

FÀRMAC BEVACIZUMAB/Càncer colorectal metastàtic 1^a línia
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals
22/09/2005

1.- Identificació del fàrmac:

Bevacizumab (Avastin®)

Presentacions:

- Vial 100mg/4ml (solució). Laboratori Roche.
- Vial 400mg/16ml (solució). Laboratori Roche.

Us Hospitalari. Medicament amb aprovació AEM i facturació a CatSalut (Instrucció 01/2004).
 Conservació en nevera (2-8°C).

PVL: 355,4 €/vial 100 mg
 1323,8 €/vial 400 mg

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: associat amb 5-fluorouracil/àcid folínic/irinotecan pel tractament en primera línia de malalts amb càncer colorectal metastàtic.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya/EMEA**

- Associat amb 5-fluorouracil/àcid folínic iv o 5-fluorouracil/àcid folínic/irinotecan pel tractament en primera línia de malalts amb càncer colorectal metastàtic (CCRM).

➤ **FDA**

- En combinació amb règims basats en 5-fluorouracil pel tractament en primera línia de malalts amb CCRM.

3b.- Mecanisme d'acció

Grup Terapèutic ATC: L01XC07

Bevacizumab és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix específicament al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF), inhibint així la unió als receptors (VEGFR-1 i 2). Com a resultat de la neutralització de l'activitat del VEGF es redueix la vascularització dels tumors i per tant, s'inhibeix el creixement del tumor.

3c.- Posologia

La dosis recomanada de bevacizumab és de 5 mg/kg cada 15 dies.

No es recomana la reducció de dosi en cas d'aparició de reaccions adverses. Si és necessari es pot finalitzar el tractament o suspendre'l temporalment

Complicacions de la cicatrització	S'interromprà el tractament en pacients que presentin complicacions de la cicatrització durant el tractament fins que la ferida hagi cicatritzat completament. S'ha d'interrompre la teràpia en cas d'intervencions quirúrgiques programades.
Hipertensió arterial	Interrompre el tractament fins que es controli la hipertensió. S'ha de suspendre el tractament permanentment en cas d'hipertensió incontrolable o crisis hipertensives.
Proteinúria	S'ha de suspendre el tractament en cas de proteinúria grau 4 (síndrome nefrítica)
Trombosi arterial	S'ha de suspendre el tractament en els pacients que desenvolupin trombosis arterials.
Hemorràgies	S'ha de suspendre el tractament en cas d'hemorràgies grau 3 ó 4 durant la teràpia.

3d.- Farmacocinètica

La cinètica de bevacizumab és lineal en el rang de dosi entre 1 i 10 mg/kg. El volum de distribució és similar al volum vascular, 2,92 L. Després d'una dosi única, el perfil metabòlic del bevacizumab és similar al de una IgG nativa no unida al VEGF. La vida mitja és d'uns 20 dies, similar a una IgG (18 a 21 dies).

3e.- Seguretat

Els efectes adversos més freqüents que s'han observat després de l'administració de bevacizumab inclouen:

- fins en 1 de cada 10 pacients: perforació intestinal, sagnats, embòlia arterial i venosa, bacterièmia, neutropènia, descamació i/o inflamació de la pell, pell seca, llagimeig, epistaxis, rinorrea i canvis en el gust.
- en més d'1 de cada 10 pacients: hipertensió, problemes amb la cicatrització de ferides després de cirurgia, astènia, dolor abdominal, diarrea, estrenyiment, sagnat rectal, proteinúria, mucosits i febre,

3f.- Interaccions

Les dades disponibles suggereixen que bevacizumab no té un efecte clínicament rellevant en la farmacocinètica del 5-FU, carboplatí, paclitaxel i doxorubicina. En un estudi, els nivells s'irinotecan van ser similars en els pacient que van rebre irinotecan/5-FU/àcid folínic sol o en combinació amb bevacizumab.

3g.- Precaucions i condicions d'administració

El vial sense dissoldre s'ha de conservar en nevera (2-8°C). La solució ja preparada és estable fins 12 hores a 2-8°C i fins 8h a temperatura ambient.

La primera dosi s'ha d'administrar en perfusió endovenosa durant 90 minuts. Si es tolera bé la primera infusió, la segona es pot administrar en 60 minuts. Si la perfusió de 60 minuts es tolera bé, totes les perfusions següents es poden administrar en 30 minuts.

4.- Avaluació d'eficàcia:

4.1.- Assaig pivotal

L'assaig en el que es basa l'aprovació és el de Hurwit i cols (estudi AVF2107g). Es tracta d'un assaig fase III, randomitzat, doble cec amb control actiu en el que es va estudiar bevacizumab en combinació amb un règim d'irinotecan 125 mg/m², 5-fluorouracil 500 mg/m² en bolus i àcid folínic 20 mg/m² (IFL) com a tractament en primera línia de CCRM.

