

Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

## Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Producto Nro 05-2012

### Título

Eficacia y seguridad del Bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico.

### Autores

Programa Provincial de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.  
Contacto: programaets@ms.gba.gov.ar

### Fecha de realización

Agosto 2012

### Resumen ejecutivo

**Introducción:** El cáncer de mama se constituye en la segunda causa de años de vida potencialmente perdidos en las mujeres para todos los grupos de edad en la Republica Argentina. En Argentina la mortalidad es de 22 por 100.000 mujeres, similar a la observada en otros países occidentales. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y cerca de la mitad de los pacientes tratados por enfermedad localizada desarrollan la enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de mama con metástasis es de 18-24 meses. El cáncer de mama metastásico es esencialmente incurable.

**Tecnología:** El Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo sitio de acción es su unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), neutraliza la actividad biológica del VEGF, reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, en forma quincenal.

**Contexto:** La dirección de Política del Medicamento dependiente de la Subsecretaría de Coordinación y Atención de la Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, brinda la cobertura prestacional de drogas para diversas patologías, de tipo crónico, degenerativo, o neoplásicas. Dentro de estas últimas, para el caso de los tumores sólidos, se solicita la evaluación en términos de eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales al Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria dependiente de la Subsecretaria de Planificación del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia, seguridad y costos directos del Bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en PUBMED, LILACS, en buscadores genéricos de Internet como google, google académico, en Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (FDA, EMEA, ANMAT). Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología por costo de licitación pública en la Provincia y de la política de cobertura de la misma dentro de las aseguradoras de salud CIGNA y AETNA de los Estados Unidos de Norteamérica para obtener un parámetro de referencia.

**Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires**

**Resultados:** Se encontraron tres ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad del Bevacizumab en primera línea de tratamiento para cáncer de mama metastásico. Se encontraron además dos Guías de Práctica Clínica y una evaluación de tecnología, junto con dos políticas de cobertura de la tecnología. La tecnología se encuentra aprobada por dos agencias nacionales (ANMAT y EMEA) para la indicación evaluada. La FDA licenció el bevacizumab en 2008 bajo aprobación acelerada. En Noviembre de 2011 le dio la baja al considerar que los estudios adicionales mostraron sólo un pequeño efecto sobre el crecimiento tumoral, sin evidencia que los pacientes vivan por más tiempo o hayan tenido una mejor calidad de vida en comparación con la quimioterapia estándar sola. Dicha información la consideran que no es suficiente para compensar el riesgo de tomar el medicamento. Eficacia: El ensayo E2100 fue un ensayo clínico randomizado 1:1 abierto, incluyó 722 pacientes con diagnóstico citológico ó histológico de cáncer de mama metastásico a recibir Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, sólo o acompañado con Bevacizumab 10 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo. La mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos. El tratamiento continuó hasta que se demostró progresión de enfermedad o el paciente presento toxicidad inaceptable por el fármaco. El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión y los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta, efectos tóxicos, supervivencia global y calidad de vida. Del total de 624 eventos analizados, el tratamiento combinado aumentó de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión. También hubo un aumento de la tasa de respuesta en todos los pacientes y en el subgrupo de pacientes con enfermedad mensurable. El tratamiento combinado también mostró un aumento de la tasa de supervivencia al año pero no en la media global de supervivencia que resultó similar en ambos grupos. El estudio ADAVO fue un ensayo clínico controlado randomizado en fase 3 que incluyó 736 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER-2 negativo. Se randomizaron 3 grupos en proporción 1:1:1 a recibir Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días más placebo (241 pacientes), Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> más Bevacizumab 7,5 mg/kg cada 21 días (248 pacientes) ó Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> más Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días (247 pacientes). El tratamiento con Docetaxel fue dado por un máximo de 9 ciclos, pero fue discontinuado antes si se presentó intolerancia. El Bevacizumab o placebo se continuó hasta que se demostró progresión de enfermedad o toxicidad. El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión, y los puntos finales secundarios incluyeron tasa de respuesta, duración de la respuesta, tiempo de falla al tratamiento, supervivencia global, seguridad y calidad de vida. Para la evaluación de la eficacia se estudió a toda la población bajo el análisis de intención a tratar (ITT). El tratamiento combinado mostró un supervivencia libre de progresión mayor que el tratamiento con Docetaxel más placebo, efecto más pronunciado con Bevacizumab a dosis de 15 mg/kg que de 7,5 mg/kg. La tasa de respuesta fue analizada en el subgrupo de pacientes con enfermedad mensurable y fue mayor en el grupo de Bevacizumab 15 mg/kg que el brazo placebo al igual que el tiempo de falla al tratamiento fue más prolongado en este grupo que en el grupo placebo. La supervivencia a un año fue mayor en ambos brazos con Bevacizumab respecto a placebo, pero alcanzó significación estadística solo en el brazo de Bevacizumab 15 mg/kg. La supervivencia global fue similar en los 3 brazos de tratamiento. El estudio RIBBON – 1 fue un ensayo clínico controlado, randomizado, multicéntrico, de fase 3, que evaluó la eficacia de Bevacizumab en combinación con distintos regímenes de quimioterapia como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico HER2-negativo. Se eligieron los pacientes para recibir esquemas basados en Capecitabina (grupo Cape), Taxanos ó Antraciclinas (grupo Tax o Anthra) y, posteriormente los pacientes fueron randomizados en proporción 2:1 a recibir cada quimioterapia combinada con Bevacizumab ó placebo. Se evaluaron un total de 1237 pacientes, el grupo placebo conto con 413 pacientes (Cape 206, Tax/Anthra 207) y el grupo Bevacizumab con 824 (Cape 409, Tax/Anthra 415). El Bevacizumab se administró a dosis de 15 mg/kg cada 21 días y continuó hasta que se confirmó la progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, se completó las 48 semanas, muerte ó hasta que el investigador decidió detenerlo. La quimioterapia Cape, Tax/Anthra continuo también hasta que se confirmó progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, decisión del investigador, ó lo que ocurrió primero (si el régimen contenía antraciclinas, 8 ciclos como máximo). El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión, los puntos finales secundarios incluían la

