

BEVACIZUMAB

Càncer de mama metastàtic

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 24/02/2011

Al desembre de 2010 La FDA va retirar l'aprovació de la indicació de Bevacizumab en càncer de mama i la EMA en va restringir el seu ús a la combinació amb paclitaxel per al tractament del càncer de mama metastàtic.

Aquest fàrmac en la indicació de càncer de mama ha estat avaluat en dues ocasions per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica (CFT 1/2008, CFT 10/2008), amb la decisió final de No aprovació. El fàrmac ha estat inclòs a la ICOPraxis per al tractament mèdic i amb irradiació del Càncer de Mama amb la restricció d'ús a malaltes Her2-, hormonorefractàries, que han rebut dosis plenes d'antraciclins i que han progressat en menys de 12 mesos a l'adjuvència amb taxans.

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac: Bevacizumab.

Es tracta de la revisió de la indicació d'un fàrmac ja avaluat per la Comissió.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Bevacizumab

Nom comercial: Avastin®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic. Agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal. Codi ATC:L01XC07

Via d'administració: perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

Presentacions i preu				
Presentacions i preu		Codi Nacional	PVL (-RD 7.5%)+IVA	Preu nomenclator CatSalut
AVASTIN® vial 100mg/4mL	C/ 1 unitat	CN:650602	355,37€	328,73€
AVASTIN® vial 400mg/16mL	C/ 1 unitat	CN:650603	1278€	1224,52€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Bevacizumab s'uneix al factor de creixement endotelial vascular (VEGF), inhibint així la unió d'aquest als seus receptors F1t-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2), situats a la superfície de les cèl·lules endotelials. Al neutralitzar l'activitat biològica del VEGF es redueix la vascularització dels tumors i per tant s'inhibeix el seu creixement.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMEA/AEMPS

- **Tractament de primera línia, en combinació amb paclitaxel, del càncer de mama metastàtic. Febrer 2007**

Altres indicacions

- En combinació amb 5-FU/àcid folínic per via intravenosa o amb 5-FU/àcid folínic/irinotecan intravenosos per al tractament en primera línia de pacients amb carcinoma metastàtic de colon o recte.
- Associat a QT basada en platí, per al tractament en primera línia de pacients amb càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, metastàtic o recidivant, tret dels que tinguin un tipus histològic amb predomini de cèl·lules escamoses.
- En combinació amb interferó alfa-2a pel tractament en primera línia de pacients amb càncer de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic.

FDA:

- **Càncer de mama metastàtic: Retirada la indicació per al càncer de mama metastàtic**

Altres indicacions

- En combinació en QT basada en 5-FU en primera o segona línia de pacients en carcinoma metastàtic de colon o recte.
- En combinació amb carboplatí i paclitaxel, en primera línia de pacients amb càncer de pulmó no microcític no escamós, irressecable, localment avançat, recurrent o metastàtic.
- En monoteràpia per al tractament del Glioblastoma en pacients que han progressat al/s tractament/s anterior/s.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Perfusió intravenosa de **10mg/Kg un cop cada 2 setmanes** o **15mg/Kg un cop cada 3 setmanes**. La dosi inicial s'ha d'administrar durant 90 minuts. Si es tolera bé, la segona pot administrar-se en 60 minuts i si es tolera bé, totes les perfusions següents durant 30 minuts. La dosi inicial s'ha d'administrar després de la quimioteràpia mentre que les dosis següents poden administrar-se abans o després de la quimioteràpia.

4.4 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat.

Alternatives terapèutiques per al perfil de pacients amb càncer de mama metastàtic HER 2- i no candidates a la utilització de règims de tractament amb antraciclins.