Es van aleatoritzar 813 pacients per ser tractats amb:

- IFL setmanal durant 4 setmanes repetint el cicle cada 6 setmanes + placebo cada 2 setmanes (braç 1, n=411)
- IFL setmanal durant 4 setmanes repetint el cicle cada 6 setmanes + bevacizumab 5 mg/kg cada 2 setmanes (braç 2, n=402).

Tal i com estava especificat al protocol, un tercer grup de 110 pacients van rebre bevacizumab 5 mg/kg cada 2 setmanes, 5-fluorouracil 500 mg/m² i àcid folínic 500 mg/m² setmanal durant 6 setmanes repetint el cicle cada 8 setmanes (FU/LV/BV). La inclusió de pacients en aquest tercer grup es va parar un cop es va considerar acceptable la seguretat del règim IFL+bevacizumab i no es van incloure les dades en l'anàlisi dels resultats.

Objectius:

- primari: supervivència global
- secundaris: supervivència lliure de malaltia, resposta parcial i resposta completa, duració de les respostes i qualitat de vida.

Els pacients es van incloure en l'estudi si eren majors de 18 anys, tenien una puntuació segons la ECOG de 0 ó 1 i una supervivència esperada de més de 3 mesos.

La mitja d'edat dels pacients inclosos va ser de 59,4 anys. Un 61% i un 63% dels pacients en els braços 1 i 2 tenien més d'un lloc de metastàsi i en un 81% i un 77% dels casos el tumor primari estava localitzat a nivell del colon. La duració de la malaltia metastàsica era de 4 mesos de mitjana. Un 87,6% en el braç 1 i un 87,1% en el braç 2 havien estat sotmesos a cirurgia com a tractament previ.

La mitjana de duració del tractament va ser de 27,6 setmanes al braç 1 i de 40,4 setmanes al 2. En els 2 braços el percentatge de dosis d'irinotecan administrades segons protocol va ser similar (78% en el grup IFL+placebo i 73% en el grup IFL+bevacizumab). Aproximadament un 50% de pacients en cada grup va rebre tractament de segona línia. Els pacients randomitzats al grup IFL+placebo no podien rebre bevacizumab com a tractament de segona línia.

Objectiu	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
Primari		
Supervivència mitjana (mesos)	15,6	20,6
IC95%	14,29-16,99	18,46-24,18
HR (mort)		0,66
P		<0,001
Secundari		
Supervivència a l'any (%)	63,4	74,6
P		<0,001
NNT		8,9
Supervivència lliure de malaltia (mesos)	6,2	10,6
IC95%	5,59-7,66	9,03-11,04
HR (progressió)		0,54
P		<0,001
Resposta global	34,8	44,8
IC95%	30,2-39,6	39,9-49,8
P		0,004
Resposta completa (%)	2,2	3,7
Resposta parcial (%)	32,6	41,0
Temps mitjà a la progressió (mesos)	7,1	10,4
IC95%	5,95-9,07	9,30-11,66
HR (recaiguda)		0,62
p		0,001

Hurwitz i cols han publicat també l'anàlisi de les dades referents al grup que va rebre FU/LV/BV. Es descriuen les dades referents a eficàcia i seguretat dels pacients assignats a aquest braç, comparades amb els pacients que van rebre el règim IFL + placebo i que havien estat enrolats en el moment en què es va parar la randomització de pacients al braç FU/LV/BV. En total havien estat randomitzats a rebre IFL+placebo 100 pacients i 110 a rebre FU/LV/BV.

Objectiu	IFL + placebo	FU/LV/BV
Primari		
Supervivència mitjana (mesos)	15,1	18,3
HR (mort)		0,82
P		0,2521
Secundaris		
Supervivència lliure de malaltia (mesos)	6,8	8,8
HR (progressió)		0,86
IC95%		0,60-1,24
p		0,4192
Resposta global	37	40
Duració mitjana de la resposta (mesos)	7,2	8,5
IC95%	5,36-10,97	6,21-10,78
P		0,6556

4.2.- Altres assaigs amb bevacizumab

a. Primera línia en CCRM

Existeixen també publicats 2 assajos randomitzats, fase II que comparen l'administració d'un règim de FU/LV sol o en combinació amb bevacizumab.