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

tasa objetiva de respuesta, supervivencia global, tasa de supervivencia al año, duración objetiva de la respuesta y seguridad. La combinación de Bevacizumab a los regímenes de quimioterapia basados en capecitabina, taxanos o antraciclinas resultó en una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión. La tasa objetiva de respuesta en pacientes con enfermedad mensurable fue mayor en los regímenes con Bevacizumab comparado con placebo, en forma estadísticamente significativa, y aunque la mayoría de estas respuestas fueron parciales, la duración media fue también más prolongada en este grupo de pacientes. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global o en la tasa de supervivencia al año entre las ramas de tratamiento. En la evaluación de tecnología realizada por un comité para el NICE, llegaron a la conclusión de que los comparadores relevantes para Bevacizumab en combinación con un taxano como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico son Paclitaxel semanal y Docetaxel cada 3 semanas. Exploraron el valor de un aumento en la supervivencia libre de progresión con el oncólogo clínico. Se enteraron de la importancia y trascendencia de supervivencia libre de progresión para los pacientes en términos de ser capaz de llevar a cabo las actividades diarias normales, además de ser un objetivo terapéutico del tratamiento para los clínicos. Examinaron los resultados de supervivencia global del ensayo E2100 y observaron un aumento no estadísticamente significativo en la supervivencia media de 1,7 meses, (de 24,8 meses con Paclitaxel solo a 26,5 meses con Bevacizumab más Paclitaxel). Examinaron las posibles razones para el aumento de la supervivencia libre de progresión que no se refleja en la supervivencia general en el ensayo. Reconocieron que si bien era posible que el efecto del tratamiento pueda confundirse por otros tratamientos recibidos después de la progresión de la enfermedad, no hay datos sobre este registro. Evaluaron el ensayo E2100, y llegaron a la conclusión que no había pruebas sólidas de que Bevacizumab más Paclitaxel mejora la supervivencia global en comparación con Paclitaxel semanal.

Examinaron la calidad de vida relacionada con la salud. Al referirse, el experto en cuidado primario mencionó que la presencia de datos sólidos sobre la magnitud de las mejoras de la calidad de vida es importante. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la salud relacionada con la calidad de vida a las 33 semanas. Entrevistaron a los especialistas clínicos que los puntajes de bienestar psicológico y emocional no se abordaron explícitamente por el fabricante. Llegaron a la conclusión que la magnitud del beneficio en la salud relacionados con la calidad de vida con Paclitaxel más Bevacizumab en comparación con Paclitaxel solo fueron inciertos. Costo: según estimaciones realizadas de acuerdo a cálculo de incidencia y proyección provincial, se calcula un costo en droga únicamente de (sin tener en cuenta otros costos directos como la aplicación-preparación y la logística de distribución del fármaco) de 288000 pesos anuales.

**Conclusiones:** El cáncer de mama es una de las patologías con mayor morbi mortalidad dentro de las etiologías neoplásicas en la Republica Argentina. Se dispone de varias líneas de tratamiento, siendo el Bevacizumab un fármaco de nueva generación que actúa por bloqueando la actividad del VEGF, inhibiendo la vascularización y por ende, el desarrollo tumoral. Los organismos europeos (EMEA) y nacionales (ANMAT) lo han aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. La FDA retiró su aprobación en noviembre de 2011 por disponer de evidencia insuficiente que sostenga dicha su utilización en dicho escenario. En la evaluación de eficacia el tratamiento combinado de Bevacizumab con taxanos demostró un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia sin progresión de enfermedad, pero no en la supervivencia global. En la evaluación de seguridad la mayoría de los eventos adversos asociados con Bevacizumab, utilizado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos, pudieron ser abordados satisfactoriamente. En la evaluación económica, la estimación de costos directos por paciente, en la Provincia de Buenos Aires, se aproximó a los 288000 pesos anuales. La magnitud del beneficio en la salud relacionado con la calidad de vida con Paclitaxel más Bevacizumab en comparación con las demás drogas evaluadas fue incierta.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

### Introducción

Las neoplasias malignas se encuentran dentro de las patologías de mayor prevalencia en la población económicamente activa de los países industrializados. En el caso del cáncer de mama, aproximadamente el 10% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y casi la mitad de los pacientes tratados con cáncer de mama aparentemente localizado desarrollar la enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de mama metastásico es de 18-24 meses, tornándola una patología, esencialmente incurable. Los principales objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y prolongar el tiempo de supervivencia global sin impactar negativamente en la calidad de vida.<sup>1</sup> En la actualidad, existen diversas estrategias terapéuticas que buscan alcanzar esa meta, entre las cuales se encuentra una línea farmacológica innovadora constituida por agentes biológicos como el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo sitio de acción es su unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Esta unión neutraliza la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor.

