

Consejería de Salud

**Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía**

**Observatorio de Tecnologías
Emergentes**

Ficha de tecnología

BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON AVANZADO

Sevilla, Abril 2005

Ficha 1/2005



**Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: José Miguel Guzmán y Román Villegas

Documentación: Antonio Romero y M^a Jesús Pérez

Revisión externa:

- José Expósito Hernández. Oncólogo Radioterapeuta. Hospital Virgen de la Nieves. Granada. Director del Plan Integral de Oncología de Andalucía

ÍNDICE

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	5
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	6
EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	7
ASPECTOS ECONÓMICOS	10
CONCLUSIONES	11
REFERENCIAS	12
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
ANEXO 2. ESTUDIOS ANALIZADOS	15

La **misión** del Observatorio de Tecnologías Emergentes es detectar y vigilar la evolución de las Tecnologías Sanitarias emergentes en los principales campos diagnósticos y terapéuticos, y proporcionar herramientas que anticipen el impacto de las tecnologías emergentes con la finalidad de aportar información oportuna y relevante para ayudar a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los **objetivos** específicos son:

- ❖ Detectar precozmente nuevas tecnologías -o cambios en las existentes- con impacto potencial sobre el SSPA.
- ❖ Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- ❖ Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del SSPA.

La **metodología** se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

La búsqueda se centra en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine, Embase, y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>) y el Registro Nacional de Investigación (<http://www.update-software.com/national/>).

Para las fichas de citostáticos se realiza una búsqueda específica entre las comunicaciones y abstracts de congresos organizados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Las estrategias de la búsqueda de MedLine y Embase se presentan en el Anexo I.

Se realiza un análisis crítico utilizando la metodología propuesta por el grupo GRADE (GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-8).

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la tecnología:	Bevacizumab
Descripción de la tecnología:	<p>El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), 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. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se detiene la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que favorecen el crecimiento de las células cancerosas, limitando por tanto el crecimiento del tumor y las metástasis. Dado que este mecanismo de acción podría ser relevante en numerosos tumores sólidos, se están investigando en la actualidad la eficacia del fármaco en otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, de páncreas, de mama, renal, próstata, ovario, melanoma e incluso en otras patologías como en la degeneración macular asociada a la edad.</p>
Estado de desarrollo de la tecnología:	<p>La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su comercialización en la Unión Europea (UE) por la el 12 de enero del 2005.</p>
Difusión:	<p>Pendiente de la fijación del precio y la financiación por el Sistema Nacional de Salud, no está incluida dentro de la cartera de servicios de ningún hospital del Sistema Nacional de Salud y en los centros donde se tiene noticia de que se utiliza, se hace en el contexto de ensayos clínicos y de medicamento extranjero ya que está aprobado por la FDA desde febrero del 2004.</p>
Tecnologías alternativas:	<p>El tratamiento del cáncer colon metastásico es fundamentalmente paliativo y lleva consigo una combinación de tratamientos específicos (Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia), sintomáticos y de soporte psicosocial. Aquellos pacientes con estado funcional aceptable son tratados con quimioterapia. Como tratamiento de 1ª línea se encuentran los siguientes citostáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracilo bolus / ácido folínico ▪ IFL (Irinotecan/ 5-Fluorouracilo bolus / ácido folínico) ▪ FOLFIRI (Irinotecan / 5-Fluorouracilo infusión / ácido folínico) ▪ FOLFOX (Oxaliplatino / 5-Fluorouracilo infusión / ácido folínico), ▪ Capecitabina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	MEDICAMENTO
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	HOSPITALARIO
Indicaciones:	El bevacizumab estaría indicado como tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con 5-fluorouracilo / ácido folínico por vía intravenosa o con 5-fluorouracilo / ácido folínico / irinotecan intravenosos.
Número de pacientes:	La incidencia estimada por el Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA) es de 43 por 100.000 en mujeres y 58 por 100.000 en hombres, suponiendo 3.700 casos nuevos al año. Entre un 30% y un 40% se diagnosticarán en un estadio avanzado (la indicación del bevacizumab). La mortalidad en Andalucía (expresada en tasas brutas) es de 18,5 por 100.000 en mujeres y 24,5 por 100.000 en hombres. Según los datos del PIOA, la tasa de supervivencia a los 5 años es de 50% para el hombre y 53% para la mujer. Estos datos convierten al cáncer colorrectal en el segundo en frecuencia y en mortalidad tanto en hombres como en mujeres.

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Efectividad clínica:

En el Anexo 2 se muestra la tabla de los 2 ensayos clínicos analizados(1;2).