Nom	BVZ+Pacli	Paclitaxel c/3 setmanes	Paclitaxel setmanal	Paclitaxel +gemcitabina	Docetaxel	Docetaxel +capecitabina
Presentació	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml, Bevacizumab vial 100 mg/4mL i 400 mg/16 ml	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml, Gemcitabina 1000 mg vial	Docetaxel 80 mg vial	Docetaxel 80 mg vial, Capecitabina 150 mg i 500 mg comp
Posologia	Bevacizumab 10 mg/Kg dies 1,15 Paclitaxel 90 mg/m ² dies 1,8,15	Paclitaxel 175 mg/m ² durant 3h c/ 3 setmanes	Paclitaxel 90 mg/m ² dies 1,8,15	Gemcitabina 1.250 mg/m ² dies 1,8 Paclitaxel 175 mg/m ² dia 1	Docetaxel 100mg/m ² c/3 setmanes	Capecitabina 1.250 mg/m ² c/12h d1 a 14 oral Docetaxel 75 mg/m ² dia 1
Periodicitat	28 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies
Característiques diferencials	Requereix premedicació amb corticoides Toxicitat: neuropatia, hemorràgies, alt.cardiovasc., diarrees... Cost: molt alt	Requereix premedicació amb corticoides Toxicitat: neuropatia Cost: baix	Requereix premedicació amb corticoides Toxicitat: neuropatia Cost: baix	Requereix premedicació amb corticoides Toxicitat: neuropatia, neutropènia, GI Cost: mig	Requereix premedicació amb corticoides Cost :baix	Requereix premedicació amb corticoides Toxicitat: neutropènia i síndrome mà-veu, GI Cost: alt

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA
5.1 Assaigs clínics disponibles

Es disposa de l'informe EPAR de trastuzumab en la indicació sol·licitada (EMA/H/C/000582/II/08). Amb data 22/11/2010 es va realitzar una cerca a PubMed (paraules claus "bevacizumab", "breast cancer" i amb límit "clinical trial"), obtenint tres assaigs fase III. L'aprovació de la indicació de bevacizumab en càncer de mama metastàtic, amb condicions d'aprovació accelerada, es basa en l'estudi E2100, que es descriu a continuació, i era condicionada als resultats dels assaigs posteriors AVADO i RIBBON, que també s'inclouen.

Taula d'evidència resum:

Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
Miller K. 2007. N Engl J Med (E2100)	Fase III aleatoritzat	722	Bvz+Pacli vs Pacli	1a	SLP	11,8 vs 5,9 m HR 0,60 p<0,001	SG	26,7 vs 25,2 m HR 0,88 p=NS	No diferències en OS
Miles D. J Clin Oncol 26: 2008 (AVADO)	Fase III aleatoritzat	736	Doce+ Bvz (7.5 ó 15 mg/kg) vs Doce+PI	1a	SLP	Bvz 7.5mg/kg vs Doce : 8.7 vs 8 m HR 0.79 p=0.0318 Bvz 15mg/kg vs Doce : 8.8 vs 8m HR 0.72 p0.0099	SG	HR 1.05 (0.81-1.36) p=NS HR 1.06 (0.79-1.33) p=NS	No diferències en OS
Robert. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (RIBBON)	Fase III aleatoritzat 2:1	1237	Bvz +QMT vs PI+QMT (=Cape/T/Ant)	1a	SLP	Cape vs Beva: 5.7 vs 8.6 m HR 0.688 p=0.0002 T+Ant vs Beva: 8 vs 9.2m HR 0.644 p<0.0001	SG	Cape vs Beva: 21.2 vs 29.0 m HR 0.847 p=NS T+Ant vs Beva 23.8 vs 25.2 m HR 1.032 p= NS	No diferències en OS

Bvz= bevacizumab; Pacli= paclitaxel; Doce= docetaxel; QMT= quimioteràpia; Cape=capecitabina; T= taxans (paclitaxel o docetaxel); Ant= esquema de tractament basant en antraciclins; PI= placebo

Descripció de l'estudi E2100:
Assaig pivotal E2100: Phase III Randomized Study of Paclitaxel with o without bevacizumab in patients with locally recurrent o metastatic breast cancer

Nº Pacients 722 (368 vs 354)

Fase III, aleatoritzat, obert, enfront a comparador actiu.

Tractament grup actiu: bevacizumab 10mg/Kg d1,15 + paclitaxel 90mg/m2 d1,8,15 de cada 28 dies

Tractament control: paclitaxel 90mg/m2 d1,8,15 de cada 28 dies

Criteris d'inclusió: càncer de mama metastàtic, HER2 negatiu o fracàs a trastuzumab, recurrència després de tractament local inicial (cirurgia) i adjuvant (RT, HT, QT), ER/PR positius i negatius.