### Contexto

### Solicitud

La dirección de Política del Medicamento dependiente de la Subsecretaría de Coordinación y Atención de la Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, brinda la cobertura prestacional de drogas para diversas patologías, de tipo crónico, degenerativo, o neoplásicas. Dentro de estas últimas, para el caso de los tumores sólidos, se solicita la evaluación en términos de eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales al Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria dependiente de la Subsecretaría de Planificación del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

### Información Epidemiológica

El cáncer de mama se constituye en la segunda causa de años de vida potencialmente perdidos en las mujeres para todos los grupos de edad en la Republica Argentina. En Argentina la mortalidad es de 22 por 100.000 mujeres, similar a la observable en otros países occidentales.<sup>2</sup> Los tumores se constituyen en la principal causa de muerte entre los 40 y los 64 años y la segunda en los grupos de 5 a 39 años y mayores de 64 años en la Republica Argentina. A su vez, el cáncer de mama representa la primera causa de mortalidad por en mujeres.<sup>3</sup> El cáncer de mama es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia se diagnostica en la mujer, con más de 18.700 casos nuevos por año en la Republica Argentina (17,8% del total del total de notificaciones), con una incidencia estimada de 74 casos por cada 100.000 mujeres.<sup>4</sup>

### Tecnología

El Bevacizumab es un fármaco perteneciente al grupo de los agentes antineoplásicos de nueva generación, desarrollado por el laboratorio Genentech, Inc. en los Estados Unidos de Norteamérica y por F. Hoffmann-La Roche Ltd en Europa. Es un agente biológico, del tipo de los anticuerpos monoclonales humanizados, cuyo mecanismo de acción se basa en la unión al VEGF. Inhibe 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 reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

Este fármaco es el primer miembro de una clase de antineoplásicos que inhiben al VEGF. La terapia anti-angiogénica de cáncer representa una nueva estrategia para destruir los tumores, porque el crecimiento del tumor depende del suministro de sangre.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

Durante décadas, se ha observado que los tumores son incapaces de crecer más allá de un diámetro de 2 mm en ausencia de angiogénesis (fenotipo angiogénico). Los tumores entran en un estado hipóxico sin la angiogénesis y la respuesta celular normal a la hipoxia es la producción de factores de crecimiento, como el VEGF, TGF- $\beta$  y PDGF, que estimulan neoangiogénesis.

El VEGF es un potente y selectivo factor de crecimiento para células endoteliales que induce la permeabilidad de los vasos sanguíneos y regula la angiogénesis.

Las funciones del VEGF están mediados por su unión a los receptores VEGFR1 o Flt-1, y VEGFR2 o KDR. El VEGFR2 se cree que es el receptor principal que medio el efecto angiogénico del VEGF.

EL VEGF se expresa de forma continua durante todo el desarrollo de muchos tipos de tumores y es el único factor angiogénico conocido por estar presente durante todo el ciclo de vida completo del tumor. Se expresa en una amplia gama de tumores, incluyendo el cáncer de mama. Los altos niveles de VEGF en el tejido del tumor primario de mama se asocian a peor pronóstico.

Bevacizumab se administra por vía intravenosa, el volumen de distribución estimado es de 46 ml/kg. El rango de aclaramiento es de 2,75 a 5,06 ml/kg/día, y la vida media es de aproximadamente 20 días (rango: 11-50 días).<sup>5</sup>

### **Búsqueda y análisis de la evidencia científica:**

Se realizó una búsqueda en PUBMED, LILACS, en buscadores genéricos de Internet como google, google académico, en Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (FDA, EMEA, ANMAT). Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología, por licitación provincial y de la política de cobertura de la misma dentro de las aseguradoras de salud CIGNA y AETNA de los Estados Unidos de Norteamérica para obtener un parámetro de referencia. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre enero de 2005 y julio de 2012.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo, y los anteriores a la aparición de los estudios pivotales de la tecnología. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

### **Aspectos regulatorios**

**ANMAT** (disposición Número 5826, agosto de 2011)<sup>6</sup>

Se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico

- En combinación con Paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico.
- En combinación con capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

### FDA<sup>1-7</sup>

En noviembre de 2011, se suspendió la aprobación de Bevacizumab en combinación con Paclitaxel. Bevacizumab fue aprobado para el cáncer de mama metastásico en febrero de 2008 bajo el programa de aprobación acelerada de la FDA, lo que permite que un fármaco sea aprobado sobre la base de datos que no son lo suficientemente completos para permitir su aprobación definitiva. El programa de aprobación acelerada proporciona acceso temprano del paciente a los prometedores nuevos fármacos para tratar enfermedades graves o potencialmente mortales, mientras que los ensayos clínicos de confirmación se llevan a cabo. Si los ensayos clínicos no justifican la continuación de la aprobación del fármaco o de una indicación específica de drogas, la agencia puede revocar su aprobación. En este caso, la aprobación acelerada se basó en los resultados prometedores de un estudio que sugirió que el fármaco podría proporcionar un aumento significativo en la cantidad de tiempo desde que el tratamiento se inicia hasta que el tumor crece o el paciente muere.

Después de la aprobación acelerada, el patrocinador del medicamento, Genentech Inc. , completó dos ensayos clínicos adicionales y presentó los datos de esos estudios a la FDA. Estos datos mostraron sólo un pequeño efecto sobre el crecimiento tumoral, sin evidencia de que los pacientes viven por más tiempo o tengan una mejor calidad de vida en comparación con la quimioterapia estándar sola. Dicha información fue considerada por la FDA insuficiente para compensar el riesgo de tomar el medicamento.

### EMA<sup>8</sup>

#### Se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico

- En combinación con Paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico.
- En combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Bevacizumab en combinación con capecitabina.

