistemática que respondiera al objetivo planteado aunque si algunas revisiones e informes que permitieron la identificación de estudios primarios (Takeda et al 2008, EMEA). Puesto que la agencia europea y española del medicamento sólo han autorizado la combinación de bevacixumab y paclitaxel, aquellos estudios identificados que evaluaban bevacizumab en combinación con algún otro medicamento distinto de paclitaxel han sido excluidos del presente informe. Se incluyó por tanto un único ensayo clínico aleatorizado (Miller et al 2007, E2100).

Miller et al publicaron en 2007 el único ensayo clínico completado hasta ahora en el que se valora bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático (véase tabla 1). De diciembre de 2001 a mayo de 2004 fueron reclutados 722 pacientes (los autores realizaron una estimación previa del tamaño muestral), de los cuales un 6,8% no cumplieron con los criterios de selección para el análisis de la eficacia (criterios de inclusión y exclusión ampliamente detallados en el artículo). Por lo tanto, 673 pacientes constituyeron la población para el análisis por intención de tratar: 347 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir paclitaxel y bevacizumab y 354 a recibir sólo paclitaxel. La asignación fue realizada mediante bloques permutados dentro de estratos según varios factores como tiempo libre de enfermedad, número de sitios con metástasis, quimioterapia previa y estado estrógeno-receptor. Los autores no especifican quién realizó la aleatorización ni si el proceso se mantuvo oculto. No hubo doble cegamiento durante la realización del estudio, es decir, tanto los investigadores como los pacientes conocían el grupo al que cada paciente había sido asignado.

Según los autores no había diferencias entre los dos grupos en sus características basales, salvo en dos de ellas, “localización de la enfermedad en víscera” ( $p=0,009$ ) y “evaluación de la enfermedad medible” ( $p=0,007$ ). Los autores informaron del número y motivo de las pérdidas durante el seguimiento en ambos grupos.

El estudio fue financiado en parte por el laboratorio fabricante de bevacizumab aunque los autores resaltan que no participó en el diseño ni la recogida de datos.

Las dosis pautadas en cada grupo se describen en la tabla 1 y con más detalle en el artículo. Los autores evaluaron diversos tipos de medidas de resultados, tanto primarias como secundarias (véase tabla 1) además de otras medidas como estado clínico, función hepática o creatinina sérica, entre otros. Se emplearon diversas pruebas estadísticas para observar las diferencias entre grupos dependiendo del tipo de medida que se tratara. Los autores realizaron análisis por intención de tratar para las medidas de eficacia y análisis de pacientes tratados para la evaluación de los efectos tóxicos.

Tabla 1: Características del ensayo clínico incluido (Miller et al 2007)

Diseño	Ensayo clínico en fase III, abierto, aleatorizado (y probablemente multicéntrico).
Intervenciones	<p>Bevacizumab + paclitaxel vs Paclitaxel</p> <p>Bevacizumab: 10 mg/kg intravenoso los días 1 y 15; infusiones de 90 min inicialmente, luego disminuidas a 60 min y 30 min si era tolerado.</p> <p>Paclitaxel: 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada ciclo de 28 días; dosis reducida a 65 mg/m<sup>2</sup> si aparecían ciertos efectos tóxicos.</p> <p>Los pacientes continuaron en tratamiento hasta que la enfermedad progresó o hasta que ocurrieron efectos tóxicos graves.</p>
Pacientes	<p>Pacientes con cáncer de mama metastático confirmado histológica o citológicamente que no hubieran recibido previamente terapia citotóxica para enfermedad metastática (entre otros criterios de inclusión y exclusión).</p> <p>-Grupo de terapia combinada: BEVACIZUMAB + PACLITAXEL (N=347):                      edad mediana: 56 años                      tiempo medio de seguimiento: 41,6 meses</p> <p>-Grupo PACLITAXEL (N=326):                      edad mediana: 55 años                      tiempo medio de seguimiento: 43,5 meses</p>
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA:                      -Supervivencia libre de progresión: tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. La progresión fue determinada mediante el Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), al inicio y cada 12 meses, si la enfermedad era medible. En pacientes sin lesiones medibles la progresión se definió como desarrollo de nuevas lesiones o “progresión inequívoca” de lesiones existentes.</p> <p>SECUNDARIAS:                      -Supervivencia global                      -Ratio respuesta-objetivo                      -Calidad de vida: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), al inicio y en las semanas 17 y 33.                      -Efectos tóxicos: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versión 2.0.</p>