Criteris d'exclusió: tractament previ per a la malaltia metastàsica, estat HER2 desconegut i metàstasi a SNC.

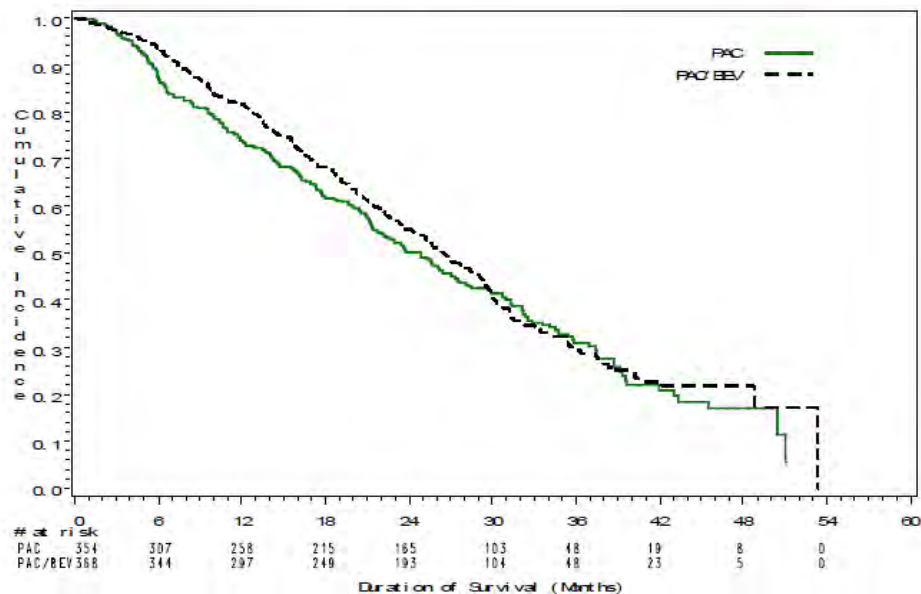
Tipus d'anàlisi: ITT

Els resultats d'eficàcia s'avaluen als 22,5 mesos de tractament.

Paràmetres d'eficàcia	BVZ+T (N=368)	T (N=354)	P	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
Objectiu primari: Supervivència lliure de progressió (mesos) (PFS) (*)	11,8	5,9	<0,0001	5,9	0,60 (0,39-0,61)	NA
Objectius secundaris: (*)						
1) Supervivència global (mesos)	26,7	25,2	ns	1,9	0,88 (0,66-1,03)	NA
2) Taxa de resposta objectiva (%)	36,2	16,4	<0,0001	19,8 (12,3-27,2)	--	5 (4-8)
3) Supervivència global 1a (%)	82,3	73,8	0,007	8,5	--	12

(*) Segons informe EPAR . En l'article publicat al New England es publiquen dades que difereixen a les publicades a l'informe EPAR de l'EMA (624 casos reportats, PFS 11,8 vs 5,9mesos; HR:0,60 p<0,0001; OS 26,7 vs 25,2mesos; HR:0,88 – p=0,16)

Overall Survival - E2100



Validesa interna:

- Tant la supervivència global com la supervivència lliure de progressió són endpoints acceptats per la majoria d'agències reguladores com a endpoints primaris. Però és criticable la utilització de la supervivència lliure de progressió com a endpoint primari degut a la necessitat de validació segons l'escenari estudiat. En càncer de mama la supervivència global és l'únic endpoint validat de benefici clínic.
- A més cal tenir en compte que en aquest estudi la variable principal d'eficàcia (PFS) no va ser cega, per tant cal pensar en la possibilitat de biaixos d'avaluació. En aquest sentit l'EMA va demanar la reavaluació dels resultats per un comitè independent. A nivell de resultats per subgrups (edat, QT adjuvant,...) no hi ha diferències estadísticament significatives
- Les variables de durada de la resposta i qualitat de vida no són avaluable per defectes en la planificació del disseny de l'estudi.
- L'estimació de l'efecte de bevacizumab a l'assaig E2100 es va basar en un anàlisi intermedi, quan havien succeït el 65% dels esdeveniments esperats. L'aturada prematura de l'estudi pot oferir resultats més variables que l'anàlisi final de l'estudi i pot coincidir amb un pic màxim d'estimació de l'efecte real de bevacizumab en l'estudi.