En el primer d'ells, publicat per Kabbinavar i cols el 2003, s'avaluaven l'eficàcia i seguretat de 2 dosis de bevacizumab + FU/LV versus FU/LV sol. Entre les 3 branques hi havia diferències demogràfiques que poden haver influït en els resultats

	FU/LV (n=36)	FU/LV/BV 5 mg/kg (n=35)	FU/LV/BV 10 mg/kg (n=33)
Primaris			
Temps mitjà a la progressió (mesos) IC95%	5,2 3,5-5,6	9 5,8-10,9	7,2 3,8-9,2
Supervivència mitjana (mesos) IC95%	13,8 9,1-23	21,5 17,3- no determinat	16,1 11-20,7
Secundari			
Tassa de resposta (%) IC 95%	17 7-34	40 24-58	24 12-43

En l'altre estudi publicat al 2005, Kabbinavar i cols comparen bevacizumab + FU/LV amb FU/LV sol com a tractament de primera línia en CCRM en pacients no candidats a rebre un règim amb irinotecan (≥ 65 anys, ECOG 1 ó 2, albúmina sèrica $<3,5$ g/dL o radioteràpia abdominal o pèlvica prèvia). En aquest cas, els resultats mostren un augment significatiu de la supervivència lliure de malaltia (objectiu secundari) a favor del règim amb bevacizumab (9,2 mesos vs 5,5 mesos; HR 0,50; IC95% 0,34-0,73). No es van observar diferències significatives ni en l'objectiu primari (supervivència mitjana) ni en els secundaris (resposta global i temps lliure de malaltia).

b. Altres línies en CCRM

En el congrés de l'ASCO del 2005 es van presentar en forma de comunicació els resultats d'un estudi en fase III on es comparava un règim quinzenal de FOLFOX (oxaliplatí 85 mg/m², àcid fòlic 200 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus x 2 dies i 5-FU 600 mg/m² IC 22 h x 2 dies), sol o en combinació amb bevacizumab a dosis altes (10 mg/kg) en pacients amb CCRM tractats. Es van demostrar diferències estadísticament significatives en la mitjana de supervivència global (objectiu principal) a favor del braç amb bevacizumab (12,5 mesos vs 10,7 mesos; $p=0,0024$). També es va observar un augment en la incidència de neuropatia perifèrica del grup que rebia la combinació FOLFOX/bevacizumab, a més dels efectes deguts a bevacizumab com la hipertensió.

5.- Avaluació de seguretat:

Incidència de efectes adversos en l'estudi pivotal de Hurwitz i cols. S'inclouen els pacients que van rebre com a mínim una dosi de medicació d'estudi. Les dades no estan ajustades en funció de la diferència en la mitjana de duració del tractament entre els 2 braços: 27,6 setmanes en el braç IFL + placebo i 40,4 setmanes en el braç IFL + bevacizumab

	IFL + placebo (n=397)	IFL + bevacizumab (n=393)
Qualsevol efecte advers grau 3 ó 4	74	84,9
Hospitalitzacions per efectes adversos	39,6	44,9
Discontinuació de tractament per efectes adversos	7,1	8,4
Mort	2,8	2,6
Leucopènia grau 3 ó 4	31,1	37
Diarrea grau 3 ó 4	24,7	32,4
Hipertensió		
- qualsevol grau	8,3	22,4
- grau 3	2,3	11
Episodi trombòtic	16,2	19,4
Trombosis venosa profunda	6,3	8,9
Embòlia pulmonar	5,1	3,6
Sagnat grau 3 ó 4	2,5	3,1
Proteinúria		
- qualsevol grau	21,7	26,5
- grau 2	5,8	3,1
- grau 3	0,8	0,8
Perforació gastrointestinal	0	1,5

Incidència d'efectes adversos en l'anàlisi de la branca amb FU/LV/BV. S'inclouen els pacients que van rebre com a mínim una dosi de medicació d'estudi

Toxicitat	IFL + placebo (n=98)	FU/LV/BV (n=109)
Qualsevol efecte advers grau 3 ó 4	81,6	77,1
Sagnat grau 3 ó 4	1	6,4
Tromboembolisme	15,3	11,9
Trombosis venosa profunda	5,1	6,4
Embòlia pulmonar	6,1	2,8
Event trombòtic arterial	2	4,6
Diarrea grau 3 ó 4	25,5	37,6
Proteinúria		
- qualsevol grau	25,1	34,9
- grau 3	0	1,8
Perforació gastrointestinal	0	0
Hipertensió		
- qualsevol grau	14,3	33,9
- Hipertensió grau 3	3,1	18,3
Hematològica		
- Leucopènia	54,1	11,0
- Leucopènia grau 3 ó 4	37,7	5,5
Epistaxis	10,2	32,1
Dermatològiques		
- Alopecia	25,5	5,5
- Pell seca	7,1	20,2
- Dermatitis exfoliativa	3,1	19,3
- Decoloració de la pell	3,1	15,6
Canvis en el gust	8,2	19,3
Llagrimeig	2	18,3

6.- Avaluació de la qualitat de vida:

Els resultats de l'anàlisi de l'impacto del bevacizumab en la qualitat de vida dels pacients inclosos en l'estudi pivotal de Hurwitz i cols i del fase II de Kabinnavar i cols publicat al 2003 van ser presentats per Chawla y cols en el Congrés Anual de la ASCO del 2005.