#### Evaluación de eficacia

##### Ensayos clínicos

##### E2100

Miller y colaboradores<sup>9</sup> desarrollaron un ensayo clínico randomizado abierto que fue realizado entre diciembre de 2001 y mayo de 2004. Incluyó 722 pacientes con diagnóstico citológico ó histológico de cáncer de mama metastásico que fueron randomizados en proporción 1:1 a recibir Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, sólo o acompañado con Bevacizumab 10 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo como primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. La mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos.

El tratamiento continuó hasta que se demostró progresión de enfermedad o el paciente presento toxicidad inaceptable por el fármaco.

El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión y los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta, efectos tóxicos, supervivencia global y calidad de vida.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

En la evaluación de eficacia se incluyeron más de 600 pacientes, 310 del grupo Paclitaxel-Bevacizumab y 308 del grupo Paclitaxel. Para evaluar el punto final primario los pacientes fueron divididos según tenían enfermedad mensurable o no. Para los pacientes con enfermedad mensurable se utilizaron los criterios de evaluación RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), para el resto la progresión de enfermedad fue definida como desarrollo de lesiones nuevas o progresión inequívoca de lesiones preexistentes.

Del total, se analizaron 624 eventos. El tratamiento combinado aumento significativamente la supervivencia libre de progresión. También hubo en este grupo un aumento de la tasa de respuesta en todos los pacientes y en el subgrupo de pacientes con enfermedad mensurable. Murieron un total de 483 pacientes, la mayoría (88,8%) por progresión de enfermedad.

El tratamiento combinado también mostró un aumento de la tasa de supervivencia al año pero no en la media global de supervivencia que resultó similar en ambos grupos.

Los autores concluyeron que la terapia inicial de cáncer de mama metastásico con Paclitaxel más Bevacizumab prolonga lo supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia global.

## ADAVO

Miles y colaboradores<sup>10</sup> efectuaron un ensayo clínico controlado randomizado en fase 3 entre marzo de 2006 y abril de 2007. Incluyó 736 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER-2 negativo, que fueron randomizados en 3 grupos en proporción 1:1:1 a recibir Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días más placebo (241 pacientes), Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> más Bevacizumab 7,5 mg/kg cada 21 días (248 pacientes) ó Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> más Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días (247 pacientes) como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

El tratamiento con Docetaxel fue dado por un máximo de 9 ciclos, pero fue discontinuado antes si se presentó intolerancia. El Bevacizumab o placebo se continuó hasta que se demostró progresión de enfermedad o toxicidad.

El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión, y los puntos finales secundarios incluyeron tasa de respuesta, duración de la respuesta, tiempo de falla al tratamiento, supervivencia global, seguridad y calidad de vida.

Para la evaluación de la eficacia se estudió a toda la población bajo el análisis de intención a tratar (ITT).

En el análisis, el tratamiento combinado mostró un supervivencia libre de progresión mayor que el tratamiento con Docetaxel más placebo, efecto más pronunciado con Bevacizumab a dosis de 15 mg/kg que de 7,5 mg/kg. La tasa de respuesta fue analizada en el subgrupo de pacientes con enfermedad mensurable (se utilizaron los criterios de evaluación RECIST) y fue mayor en el grupo de Bevacizumab 15 mg/kg que el brazo placebo al igual que el tiempo de falla al tratamiento fue más prolongado en este grupo que en el grupo placebo.

La supervivencia a 1 año fue mayor en ambos brazos con Bevacizumab respecto a placebo, pero alcanzo significancia estadística solo en el brazo de Bevacizumab 15 mg/kg. La supervivencia global fue similar en los 3 brazos de tratamiento.

Los autores concluyeron que la combinación de Bevacizumab con un régimen quimioterápico basado en taxanos debería ser considerada como una opción para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico HER2-negativo.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

### RIBBON – 1

Robert y colaboradores<sup>11</sup> realizaron un ensayo clínico controlado, randomizado, multicéntrico, de fase 3 entre diciembre de 2005 y agosto de 2007, que evaluó la eficacia de Bevacizumab en combinación con distintos regímenes de quimioterapia como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico HER2-negativo.

Los investigadores eligieron a los pacientes para recibir esquemas basados en Capecitabina (grupo Cape), Taxanos ó Antraciclinas (grupo Tax o Anthra) y, posteriormente los pacientes fueron randomizados en proporción 2:1 a recibir cada quimioterapia combinada con Bevacizumab ó placebo.

El total de pacientes evaluados fue 1237, el grupo placebo contó con 413 pacientes (Cape 206, Tax/Anthra 207) y el grupo Bevacizumab con 824 (Cape 409, Tax/Anthra 415).

El Bevacizumab se administró a dosis de 15 mg/kg cada 21 días y continuó hasta que se confirmó progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, completó 48 semanas, muerte o hasta que el investigador decidió detenerlo, o lo que ocurrió primero. La quimioterapia Cape, Tax/Anthra continuó también hasta que se confirmó progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o lo decidió el investigador, o lo que ocurrió primero (si el régimen contenía antraciclinas, 8 ciclos como máximo).

El punto final primario fue supervivencia libre de progresión, los puntos finales secundarios incluyeron la tasa objetiva de respuesta, supervivencia global, tasa de supervivencia al año, duración objetiva de la respuesta y seguridad.

La combinación de Bevacizumab a los regímenes de quimioterapia basados en capecitabina, taxanos o antraciclinas resultó en una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión. La tasa objetiva de respuesta en pacientes con enfermedad mensurable (se utilizaron los criterios de evaluación RECIST) fue significativamente mayor en los regímenes con Bevacizumab comparado con placebo, y aunque la mayoría de estas respuestas fueron parciales, la duración media fue también más prolongada en este grupo de pacientes.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global o en la tasa de supervivencia al año entre las ramas de tratamiento. (Ver tabla 1).