Validesa externa

- L'escenari correspon a pacients amb càncer de mama metastàtic no candidates a la utilització de règims de tractament amb antraciclins (ja sigui per haver-ne rebut durant l'adjuvència o per altres motius específics de pacients), HER2- o fracàs a trastuzumab.
- En l'entorn de la patologia estudiada existeixen altres esquemes de tractament (combinacions amb taxans) que han demostrat superioritat al taxà en monoteràpia, per tant hauríem de tenir en compte que altres comparadors com el règim combinat gemcitabina+paclitaxel haurien estat més adients.
- L'addició de bevacizumab a paclitaxel va suposar una reducció del risc de progressió de la malaltia (HR 0.48) amb una diferència estimada de 5.5 mesos de mediana en la SLP. No es van observar diferències en la SG d'ambdós braços.
- La indicació de bevacizumab en càncer de mama que la FDA va aprovar estava supeditada a mantenir taxes de SLP similars a les del E2100 i/o millorar la SG en estudis posteriors, que es descriuen a continuació: AVADO i RIBBON.

Descripció dels estudis confirmatoris: AVADO i RIBBON

Estudi AVADO (BO17708): Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO.

Nº Pacients : 736

Fase III, aleatoritzat, doble cec, enfront a comparador actiu.

Tractament grup actiu:

-bevacizumab 7.5mg/Kg (cada 21 dies fins progressió o toxicitat inacceptable) + docetaxel 100mg/m² (cada 21 dies x 9 cicles)

-bevacizumab 15mg/Kg (cada 21 dies fins progressió o toxicitat inacceptable) + docetaxel 100mg/m² (cada 21 dies x 9 cicles)

Tractament control: docetaxel 100 mg/m² (cada 21 dies x 9 cicles) + placebo cada 21 dies (fins progressió)

Criteris d'inclusió: càncer de mama metastàtic, HER2 negatiu, inoperable o recurrència després de tractament local inicial (cirurgia) i adjuvant (RT, HT, QT), ECOG 0-1

Criteris d'exclusió: tractament previ per a l' enfermetat metastàtica, metàstasi a SNC.

Variable principal d'eficàcia: SLP

Variables secundàries: supervivència global (SG), temps fins a la progressió (TTP), Taxa de resposta (OR), Durada de la resposta i seguretat

Tipus d'anàlisi: ITT

Mediana de seguiment d'11 mesos

Paràmetres d'eficàcia ANÀLISI ORIGINAL	D+PL (N=241)	BVZ+D 7.5mg/kg (N=248) (IC95%),	P	BVZ+D 15mg/kg (N=247) (IC95%	P
Mediana SLP (mesos)	8	8.7	-	8.8	-
HR sense estratificar vs D+PL		0.79 0.63-0.98	0.0318	0.72 0.57-0.90	0.0099
HR estratificada vs D+PL		0.69 0.54-0.89	0.0035	0.62 0.48-0.78	0.0001
SG (HR) sense estratificar		1.05 0.81-1.36	0.7198	1.03 0.79-1.33	0.8528
Taxa de resposta (CR+PR) %	44.4	55.2	0.0295	63.1	0.001
Durada de la resposta (mesos) HR	6.4	7.2 0.74 (0.51-1.08)	-	7 0.8 (0.56-1.14)	-
TTP (mesos) HR	6.1	7.0 0.85 (0.69-1.04)	0.1105	7.7 0.79 (0.65-0.97)	0.0241
Paràmetres d'eficàcia ANÀLISI ACTUALITZAT A SET 08	D+PL (N=241)	BVZ+D 7.5mg/kg (N=248) (IC95%),	p	BVZ+D 15mg/kg (N=247) (IC95%	P
Mediana SLP (mesos)	8.2	9.0	-	10.1	-
HR sense estratificar vs D+PL		0.85 (0.7-1.02)	-	0.75 (0.62-0.91)	-
HR estratificada vs D+PL		0.77 (0.62-0.95)	-	0.67 (0.54-0.83)	-
Mediana SG HR		27.6 1.03 (0.77-1.37)		27.6 0.94 (0.71-1.26)	
Taxa de resposta (CR+PR) %	45.9	55.2	-	64.1	-
Durada de la resposta (mesos) HR	6.9	8.5 0.88 (0.63-1.24)		8.5 0.85 (0.58-1.11)	
TTP (mesos) HR	6.3	7.7 0.86 (0.71-1.03)		7.9 (0.66-0.95)	