En l'estudi pivotal, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els braços IFL+placebo i IFL+bevacizumab en el temps al deteriorament en la qualitat de vida segons l'escala específica de cancer colorectal (CCS) (HR 0,92; IC95% 0,67-1,25; p 0,58). La mitjana de temps al deteriorament segons el CCS va ser similar en els 2 braços (2,73 mesos IFL+placebo i 2,89 mesos IFL+bevacizumab). Tampoc no es van trobar diferències significatives en el temps al deteriorament mesurat amb el Trial Outcome Index, en la puntuació total del Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal o amb el canvi entre la puntuació en la qualitat de vida basal i final.

7.- Avaluació econòmica:

7a.- Cost tractament comparat

El cost del tractament per un malalt amb pes = 70 kg i SC = 1,70 m² seria el següent:

Esquema protocol estudi pivotal: cicle de 6 setmanes

Bevacizumab 5 mg/kg/2 setmanes – 1.190 €/2 setmanes

Irinotecan 120 mg/m²/setmanal x 4 setmanes

5-FU 500 mg/m²/ bolus setmanal x 4 setmanes

Àcid folínic 20 mg/m²/setmanal x 4 setmanes

} 346,46 €/setmanal x 4 setmanes

	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
Preu per cicle de 6 setmanes	1.385 €	4.955 €
Cost tractament complet **	6.431 €	34.360 €
Cost incremental		27.928 €

**Calculat en funció dels cicles teòrics que s'administrarien a un pacient en base al temps mitjà a la progressió de l'estudi de Hurwitz i cols.

Esquema utilitzat en el nostre àmbit:

Bevacizumab 5 mg/kg/2 setmanes – 1.190 €/2 setmanes

Irinotecan 180 mg/m²/2 setmanes

5-FU 400 mg/m² bolus x 2 dies/2 setmanes

5-FU 600 mg/m² IC 22 h x 2 dies/2 setmanes

Àcid folínic 200 mg/m² x 2 dies/2 setmanes

} 591,6 €/2 setmanes

	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
Preu quinzenal	591 €	1.781 €
Cost tractament complet *	8.400 €	37.057 €
Cost incremental		28.656 €

*Calculat en funció dels cicles teòrics que s'administrarien a un pacient en base al temps mitjà a la progressió de l'estudi de Hurwitz i cols.

7b.- Cost-eficàcia

Cost-eficàcia incremental (càlculs per les dades i l'esquema terapèutic de l'estudi pivotal)

Cost incremental	NNT (% S a 1 any)	Cost per un malalt més que visqui a l'any
27.928,7	8,9	248.565 €

Cost incremental	Diferència de supervivència global	Cost per mes de supervivència
27.928,7	5 mesos	5.585 €

Cost-eficàcia incremental utilitzant els costos del protocol que s'utilitza en el nostre àmbit, però utilitzant les dades de NNT i supervivència de l'estudi pivotal.

Cost incremental	NNT (% S a 1 any)	Cost per un malalt més que visqui a l'any
28.656,56	8,9	255.043 €

Cost incremental	Diferència de supervivència global	Cost per mes de supervivència
28.656,56	5 mesos	5.731 €

8.- Bibliografia:

- Fitxa Tècnica Avastin®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- EMEA. EMEA/H/C/582 Avastin.
- Hurwitz et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350; 23: 2335-42.
- Hurwitz et al. Bevacizumab in combination with Fluorouracil and Leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23; 15: 3502-3508.
- Kabbinavar 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* 21; 1: 60-65.
- Kabbinavar et al. Addition of Bevacizumab to bolus Fluorouracil and Leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23; 16: 3697-3075.
- Chawla et al. Quality of life impact of Bevacizumab when combined with Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Leucovorin (IFL) or 5-Fluorouracil/Leucovorin for metastatic colorectal cancer. Abstract presentat al Congrés ASCO 2005.
- Giantonio et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Abstract presentat al Congrés ASCO 2005.
- Mayer RJ. Two steps forward in the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 350; 23: 2406-8.
- Uyl-de Groot et al. Health economics: can we afford an unrestricted use of new biological agents in gastrointestinal oncology? *Curr Opin Oncol.* 2005 Jul;17(4):392-6.