Los principales resultados se resumen en la tabla 2. La combinación de bevacizumab y paclitaxel prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con paclitaxel solo ( $p < 0,001$ ). La terapia combinada también mejoró el ratio respuesta objetivo tanto en el conjunto de pacientes como en el subgrupo de pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio ( $p < 0,001$ ); y mejoró el ratio de supervivencia al año ( $p = 0,01$ ) si bien la supervivencia global fue similar en ambos grupos ( $p = 0,16$ ).

Tabla 2. Resultados del ensayo clínico incluido (Miller et al 2007)

Medida de resultado	Bevacizumab + Paclitaxel	Paclitaxel	Hazard ratio	p-value
Supervivencia libre de progresión (mediana, en meses)	11,8	5,9	0,60	<0,001
Ratio respuesta-objetivo (%)	36,9	21,1	-	<0,001
Ratio respuesta-objetivo en subgrupo de pacientes con enfermedad medible al inicio (%)	49,2	25,2	-	<0,001
Ratio de supervivencia al año (%)	81,2	73,4	-	0,01
Supervivencia global (mediana, meses)	26,7	25,2	0,88	0,16

El análisis de subgrupos favoreció la terapia combinada frente a paclitaxel, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, en todos los subgrupos, aunque solo de forma significativa en aquellos pacientes menores de 65 años y en pacientes que recibían terapia adyuvante con taxano: el efecto de bevacizumab disminuyó significativamente con la edad ( $p=0,04$ ); la terapia combinada prolongó la supervivencia libre de progresión de 3 a 12 meses (hazard ratio=0,46;  $p<0,001$ ) en aquellos pacientes tratados con taxano.

El análisis de las puntuaciones obtenidas mediante el cuestionario de calidad de vida FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast), no mostró diferencias en el cambio medio de las puntuaciones desde el inicio hasta las semanas 17 y 33 (los autores no aportan valores de  $p$  ni otros datos numéricos). Dado que un número significativo de pacientes no respondió al cuestionario, el Marketing Authorization Holder (MAH) realizó un análisis con un método conservador de imputación de los datos perdidos y concluyó que existe una tendencia hacia una mejor calidad de vida relacionada con la salud con el tratamiento de bevacizumab ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)). Sin embargo el hecho de que estos datos se recogieron en un estudio abierto (sin enmascaramiento), hace que la conclusión sea menos fiable.

Este ensayo clínico es de mediana calidad. La pregunta está claramente definida, la elección del comparador es adecuada y el tamaño muestral considerable. La asignación de pacientes a los grupos fue aleatoria aunque el método de aleatorización no está claramente descrito por lo que no se puede asegurar que hubiera ocultamiento de la asignación. No hubo enmascaramiento, por lo que puede haberse producido un sesgo de realización durante el estudio. Sin embargo, la elección de un diseño abierto pudiera estar justificada por la existencia de efectos tóxicos que debían ser controlados. Los dos grupos no son similares en todas sus características al inicio y se producen pérdidas a lo largo de la realización del estudio. Los autores compensan este punto mediante análisis por intención de tratar, análisis de subgrupos y análisis de regresión multivariante con el fin de tomar en consideración los posibles factores de confusión.

Las medidas de resultado evaluadas son las relevantes aunque la supervivencia global debiera haber sido una medida de resultado primaria ya que así lo recomienda la EMEA cuando se trata de medicamentos para el cáncer con alta toxicidad. El MAH tiene actualmente en marcha una evaluación independiente de las imágenes radiológicas. Se espera que la revisión no cambie el nivel de significación en cuanto a

la prolongación de la supervivencia libre de progresión con bevacizumab. No obstante proporcionará una evaluación más fiable de la magnitud de la prolongación de supervivencia libre de progresión y podría confirmar que esta prolongación no es atribuible a ningún sesgo del estudio. Además se revisarán datos sobre supervivencia global. Estaba previsto disponer de este informe a finales de 2007, sin embargo no hemos podido encontrar ninguna referencia sobre este particular ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).