*l'anàlisi estratificat inclou tots els esdeveniments de progressió i morts excepte aquells casos en els què es va iniciar una medicació fora del protocol abans de documentar la progressió. Aquests pacients es van retirar a l'última avaluació del tumor abans de l'inici del tractament fora de protocol.

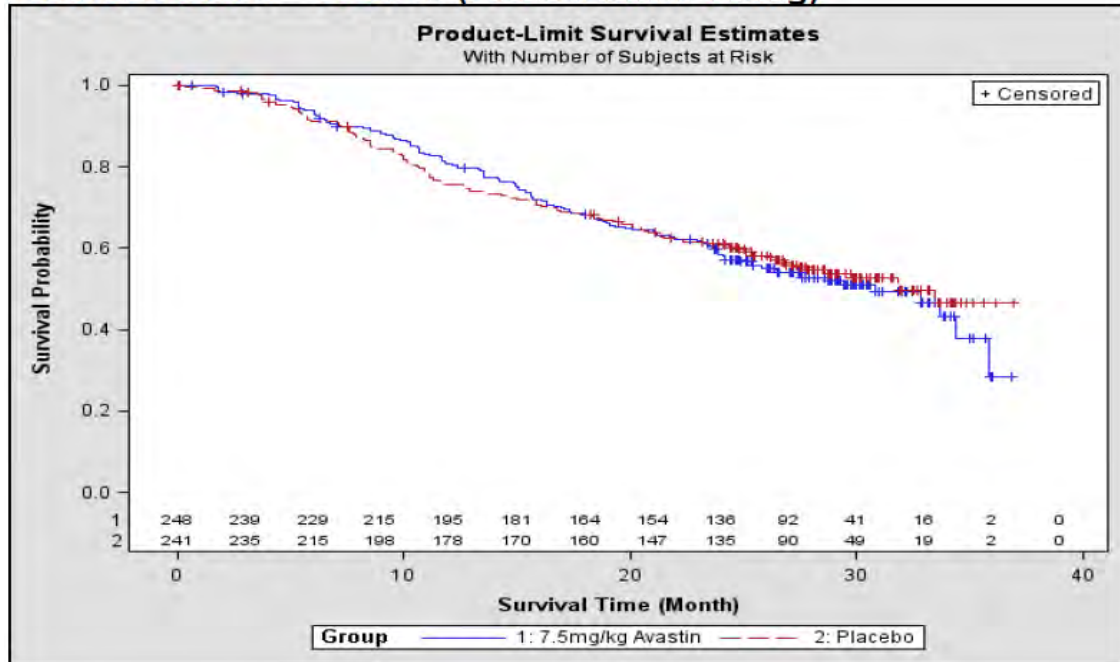
Validesa interna

- Estudi aleatoritzat, doble cec, per al tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic no candidates a la utilització de règims de tractament amb antraciclins (ja sigui per haver-ne rebut durant l'adjuvència o per altres motius específics de pacients), HER2- o fracàs a trastuzumab.
- La variable primària d'eficàcia és la SLP, que no és una variable dura de resposta.