Los autores concluyeron que la combinación de Bevacizumab a regímenes quimioterapicos de primera línea provee un beneficio clínico en términos de aumentar la supervivencia libre de progresión y la tasa objetiva de respuesta, por lo cual sería racional adicionarlo a estos regímenes.

En los ensayos analizados con anterioridad fueron excluidos a participar aquellos pacientes con metástasis cerebrales, hipertensión no controlada grave, proteinuria, enfermedad aterosclerótica avanzada, diátesis hemorrágica, o con heridas que no cicatrizan, cirugía reciente, o trauma (dentro de los 28 días anteriores).



**Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires**

Tabla 1. Medidas de eficacia comparada en los tres estudios principales

<b>Ensayo</b>	<b>Brazos de tratamiento</b>	<b>Tasa de respuesta objetiva (%);  Valor-p</b>	<b>Supervivencia libre de progresión.  Media (meses);  Valor-p</b>	<b>Supervivencia global.  Media (meses);  Valor-p</b>
<b>E2100</b>	- Paclitaxel vs Bevacizumab + Paclitaxel	21,2 vs 36,9;  <0,001	5,9 vs 11,8;  <0,001	25,2 vs 26,7;  0,16
<b>AVADO</b>	- Docetaxel + Placebo vs Docetaxel + Bevacizumab 7,5 mg/kg.	46,4 vs 55,2;  0,07	8,2 vs 9,0;  0,12	31,9 vs 30,8;  0,72
	- Docetaxel + Placebo vs Docetaxel + Bevacizumab 15 mg/kg	46,4 vs 64,1;  <0,001	8,2 vs 10,1  0,06	31,9 vs 30,2;  0,85
<b>RIBBON- 1</b>	- Capecitabina + Placebo vs Capecitabina + Bevacizumab	23,6 vs 35,4;  0,001	5,7 vs 8,6;  <0,001	21,2 vs 29;  0,27
	- Taxano o Antraciclina + Placebo vs Taxano ó Antraciclina + Bevacizumab	37,9 vs 51,3;  0,005	8,0 vs 9,2;  <0,001	23,8 vs 25,2;  0,83

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

El NICE<sup>12</sup> evaluó la información entregada en los ensayos pivotaes del fármaco. En el caso del estudio E2100 evaluó un total de 722 pacientes que fueron asignados al azar a recibir Bevacizumab más Paclitaxel semanal (n = 368) o Paclitaxel semanal solo (n = 354). La aleatorización se estratificó por el intervalo libre de enfermedad (menor o igual a 24 meses; mayor o igual 24 meses), el número de sitios metastásicos (menor a 3; mayor o igual a 3), antes de la recepción de la quimioterapia adyuvante (sí; no) y el estado del receptor de estrógeno (positivo, negativo y desconocido). No había límite para el número de ciclos de tratamiento deseados. Los pacientes en el estudio tenían cáncer de mama localmente recurrente o metastásico, y más del 90% tenían receptor HER2-negativo. El criterio de valoración principal del estudio fue la duración de la supervivencia sin progresión. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial), duración de la respuesta y calidad de vida. La calidad de vida se midió mediante el cuestionario para la evaluación funcional de la terapia del cáncer (FACT-B), que es una escala para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

Al momento del análisis interino del estudio, la mayoría de los pacientes habían interrumpido el tratamiento aleatorizado, 360 pacientes (50%) lo habían hecho por progresión de la enfermedad, y 131 pacientes (18%) debido a toxicidad inaceptable. Los análisis intermedios consistieron en una prueba log rank estratificada, donde los factores de estratificación fueron intervalo libre de enfermedad y la quimioterapia adyuvante previa. Hubo un aumento estadísticamente significativo en la mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses, de 5,8 meses en la rama de Paclitaxel solo, y de 11,3 meses en el grupo de Bevacizumab más Paclitaxel.<sup>13</sup>

Al inicio del estudio, 302 (87,3%) pacientes del grupo de Paclitaxel y 317 (88,8%) pacientes en el grupo de Bevacizumab más Paclitaxel completaron el cuestionario FACT-B. En la semana 33, 163 pacientes en el grupo de Paclitaxel y 205 pacientes en el grupo de Bevacizumab más Paclitaxel completaron el cuestionario. Si las puntuaciones faltaban en la semanas 17 o 33, el paciente no se incluyó en el análisis de ese punto de tiempo - excepto cuando la progresión de la enfermedad o muerte se hubiere registrado con anterioridad. Para aquellos pacientes que murieron o tuvieron progresión de la enfermedad, un valor de cero (es decir, la peor puntuación) para cada uno de los cinco subescalas en el cuestionario FACT-B fue registrado (en lugar de que el paciente se excluyera del análisis). Cuando se utilizaron los valores señalados, la diferencia en el total de la puntuación FACT-B entre los dos brazos de tratamiento fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0046$ ) a favor del brazo de Bevacizumab más Paclitaxel en la semana 33. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la semana 17, o en la semana 33.

El estudio AVADO ( $n = 736$ ) fue un ensayo aleatorizado doble ciego que investigó la combinación de Bevacizumab con Docetaxel en mujeres con enfermedad HER2 negativo que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron asignados a recibir Docetaxel más Bevacizumab a dosis de 7,5mg/kg cada 3 semanas, Docetaxel más Bevacizumab a 15 mg / kg cada 3 semanas o Docetaxel más placebo. El Docetaxel se administró a 100 mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de 3 semanas durante un máximo de 9 ciclos. El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión.