## Seguridad

Con el objeto de informar sobre la seguridad de bevacizumab se tomó en consideración, además del ensayo clínico publicado por Miller et al, la discusión científica redactada por la EMEA en febrero de 2007 sobre la extensión de la indicación de bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de mama metastático ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)). En esta discusión se valoraba la seguridad de bevacizumab fundamentándose en el ensayo E2100 (Miller et al 2007) y en los estudios AVF0776g y AVF2119g. En el estudio AVF0776g se evaluaba bevacizumab como monoterapia en pacientes con recaída del cáncer y en el estudio AVF2119g se evaluaba bevacizumab en combinación con capecitabina frente a monoterapia con capecitabina en pacientes previamente tratados del cáncer. En general, en los tres estudios los efectos adversos más comunes fueron los desórdenes gastrointestinales aunque no eran significativamente diferentes entre grupos de tratamiento.

No obstante, el ensayo clínico de Miller et al 2007 mostró, de forma estadísticamente significativa, mayores efectos tóxicos de la terapia combinada en comparación con paclitaxel monoterapia en términos de infección, fatiga, neuropatía de grado 3 y 4, hipertensión, isquemia cerebrovascular, dolor de cabeza y proteinuria (véase tabla 3). No hubo diferencias entre grupos en el resto de efectos tóxicos valorados (reacción alérgica, neutropenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, náusea, vómito, estomatitis, anorexia, aspartato aminotransferasa incrementada, artralgia, mialgia, trombosis o embolismo, disfunción ventricular izquierda, hemorragia, perforación gastrointestinal).

Tabla 3. Efectos tóxicos (Miller et al 2007)

Efecto	Bevacizumab + Paclitaxel (N=365)		Paclitaxel (N=346)		p-value
	% pacientes con Grado 3	% pacientes con Grado 4	% pacientes con Grado 3	% pacientes con Grado 4	
Infección	8,8	0,5	2,9	0	<0,001
Fatiga	8,8	0,3	4,6	0,3	0,04
Neuropatía sensorial	23,0	0,5	17,1	0,6	0,05
Hipertensión	14,5	0,3	0	0	<0,001
Isquemia cerebrovascular	0,8	1,1	0	0	0,02
Dolor de cabeza	2,2	0	0	0	0,008
Proteinuria	2,7	0,8	0	0	<0,001

Nota: Sólo se indican los efectos para los que hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento. El grado del efecto tóxico se determinó de acuerdo a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versión 2.0. El p-value indica la significación de las diferencias entre grupos para los grados 3, 4 y 5 combinados. Sólo 3 pacientes sufrieron efectos tóxicos de grado 5.

## Estudios en marcha

De acuerdo con la base de datos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (consultada el 22 de diciembre de 2008) existen diversos estudios actualmente en activo con y sin reclutamiento de pacientes, en los que se incluye bevacizumab más paclitaxel u otro medicamento en uno de los brazos.

## Coste del tratamiento y estimación del impacto presupuestario

No se han encontrado evaluaciones económicas completas ni estudios de costes publicados sobre bevacizumab en pacientes con cáncer de mama metastático. La única referencia al respecto es la recogida por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del National Health Service (NHS) británico. El NICE no se considera con capacidad para recomendar el uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastático dado que el laboratorio no aportó pruebas suficientes sobre la coste-efectividad del tratamiento que le fueron requeridas (NICE 2008).

Ante la falta de información publicada se realizó una estimación bruta del coste del tratamiento. El coste unitario de cada vial de Avastin® es de 1.272,89 € para el vial de 16 ml y 341,71 € para el vial de 4 ml (PVL, 2008). Considerando una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas el coste anual varía de 827 a 888 € por kg de peso; considerando una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas el coste anual varía de 811 a 871 € por kg de peso (estimaciones basadas en el supuesto de que cada paciente recibe un año completo de tratamiento). La tabla 4 muestra las estimaciones del coste un año completo de tratamiento por persona para distintos pesos corporales.