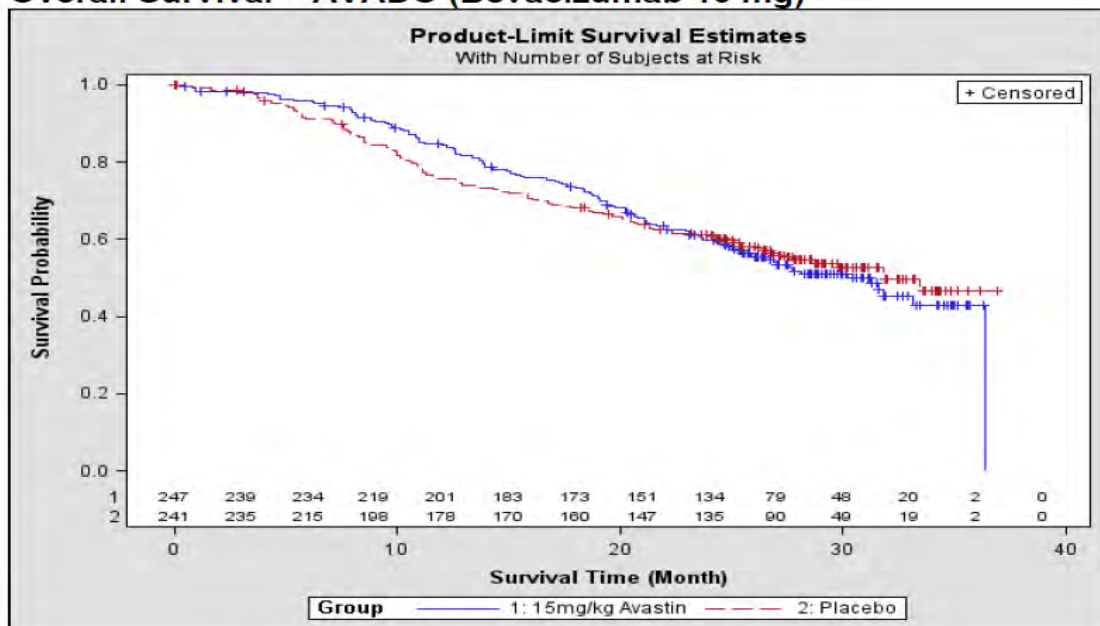
Validesa externa

- Donat que existeixen altres esquemes de tractament (combinacions amb taxans) que han demostrat superioritat al taxà en monoteràpia, el comparador no és l'adequat
- L'estudi va demostrar que l'addició de bevacizumab suposava una reducció del risc de progressió de la malaltia respecte docetaxel en monoteràpia de 0.8 mesos de mediana de SLP (HR 0.62), sense diferències significatives en la SG.
- La magnitud de l'efecte observada va ser molt menor als resultats de l'assaig E2100 probablement degut al diferent comparador emprat en aquests estudis..

Overall Survival – AVADO (Bevacizumab 7.5mg)



Overall Survival – AVADO (Bevacizumab 15 mg)



Robert, N J et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1005)

Nº Pacients 1237

Fase III, multicèntric, internacional, aleatoritzat 2:1, doble cec, controlat amb placebo.

Tractament grup actiu: Bevacizumab (15 mg/kg c/3 setmanes) + QMT

Tractament control: Placebo + QMT

QMT= Capecitabina (2000 mg/m² x 14 d), esquema basat en taxans (T) (nab-paclitaxel 260 mg/m² o Docetaxel 75-100 mg/m² c/3 setmanes), o un esquema basat en antraciclins (Ant) c/3 setmanes)

Criteris d'inclusió: càncer de mama metastàtic, HER2 negatiu, inoperable o recurrència després de tractament local inicial (cirurgia) i adjuvant (RT, HT, QT), ECOG 0-1

Criteris d'exclusió: tractament previ per a l' enfermetat metastàsica, metàstasi a SNC.

Variable principal d'eficàcia: SLP

Variables secundàries: supervivència global (SG), Taxa de resposta (OR), revisió independent del SLP i seguretat

Tipus d'anàlisi: ITT

Mediana de seguiment d'15.6 mesos en la cohort de capecitabina i 19.2 mesos en la cohort T+Ant

Paràmetres d'eficàcia	Cape (n=615) PI (n=206)	BVZ (n=409)	p	T+ANT (n=622) PI (n=207)	BVZ (n=415)	p
Mediana SLP (mesos)	5.7	8.6		8.0	9.2	
HR IC95%	0.688 0.564-0.840		0.0002	0.644 0.522-0.795		<0.0001
Taxa de resposta* (CR+PR) %	38 (23.6)	115 (35.4)	0.0097	67 (37.9)	177 (51.3)	0.0054
SG (mesos)	21.2	29.0		23.8	25.2	
HR IC95%	0.847 0.631-1.138		0.2706	1.032 0.774-1.376		0.8298