El NICE examinó la práctica clínica de referencia en su ámbito de aplicación, para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. El Comité tomó nota de la respuesta del fabricante, que indicó que aproximadamente el 30% de los pacientes reciben un taxano en el tratamiento adyuvante, especialmente en la enfermedad con ganglios positivos al momento del diagnóstico. El especialista clínico indicó que en la práctica actual, si la enfermedad metastásica se desarrolla posteriormente, los taxanos (es decir, el Paclitaxel o Docetaxel semanal cada 3 semanas) se ofrece como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes en Inglaterra y Gales. El Comité también escuchó a los especialistas clínicos que el Paclitaxel cada 3 semanas ya no se utiliza rutinariamente en la práctica clínica, después de haber sido sustituido por los programas de dosis semanales. La Comisión escuchó que la elección entre los dos taxanos se hace a nivel local y que el Paclitaxel semanal y Docetaxel cada 3 semanas se considera que tienen una eficacia comparable. El Comité llegó a la conclusión de que los comparadores relevantes para Bevacizumab en combinación con un taxano como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico son Paclitaxel semanal y Docetaxel cada 3 semanas.

Al examinar el ensayo E2100 que comparó Bevacizumab más Paclitaxel con Paclitaxel semanal, el Comité observó varias limitaciones, como la falta de cegamiento. El ensayo demostró un aumento estadísticamente significativo en la mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses, de 5,8 meses en el grupo de Paclitaxel solo a 11,3 meses en el grupo de Bevacizumab más Paclitaxel. El Comité exploró el valor de un aumento en la supervivencia libre de progresión con el especialista clínico. Se enteró de la importancia y trascendencia de supervivencia libre de progresión para los pacientes en términos de ser capaz de llevar a cabo las actividades diarias normales, además de ser un objetivo terapéutico del tratamiento para los clínicos.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

Seguidamente, la Comisión examinó los resultados de supervivencia global del ensayo E2100 y observó un aumento estadísticamente no significativo en la supervivencia media de 1,7 meses, de 24,8 meses con Paclitaxel solo, a 26,5 meses con Bevacizumab más Paclitaxel. El Comité examinó las posibles razones para el aumento de la supervivencia libre de progresión que no se refleja en la supervivencia general en el ensayo. Reconoció que si bien era posible que el efecto del tratamiento pueda confundirse por otros tratamientos recibidos después de la progresión de la enfermedad, no hay datos sobre este registro. El Comité tomó desde el punto de vista del especialista clínico que la respuesta en el E2100 con Paclitaxel solo, fue menor que la demostrada en estudios anteriores. El Comité llegó a la conclusión de que era probable que el Bevacizumab más Paclitaxel mejora de la supervivencia sin progresión en relación con Paclitaxel semanal, pero que no había pruebas sólidas de que Bevacizumab más Paclitaxel mejorar la supervivencia global en comparación con Paclitaxel semanal.

El Comité examinó la calidad de vida relacionada con la salud, en los datos de Paclitaxel más Bevacizumab en comparación con Paclitaxel semanal. Al referirse, el experto en cuidado primario menciona que la presencia de datos sólidos sobre la magnitud de las mejoras de la calidad de vida es importante. El Comité tomó nota de las preocupaciones sobre los datos presentados por el fabricante. Era consciente de que se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la salud relacionada con la calidad de vida a las 33 semanas. El Comité también escuchó a los especialistas clínicos que los puntajes de bienestar psicológico y emocional no se abordaron explícitamente por el fabricante. El Comité llegó a la conclusión de que la magnitud del beneficio en la salud, relacionado con la calidad de vida de Paclitaxel más Bevacizumab en comparación con Paclitaxel solo fue incierto.

### Guías de Práctica Clínica

Las guías de práctica clínica para el cáncer de mama metastásico, publicado por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network y por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)<sup>14</sup>, recomiendan que para pacientes en los que las antraciclinas, taxanos y trastuzumab son inapropiados, la formulación de capecitabina o vinorelbina (por vía oral o por medio de la vía intravenosa) son las opciones más adecuadas de tratamiento. Los expertos clínicos consultados por Scottish Medicines Consortium han indicado que son las opciones de tratamiento utilizados en Escocia<sup>15</sup>. Bevacizumab requiere para ser administrado por infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas. En comparación con los requisitos para la infusión intravenosa semanal de vinorelbina, esto es potencialmente más conveniente, pero es desventajosa en comparación con la administración oral de capecitabina o vinorelbina.

Los autores de las guías de la provincia canadiense de Ontario<sup>16</sup> al analizar los mismos estudios pivotales mencionados con anterioridad (E2100, AVADO, RIBBON 1), señalan que los pacientes que reciben Paclitaxel semanal con Bevacizumab no tienen una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (26,7 meses versus [vs] 25,2 meses, hazard ratio [HR] = 0,88, p = 0,16) en comparación al Paclitaxel semanal solo. Además encuentran que hubo un aumento estadísticamente significativo en la mediana de supervivencia libre de progresión (11,8 vs 5,9 meses, HR = 0,60, p <0,001) y la tasa de respuesta global (36,9% vs 21,2%, p <0,001) en la cohorte que recibió Bevacizumab con Paclitaxel versus Paclitaxel solo.