Se trata de un ensayo en fase II y otro en fase III. El estudio en fase II(1) tenía 3 brazos, dos de ellos con bevacizumab en diferentes dosis (5 y 10 mg), y el otro con el régimen de 5-FU + ácido folínico, y se utilizó para determinar la dosis que se usaría en posteriores ensayos. En el ensayo en fase III(2) se comparaba el bevacizumab (5 mg) más el régimen IFL (Irinotecam / 5-Fluorouracilo / ácido folínico) frente al régimen IFL solo.

La gradación de la calidad de la evidencia de ambos estudios fue moderada-baja. Los principales problemas metodológicos fueron:

- No se detallaba el tipo de enmascaramiento.
- Los grupos al comienzo del estudio presentaban diferencias entre ellos.
- No se especificaban las asunciones establecidas para el cálculo del tamaño muestral.
- Además presentaban problemas de validez externa, especialmente relacionados con el tratamiento del grupo control (si se usa como tratamiento estándar actualmente), el estado funcional de los pacientes (los pacientes tratados presentan ECOG entre 0 y 1), la evaluación del tumor no sigue los criterios estándar (en el ensayo en fase II no usan los criterios RECIST), y se realiza un seguimiento más estrecho de los pacientes.

En el ensayo en fase III no se publican los intervalos de confianza que tuvieron que ser obtenidos del informe de la EMEA (no se encontraron datos incongruentes).

La supervivencia se midió en los dos estudios, aunque en el ensayo en fase II no se ofrecía los datos de ninguna prueba de significación estadística y solo se mostraban los datos de los grupos: 21.5 (1.2 – 28.2) en el grupo de bevacizumab 5 mg frente a 13.8 (0.6 – 27.5) en el grupo control. En el ensayo en fase III se obtuvo un mejor resultado en el grupo bevacizumab (20.3m vs. 15.6m; $p < 0.001$), aunque los intervalos de confianza se solapaban. En el estudio en fase II la medida principal de resultado fue la mediana del tiempo hasta la progresión (9 meses frente a 5.2 meses, $p < 0,005$). Aunque en el estudio en fase III no era la variable principal de resultado, también se obtuvo una mejora significativa en el grupo de bevacizumab (10.6 meses frente a 6.2 meses, $p < 0.001$). La mediana del tiempo libre hasta la progresión, que también se medía en el estudio en fase III, fue mayor en el grupo de bevacizumab (15.6 meses frente a 10.6 meses, $p < 0.001$).

La tasa de respuesta para bevacizumab al comparar con el grupo control fue de 40% frente a 17%, $p < 0,029$, en el estudio en

	<p>fase II. En el segundo estudio la respuesta global (44.8% vs. 34.8%; p=0.004) incluía la respuesta total y la respuesta parcial</p> <p>En el Symposium de Cáncer Gastrointestinal de 2005 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica se publica en un abstract los resultados de eficacia y seguridad de un ensayo clínico que comparaba el régimen FOLFOX4 (Oxaliplatino / 5-Fluorouracilo bolus / ácido folínico) con Bevacizumab (10 mg/Kg) frente al régimen FOLFOX4 solo, en 829 pacientes con cáncer de colon metastásico con tratamiento quimioterápico previo y con diferentes situaciones funcionales (los pacientes con ECOG = 2 eran aproximadamente el 5% del total en ambos grupos). La mediana de la supervivencia del grupo con Bevacizumab(10 mg/Kg) fue de 12.5 meses frente a 10.7 meses en el grupo FOLFOX4 solo (p=0.0024). Los intervalos de confianza no se publicaron.</p> <p>En resumen, según la escala de efectividad y de calidad de la evidencia de Ferguson, modificada por Expósito(3) (ver anexo), no alcanzaría el nivel D de efectividad ya que no se hace mención a la calidad de vida.</p>
<p>Riesgos y seguridad:</p>	<p>En el ensayo clínico de fase II(1) se observa que la trombosis fue el efecto adversos clínico más significativo en relación a bevacizumab, ya que provocó muerte en un paciente y abandono del estudio en tres. La hipertensión, el sangrado (epistaxis y hemorragias digestivas) y la proteinuria fueron más frecuentes con bevacizumab que con el grupo control. El porcentaje total de pacientes que tuvo que abandonar el tratamiento fue del 12%, de los cuales el 77 % ocurrió en el brazo del bevacizumab.</p> <p>En el ensayo clínico de fase III(2), la hipertensión arterial de grado 3 (necesitó tratamiento antihipertensivo) ocurrió con más incidencia en el grupo con bevacizumab (11% frente a 2.3%). Se observaron 6 casos de perforaciones gastrointestinales en el brazo de bevacizumab y ninguno en el placebo. La incidencia de eventos trombóticos (tanto arteriales como venosos), la proteinuria y las hemorragias, fueron similares en ambos brazos. Sin embargo, 3 casos de hemorragias de grado 4 aparecieron en el grupo de bevacizumab frente a ninguno en el grupo control y los eventos trombóticos arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, e infarto agudo de miocardio) mostraron un predominio en el grupo con bevacizumab (rango 3.3% - 10%) comparado con el grupo control (rango 1.3% - 4.8%).</p> <p>En enero de 2005, el laboratorio fabricante (Genetech), informó a la FDA (http://www.fda.gov/) que los eventos trombóticos arteriales presentan mayor incidencia en los pacientes tratados con bevacizumab. Además este efecto adverso está en relación con la edad (65 años o más) y con historia de riesgo de tromboembolismo arterial previo. Como consecuencia, la FDA incorporó estos datos al apartado precauciones de la ficha técnica (http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Avastin_PI_1-24-05.pdf).</p>