Tabla 4. Estimación del coste por persona de un año completo de tratamiento con Avastin® (euros 2008)

Peso corporal (kg)	10 mg/kg cada 2 semanas		15 mg/kg cada 3 semanas	
	Vial 16 ml	Vial de 4 ml	Vial 16 ml	Vial de 4 ml
50	41.368,93 €	44.422,30 €	40.573,37 €	43.568,03 €
60	49.642,71 €	53.306,76 €	48.688,04 €	52.281,63 €
70	57.916,50 €	62.191,22 €	56.802,72 €	60.995,24 €

Nota: Estimaciones basadas en el supuesto de que cada paciente recibe un año completo de tratamiento.

El número de pacientes con cáncer de mama metastático en Canarias se ha estimado, a partir del CMBD, en 357 mujeres, de las cuales 244 tenían menos de 65 años (datos de 2007). No obstante, según información facilitada por los Servicios de Oncología y de Farmacia de dos hospitales y atendiendo a criterios clínicos (Guía del NCCN, por ejemplo), un número muy inferior de pacientes es susceptible de recibir tratamiento con bevacizumab (Hospital Dr. Negrín: 10-15 pacientes al año; Hospital Universitario de Canarias: 38 pacientes al año). La tabla 5 muestra diversos escenarios de impacto presupuestario para el Servicio Canario de la Salud para distintas prevalencias de la enfermedad, en el caso de que cada paciente recibiera un año completo de tratamiento. Estas estimaciones sólo incluyen el coste directo del medicamento; no incluye coste de la administración, visitas a médicos, estancias, otras medicaciones, etc.



Tabla 5. Análisis del impacto presupuestario anual en el Servicio Canario de la Salud de la introducción de Avastin® (euros 2008)

Nº de personas	Vial 16 ml 15 mg/kg cada 3 semanas			Vial de 4 ml 10 mg/kg cada 2 semanas		
	50 kg de peso	60 kg de peso	70 kg de peso	50 kg de peso	60 kg de peso	70 kg de peso
1	40.573,37 €	48.688,04 €	56.802,72 €	44.422,30 €	53.306,76 €	62.191,22 €
10	405.734 €	486.880 €	568.027 €	444.223 €	533.068 €	621.912 €
15	608.601 €	730.321 €	852.041 €	666.335 €	799.601 €	932.868 €
40	1.622.935 €	1.947.522 €	2.272.109 €	1.776.892 €	2.132.270 €	2.487.649 €
60	2.434.402 €	2.921.283 €	3.408.163 €	2.665.338 €	3.198.406 €	3.731.473 €
70	2.840.136 €	3.408.163 €	3.976.190 €	3.109.561 €	3.731.473 €	4.353.385 €
80	3.245.870 €	3.895.043 €	4.544.217 €	3.553.784 €	4.264.541 €	4.975.298 €

Nota: Estimaciones basadas en el supuesto de que cada paciente recibe un año completo de tratamiento.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que diversos factores hacen que la utilización real por paciente sea inferior a la estimada en las tablas anteriores. Estos factores son: la indicación (motivada por criterios clínicos) de dosis menores a las señaladas en la ficha técnica del medicamento, la interrupción temporal o definitiva de la medicación debida a la aparición de efectos adversos y la evolución clínica de estos pacientes la cual determina su supervivencia. Todo esto hace que la duración promedio del tratamiento sea inferior al año (5 meses aproximadamente según datos del servicio de farmacia del Hospital Universitario de Canarias). Por otro lado, según información facilitada por diversos Servicios de Farmacia hospitalaria, el laboratorio ofrece a los hospitales un acuerdo, denominado AVACO, por el que el laboratorio se compromete a hacerse cargo del importe de los viales una vez superado el umbral de los 10.000 mg por paciente y año.

Teniendo en cuenta todos estos factores, el coste promedio del tratamiento con bevacizumab de una paciente con cáncer de mama metastático se estima en unos 20.000 € al año aproximadamente (5-6 meses de tratamiento). Suponiendo un escenario de 70 mujeres susceptibles de recibir el tratamiento al año en Canarias (estimación bruta a partir de la información facilitada por dos hospitales), el impacto presupuestario para el Servicio Canario de la Salud sería de aproximadamente 1,4 millones de euros.