En el caso de los pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con Bevacizumab 15 mg / kg y 7,5 mg / kg tuvieron un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en la mediana libre de progresión supervivencia en comparación con Docetaxel solo (8,8 vs 8,0 meses, HR = 0,72, p = 0,0099). Hubo un aumento significativo en la tasa de respuesta global en pacientes que recibieron Bevacizumab 15 mg / kg (63,1% frente a 44,4%, p = 0,0001) y 7,5 mg / kg (55,2% frente a 44,4%, p = 0,0295) en comparación con Docetaxel solo.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

Los autores realizaron un metaanálisis de los datos de los ensayos originales, evaluando distintos puntos. Los cocientes de riesgo reportados para la supervivencia sin progresión en los dos ensayos controlados (autores principales Miller y Miles respectivamente) de primera línea basada en tratamiento con taxanos indicaron un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión la adición de Bevacizumab a la basada en taxanos únicamente (HR = 0,64, intervalo de confianza 95%, 0,54 a 0,77;  $p < 0,00001$ ).

### Evaluación de seguridad

Las reacciones adversas más graves reportadas en los ensayos clínicos con Bevacizumab como primera línea en cáncer de mama metastásico fueron:

Perforación gastrointestinal. Reportada en menos de 1 % de los pacientes. Puede ser severa e incluso fatal.

Tromboembolismo arterial en menos del 1 % de los pacientes, con aumento de eventos como infarto cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina de pecho. Este tipo de evento fue serio y en ocasiones fatal.

Hemorragia, reportada entre 0,5 % y 1,4 % de los pacientes. Los eventos de esta clase fueron hemoptisis, sangrado gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y sangrado vaginal. Las hemorragias resultaron severas y en ocasiones fatales.

Entre los eventos adversos frecuentes se destacan:

Hipertensión arterial. Con una incidencia aumentada de todos los grados de hipertensión y una incidencia de hipertensión grado 3 o 4 entre 4,4 % y 14 %.

Proteinuria. Reportada entre 1,7 % y 3,5 % de los pacientes.

Insuficiencia cardíaca congestiva. Reportada en un 3,5 % de los pacientes.

Como eventos adversos muy frecuentes, con una incidencia mayor al 10 %, también se han reportado neuropatía sensorial periférica, neutropenia, fatiga, náuseas y vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Otros eventos adversos reportados fueron complicaciones en la cicatrización de heridas y tromboembolismo venoso.

La adición de Bevacizumab a la quimioterapia Paclitaxel se asocia a una toxicidad significativa pero manejable, específicamente hipertensión, proteinuria, la neuropatía, la fatiga, y la infección. En el estudio aleatorio más reciente de Bevacizumab y quimioterapia Docetaxel, las toxicidades fueron menos frecuentes que en el estudio de Bevacizumab y Paclitaxel.

### Evaluación económica

#### Realizadas en otros contextos. Perspectiva de un sistema de salud

Dedes y colaboradores<sup>17</sup> evaluaron desde la perspectiva del sistema suizo de salud, la costo-utilidad de Bevacizumab en combinación con Paclitaxel como quimioterapia para pacientes con HER 2-negativo, en cáncer de mama metastásico. La población de estudio fue una cohorte hipotética de mujeres suizas con una altura promedio de 1,64 m y un peso corporal de 65 kg. Se utilizó un modelo de Markov para sintetizar los datos publicados a partir de varias fuentes, incluyendo un ensayo controlado aleatorizado. Todos los pacientes recibieron 90 mg por m<sup>2</sup> de Paclitaxel en los días uno, ocho y 15 de un ciclo de 28-días. El grupo de intervención recibió 10 mg por kg de Bevacizumab en

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

los días uno y 15. La medida de beneficio fue de calidad de vida ajustados por año (AVAC). Estos beneficios no se han descontado debido a la corta esperanza de vida de la población. Los costos médicos directos incluyeron los medicamentos, exámenes de laboratorio, gestión de la progresión de la enfermedad y los eventos adversos. El uso de los recursos se basó en el paciente a nivel de los datos del estudio E2100. Todos los costos fueron reportados en 2008 Euros (EUR) y se aplicó un tipo de cambio de 1,62 francos suizos por EUR 1,00. Los costos no fueron descontados debido a la corta esperanza de vida de los pacientes. Para todas las edades, el coste medio por paciente fue de 69.042 euros para Bevacizumab más Paclitaxel y 28.673 euros para el Paclitaxel solo, un coste incremental de 40.369 euros con Bevacizumab. El Bevacizumab más Paclitaxel se asoció con una media de 0,90 AVAC descontados en comparación con 0,69 para Paclitaxel solo. La ganancia de AVAC fue de 0,21 con Bevacizumab. El coste incremental por AVAC ganado para Bevacizumab más Paclitaxel en comparación con Paclitaxel solo ascendió a 189.427 y por grupos de edad (desde 152.894 euros en 27 - a 49 años de edad a 1.226.615 euros en 65 a 85 años de edad). Los autores concluyeron que el Bevacizumab, en combinación con Paclitaxel no era rentable, pero se necesitan más estudios, ya que había pocos datos disponibles y un único ensayo clínico que contribuyó a esta conclusión.