<p>Estudios en marcha</p>	<p>Según consulta realizada al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos, en Andalucía existe en la actualidad dos estudios en fase III, Régimen FOLFOX ± Bevacizumab vs. RégimenXELOX ± Bevacizumab en adyuvancia y en primera línea de cáncer de colon o recto metastásico. También hay estudios para carcinoma renal y pancreático metastásico.</p> <p>Haciendo una búsqueda en ClinicalTrials.gov encontramos 41 ensayos clínicos con bevacizumab, de los que 11 son para cáncer de colon (asociaciones con FOLFOX, FOLFIRI, Capecitabina, Cetuximab, Erlotinib), 4 (páncreas), 4 (mama), 3 (pulmón),el resto (riñón, próstata, melanoma, hígado, LLA, ovario).</p>
---------------------------	---

ASPECTOS ECONÓMICOS

Estudios de Evaluación económica:	No se localizaron estudios de evaluación económica. Se encontraron 3 evaluaciones precoces(4-6) en las que realizaban estimaciones de los costes.
Coste por unidad y precio:	El precio de venta en Estados Unidos es de \$533,5 (vial de 100 mg) y de \$2.134 (vial de 400 mg). El coste del tratamiento con bevacizumab se estima (en Estados Unidos) entre \$44.000 y \$55.000 por paciente, en 10 meses de tratamiento. Este coste se tendría que sumar a los costes de los otros regimenes: \$42.000 para el IFL y \$19.000 para el FOLFOX(5).

CONCLUSIONES

	<ul style="list-style-type: none">▪ El bevacizumab es el primer fármaco inhibidor de la angiogénesis aprobado por los órganos reguladores de Estados Unidos y la Unión Europea como terapia de primer línea en el cáncer colorrectal avanzado.▪ Sólo se han encontrado dos ensayos clínicos publicados (uno en fase II y otro en fase III) que sustenten su uso clínico. Ambos ensayos tenían problemas metodológicos que comprometen sus resultados y las posibilidades de generalizar los mismos.▪ Aún considerando que los resultados fueran fiables, la ganancia en la mediana de supervivencia no llega a los seis meses.▪ En ninguno de los dos ensayos se hacen consideraciones sobre la calidad de vida como medida de resultado. Esto es especialmente relevante cuando los efectos adversos (especialmente los eventos trombóticos) son importantes, como en este caso.▪ Aunque está pendiente de la discusión del precio en España, las estimaciones realizadas en Estados Unidos le suponen un importante impacto económico.
--	--

REFERENCIAS

- (1) Kabbinavar 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):60-65.
- (2) 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):2335-2342.
- (3) Expósito J, Hernández J, Fernández A, Briones E. Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2003.
- (4) Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. New and emerging technology briefing. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, 2004.
- (5) Hadj-Tajar A. Bevacizumab for advanced colorectal cancer. Issues in emerging health technologies. Issue 63. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004.
- (6) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Utilidad del bevacizumab en pacientes con cancer de colon. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida 33. Buenos Aires: IECS, 2004.