## CONCLUSIONES

1. Bevacizumab (Avastin®) en combinación con paclitaxel ha sido autorizado por la Agencia del Medicamento para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastático.
2. Su efectividad está avalada por un solo ensayo clínico aleatorizado de mediana calidad y financiado en parte por la industria. Según los resultados de este ensayo, bevacizumab en combinación con paclitaxel no mejora la supervivencia global ni la calidad de vida autopercebida por las pacientes. Este ensayo informa de una mejora en la supervivencia libre de progresión en comparación con paclitaxel monoterapia.
3. El análisis de subgrupos favoreció la terapia combinada frente a paclitaxel, en términos de supervivencia libre de enfermedad, en los pacientes menores de

65 años y en pacientes que estuvieran recibiendo terapia adyuvante con taxano.

4. Los efectos adversos de bevacizumab más comunes son los gastrointestinales. El ensayo clínico mostró diferencias relevantes en la aparición de efectos tóxicos en contra de la terapia combinada. Algunos de estos efectos son limitados en número pero pueden ser peligrosos.
5. No existen estudios sobre la relación coste-efectividad del tratamiento con bevacizumab. El coste de un año completo de tratamiento con Avastin® por paciente varía de 811 a 888 € por kg de peso corporal; sin embargo, teniendo en cuenta los factores mencionados en el apartado de resultados, el coste promedio anual por paciente se estima en 20.000 € aproximadamente. En un escenario hipotético de 70 mujeres susceptibles de recibir el tratamiento al año en Canarias, financiar el tratamiento con Avastin® de estas pacientes supondría 1,4 millones de euros al año aproximadamente.

## RECOMENDACIONES

- A partir del estado actual del conocimiento científico (mejora de la supervivencia libre de progresión en algunos subgrupos de pacientes, no mejora en la supervivencia global ni en la calidad de vida, existencia de efectos tóxicos graves),
- teniendo en cuenta que está previsto que en un futuro próximo se den a conocer resultados más precisos y fiables con respecto a los efectos sobre la supervivencia global del ensayo clínico analizado, y que existen otros ensayos en marcha,
- teniendo en cuenta también que no existe por el momento información sobre la relación coste-efectividad de la combinación de bevacizumab y paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastático,
- y que el impacto presupuestario de su financiación sin restricciones no sería despreciable,

Se recomienda:

- No financiar el tratamiento con Avastin® en pacientes con cáncer de mama metastático hasta en tanto no se produzcan nuevos resultados que despejen las dudas sobre su efectividad y coste-efectividad.
- Si se decidiera financiar el tratamiento con Avastin®, se recomienda limitar la financiación, bajo régimen de uso tutelado, a aquellas pacientes que cumplan con los criterios de indicación de quimioterapia recomendados en las guías de práctica clínica (Guía del NCCN) y que tengan menos de 65 años y/o estuvieran recibiendo quimioterapia adyuvante con taxano (criterios basados en el único ensayo existente). Estos criterios sólo se aplicarían cuando no existan otras alternativas de tratamiento para el paciente.

## REVISORES EXTERNOS

- Dr. José Aguiar Morales. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Dr. Javier Dorta. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Doña Marina Bullejos Molina. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias
- Doña Alicia Díez del Pino. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Don Rafael Molero Gómez. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Don Francisco Javier Merino Alonso. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

## AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Programas Asistenciales por facilitar datos del CMBD de Canarias y a los Servicios de Oncología y Farmacia de los hospitales citados.

## REFERENCIAS

- Bevacizumab for the first-line treatment of metastatic breast cancer (terminated appraisal). NICE technology appraisal guidance 147 (2008). Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA147Advice.pdf>.
- 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.
- Takeda A, Loveman E, Harris P, Hartwell D, Welch K. Time to full publication of studies of anti-cancer medicines for breast cancer and the potential for publication bias: a short systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England).*12(32):iii, ix-x, 1-46. 2008.

### Páginas web consultadas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>
- Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org>