### **Estimación de costo directo. Escenario de la Provincia de Buenos Aires.**

En la Provincia de Buenos Aires, se estima que existe una incidencia anual de 74 casos por 100000 mujeres<sup>1</sup>. Según el censo nacional del año 2010, la población de mujeres mayores de 14 años en la Provincia, sin otro régimen de cobertura en salud más que el estatal<sup>18</sup> es de 1902820, teniendo en cuenta estos datos se estima una incidencia de aproximadamente 1408 nuevos totales por año para esta población. Si se estima la cantidad de casos diseminados (metastásicos) siguiendo el modelo de evaluación por carga de enfermedad desarrollado en la República Argentina en el año 2009<sup>1</sup>, (20 % del total de los casos nuevos) serían 282 casos al año. El escenario más idóneo de utilización del fármaco sería en aquellas pacientes con receptor HER2 negativo. Si consideramos que aproximadamente un 10-15 % de los cánceres de mama son positivos para dicho receptor<sup>19</sup> nos daría un total máximo calculado de 43 pacientes. Esta última sería la población potencialmente destinataria para la indicación evaluada del Bevacizumab.

El costo de aplicación de la droga, para una mujer de 60 kg, es de dos ampollas de 100 mg al mes (a razón de 10 mg/kilo de peso corporal, el resto de la droga no se puede conservar), llevándolo a 12 meses da cuenta de 24 ampollas anuales. El precio de licitación 2012 de la ampolla de 100 mg es de 12000 pesos. Lo que arroja un costo anual por paciente en droga únicamente de 288000 pesos, (sin tener en cuenta otros costos directos como la aplicación-preparación y la logística de distribución del fármaco, exámenes de control, etc.). Cabe aclarar que al disponer de datos parciales, algunos de ellos extrapolados, es una estimación con un margen de error desconocido, que sirve únicamente para tener una línea de base.

**Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires****Conclusiones**

El cáncer de mama es una de las principales causas de mortalidad en mujeres en la República Argentina. Existen varias líneas terapéuticas para su tratamiento. El Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo sitio de acción es su unión al VEGF, neutraliza la actividad biológica del VEGF, reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, en forma quincenal. El Bevacizumab se encuentra aprobado por EMEA y ANMAT para la indicación evaluada, pero la FDA retiró la aprobación en noviembre de 2012 por no encontrar evidencia suficiente. En la evaluación de eficacia el tratamiento combinado de Bevacizumab con taxanos demostró un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia sin progresión de enfermedad, pero no en la supervivencia global. En la evaluación de seguridad, la mayoría de los eventos adversos asociados con Bevacizumab, utilizado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos, pudieron ser abordados satisfactoriamente. La evaluación económica desde la perspectiva de un sistema de salud no significó una intervención rentable. La estimación de costos directos por paciente, en la Provincia de Buenos Aires, se aproximó a los 288000 pesos anuales. La magnitud del beneficio en la salud relacionados con la calidad de vida con Paclitaxel más Bevacizumab en comparación con las demás drogas evaluadas fueron inciertos.

## Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

## Referencias Bibliográficas

- <sup>1</sup> Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>. Fecha de consulta: 13 de agosto de 2012.
- <sup>2</sup> Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/fesp/>. Fecha de consulta: 17 de agosto de 2012.
- <sup>3</sup> Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/inc/equipos\\_analisis.php](http://www.msal.gov.ar/inc/equipos_analisis.php). Fecha de consulta: 17 de agosto de 2012.
- <sup>4</sup> Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/inc/equipos\\_analisis\\_mortalidad.php](http://www.msal.gov.ar/inc/equipos_analisis_mortalidad.php). Fecha de consulta: 14 de agosto de 2012.
- <sup>5</sup> Monografía del producto. Disponible en: [www.xeloda.roche.es/MONOGRAFIA.pdf](http://www.xeloda.roche.es/MONOGRAFIA.pdf). Fecha de consulta: 17 de agosto de 2012.
- <sup>6</sup> Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3A4Ilgfo-hkzni&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=5826&sa=Buscar](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3A4Ilgfo-hkzni&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=5826&sa=Buscar). Fecha de consulta: 12 de agosto de 2012.
- <sup>7</sup> Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm279485.htm>. Fecha de consulta: 17 de agosto de 2012.
- <sup>8</sup> Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Fecha de consulta: 17 de agosto de 2012.
- <sup>9</sup> Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072113>. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2012.
- <sup>10</sup> David W. Miles D, Chan A, Dirix L, et al. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol 28:3239-3247.
- <sup>11</sup> Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without Bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29:1252-60.
- <sup>12</sup> Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. NICE technology appraisal guidance 214. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/TA214](http://www.nice.org.uk/guidance/TA214). Fecha de consulta: 22 de agosto de 2012.
- <sup>13</sup> Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. NICE technology appraisal guidance 214. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/TA214](http://www.nice.org.uk/guidance/TA214). Fecha de consulta: 22 de agosto de 2012.
- <sup>14</sup> Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG81/NICEGuidance/pdf/English>. Fecha de consulta: 20 de agosto de 2012.
- <sup>15</sup> Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/778\\_12\\_Bevacizumab\\_Avastin/Bevacizumab\\_Avastin](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/778_12_Bevacizumab_Avastin/Bevacizumab_Avastin). Fecha de consulta: 27 de agosto de 2012.
- <sup>16</sup> Dent R, Haynes AE, Enright K, Hamm C, Trudeau M, Eisen A. The use of Bevacizumab in metastatic breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2009 Apr 17. 24 p. (CED-CCO special advice report; no. 12).
- <sup>17</sup> Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=22009101662>. Fecha de consulta: 16 de agosto de 2012.
- <sup>18</sup> Cuadro P12-P. Provincia de Buenos Aires. Población en viviendas particulares por tipo de cobertura de salud, según sexo y grupo de edad. Censo Año 2010.

**Subsecretaría de Planificación de la Salud – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires**

---

<sup>19</sup> Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0303-32952010000300004](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952010000300004). Fecha de consulta: 20 de agosto de 2012.