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Estrategia para Medline

- #1 explode "Colonic-Neoplasms"/ drug-therapy
- # 2 #1 in MJME
- #3 BEVACIZUMAB
- #4 AVASTIN
- #5 BEVACIZUM?
- #6 BEVACIZUMAB or VATALANIB or AVASTIN
- #7 "Vascular-Endothelial-Growth-Factors"/ all subheadings
- #8 "Vascular-Endothelial-Growth-Factor-A"/ all subheadings
- #9 "Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Receptor-2"/ all subheadings
- #10 "Antibodies-Monoclonal"/ all subheadings
- #11 #7 or #8 or #9 or #10
- #12 #6 or #11
- #13 #12 and #2
- #14 CANCER
- #15 COLON
- #16 COLORECTAL
- #17 COLONIC
- #18 ((CANCER and COLON) in TI,AB) or ((COLORECTAL) in TI,AB) or ((COLONIC) in TI,AB)
- #19 #2 or #18
- #20 #12 and #19

Filtro para ensayos clínicos

- #21 PT = "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL"
- #22 #20 and (PT = "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL")
- #23 PT = "CLINICAL-TRIAL"
- #24 #20 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")
- #25 PT = "CLINICAL-TRIAL-PHASE-III"
- #26 #20 and (PT = "CLINICAL-TRIAL-PHASE-III")
- #27 "Randomized-Controlled-Trials"/ all subheadings
- #28 explode "Clinical-Trials"/ all subheadings
- #29 #27 or #28
- #30 #20 and (PT = "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL")
- #31 (#20 and #29) or #30 or #24

Estrategia para Embase

- #1 explode "colon-cancer"/ without-subheadings , clinical-trial , disease-management ,drug-therapy , therapy
- #2 bevacizumab
- #3 avastin
- #4 bevacizum?
- #5 bevacizumab or avastin or vatalanib
- #6 #1 and #5

Filtro para ensayos clínicos

- #7 explode "controlled-study"/ all subheadings
- #8 explode "clinical-trial"/ all subheadings
- #9 "major-clinical-study"/ all subheadings

- #10 "follow-up"
- #11 "prospective-study"
- #12 "randomization"
- #13 "double-blind-procedure"
- #14 "single-blind-procedure"
- #15 "crossover-procedure"
- #16 "drug-comparison"
- #17 "placebo"/ all subheadings
- #18 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17
- #19 (drug near1 comparison) in su
- #20 placebo* in ti,ab
- #21 (clin* near trial*) in ti,ab
- #22 ((singl* or doubl* or tripl* or trebl*) near (blind* or mask*)) in ti,ab
- #23 random* in ti,ab
- #24 (control* or prospective* or volunteer*) in ti,ab
- #25 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #26 (animal- or nonhuman-) not human-
- #27 #18 or #25
- #28 #27 not #26
- #29 #6 and #28
- #30 XREC = "AB"
- #31 #29 and (XREC = "AB")

ANEXO 2. ESTUDIOS ANALIZADOS

Autor, año y fase	Sujetos	Pauta Intervención	Pauta Control	Mediciones	Resultados (eficacia y seguridad)	
Autor: Kabinabbar Año: 2003 Fase: II	<ul style="list-style-type: none"> - GI5: 35 - GI10: 33 - GC: 36 <p><u>Criterios de inclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer colorectal metastásico confirmado histológicamente. - Lesiones medibles bidimensionalmente (>1 cm²). - Edad ≥18 a. - ECOG: 0 ó 1. - Esperanza de vida >3 m. 	<p><u>GI5:</u> Bevacizumab 5 mg/Kg IV (cada dos semanas hasta progresión o 48 sem) + 5-FU 500 mg/m² iv + ácido folínico 500 mg/m² iv (una vez por semana durante 6 semanas, cada 8 semanas).</p> <p><u>GI10:</u> Bevacizumab 10 mg/Kg IV (cada dos semanas hasta progresión o 48 sem) + 5-FU 500 mg/m² iv + ácido folínico 500 mg/m² iv (una vez por semana durante 6 semanas, cada 8 semanas).</p>	<p><u>GC:</u> 5-FU 500 mg/m² iv + ácido folínico 500 mg/m² iv (una vez por semana durante 6 semanas, cada 8 semanas).</p>	<p><u>Medida Principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de progresión. - Índice de respuesta global (Completa o Parcial). <p><u>Medida Secundaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia Global - Duración de la respuesta - Seguridad 	<p><u>GI5 / GI10</u></p> <p>Tiempo de progresión: GI5: 9.0 meses (rango 5.8-10.9), p< 0,005 GI10: 7.2 meses (rango 3.8-9.2), p<0,217</p> <p>Índice de respuesta: GI5: 40%(IC 95% 24%-58%), p<0,029 GI10: 24%(IC 95% 12%-43%), p=0,434</p> <p>Supervivencia Global GI5: 21.5 meses (1.2-28.2) GI10: 16.1meses (0.9-27.1)</p> <p>Efectos Adversos:</p> <p>Muertes: GI5: 2.8% (distress respiratorio) GI10: 2.8% (embolismo pulmonar)</p> <p>Suspensión Tratamiento: GI5: 11.4% GI10: 18.75%</p> <p>R.A. Grado 3 o 4: GI5: 74.3% GI10: 78.1%</p>	<p><u>GC</u></p> <p>Tiempo de progresión: 5.2 meses (rango 3.5-5.6)</p> <p>Índice de respuesta: 17% (IC 95% 7%-34%)</p> <p>Supervivencia Global 13.8 meses (0.6-27.5)</p> <p>Efectos Adversos:</p> <p>Muertes: 8.5% (mucositis, diarrea, neutropenia).</p> <p>Suspensión Tratamiento: 5.7%</p> <p>R.A. Grado 3 o 4: 54.2%</p>

Autor, año y fase	Sujetos	Pauta Intervención	Pauta Control	Mediciones	Resultados (eficacia y seguridad)	
Autor: Hurwitz Año: 2004 Fase: III	<ul style="list-style-type: none"> - GI: 402 - GC: 411 Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer colorectal metastásico confirmado histológicamente. - Lesiones medibles bidimensionalmente (>1 cm²). - Edad ≥18 a. - ECOG: 0 ó 1. - Esperanza de vida >3 m. - Función Hep, Hematol,renal adecuada. 	<u>GI:</u> Bevacizumab 5 mg/kg iv (cada 2 semanas) + Irinotecan 125 mg/m ² iv + 5-FU 500 mg/ m ² iv + Ac folínico 20 mg/ m ² iv (una vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas) <u>GS*:</u> Bevacizumab 5 mg/kg iv (cada 2 semanas) + 5-FU 500 mg/ m ² iv + Ac folínico 20 mg/ m ² iv (una vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas). *Este grupo fue eliminado en un análisis intermedio y sus pacientes re-aleatorizados a los otros dos grupos, y no se muestran sus resultados.	<u>GC:</u> Placebo iv (cada 2 semanas) + Irinotecan 125 mg/m ² iv + 5-FU 500 mg/ m ² iv + Ac folínico 20 mg/ m ² iv (una vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas)	<u>Medida Principal</u> - Supervivencia Global <u>Medida Secundaria</u> - Supervivencia libre de progresión - Índice de respuesta global (Completa o Parcial) - Duración de la respuesta - Seguridad - Calidad de vida	<u>GI</u> Supervivencia Global 20.3 meses (p<0.001) Supervivencia libre de progresión: 10.6 meses (p<0.001) Índice de respuesta global: 44.8 %, p=0.004 Índice de respuesta completa: 3.7 % Índice de respuesta parcial: 41 % Duración de la respuesta: 10.4 meses (p<0.001) <u>Efectos adversos</u> Grado 3 o 4: 84.9 %, p<0.01 Necesidad de Hospitalización: 44.9% Suspensión de tratamiento: 8.4% Muertes: 2.6% Muertes dentro de los 60 días tras la aleatorización: 3.0%	<u>GC</u> Supervivencia Global 15.6 meses Supervivencia libre de progresión: 6.2 meses Índice de respuesta global: 34.8 % Índice de respuesta completa: 2.2 % Índice de respuesta parcial: 32.6 % Duración de la respuesta: 7.1 meses <u>Efectos adversos</u> Grado 3 o 4: 74.0 % Necesidad de Hospitalización: 39.6% Suspensión de tratamiento: 7.1% Muertes: 2.8% Muertes dentro de los 60 días tras la aleatorización: 4.9%

ANEXO 3. ESCALA DE FERGUSON

Efectividad

- A. Prolongación de la mediana de supervivencia > 9 meses y mejora de la calidad de vida.
- B. Prolongación de la mediana de supervivencia 3-6 meses y mejora de la calidad de vida.
- C. Mejora de la calidad de vida, sin cambios en la mediana de supervivencia.
- D. No impacto en la mediana de supervivencia y mínimo impacto en la calidad de vida.

Calidad de la Evidencia

- 1. Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral > 300).
- 2. Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios en Fase II.
- 3. Uno o varios estudios en Fase II en revistas indexadas en los repertorios explorados.
- 4. Único estudio en Fase II o III publicado en resúmenes de congresos o en información interna de laboratorio farmacéutico.
- 5. Otras fuentes.