*inclou només pacients amb malaltia mesurable a l'inici

Cape: capecitabina, PI: placebo, BVZ: bevacizumab, T: taxans, Ant: antraciclins

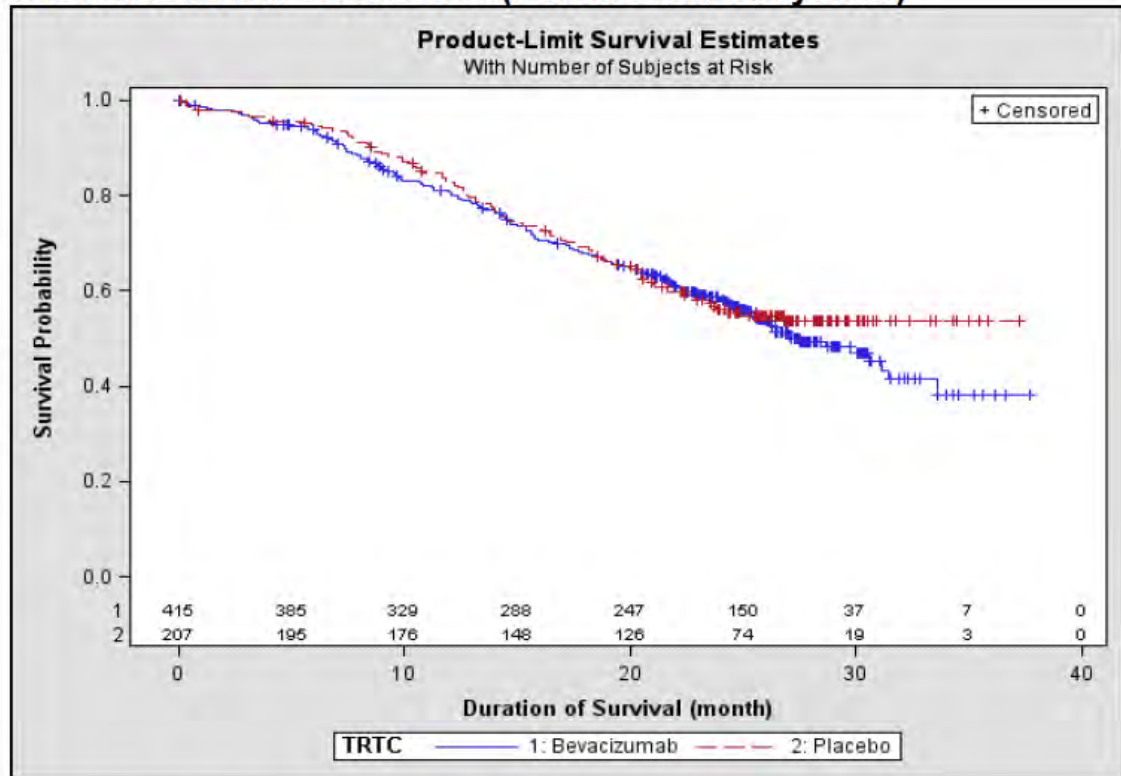
Validesa interna

- Estudi aleatoritzat, amb un disseny complex, per al tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic, HER2-.
- Es van establir dos grups de tractament independents per a ser combinats amb bevacizumab o amb placebo:
 - Capecitabina
 - Esquema basat en taxans (T) o en antraciclins (Ant).
- Els esquemes amb taxans inclouen paclitaxel unit a albúmina o docetaxel
- Els esquemes amb antraciclins inclouen doxorubicina o epirubicina, en els següents esquemes:
 - FEC (Fluorouracil (5FU), epirubicina i ciclofosfamida)
 - EC (epirubicina i ciclofosfamida)
 - AC (doxorubicina i ciclofosfamida),
 - FAC (Fluorouracil (5FU), doxorubicina i ciclofosfamida)
- La variable primària d'eficàcia és la SLP, que no és una variable dura de resposta.

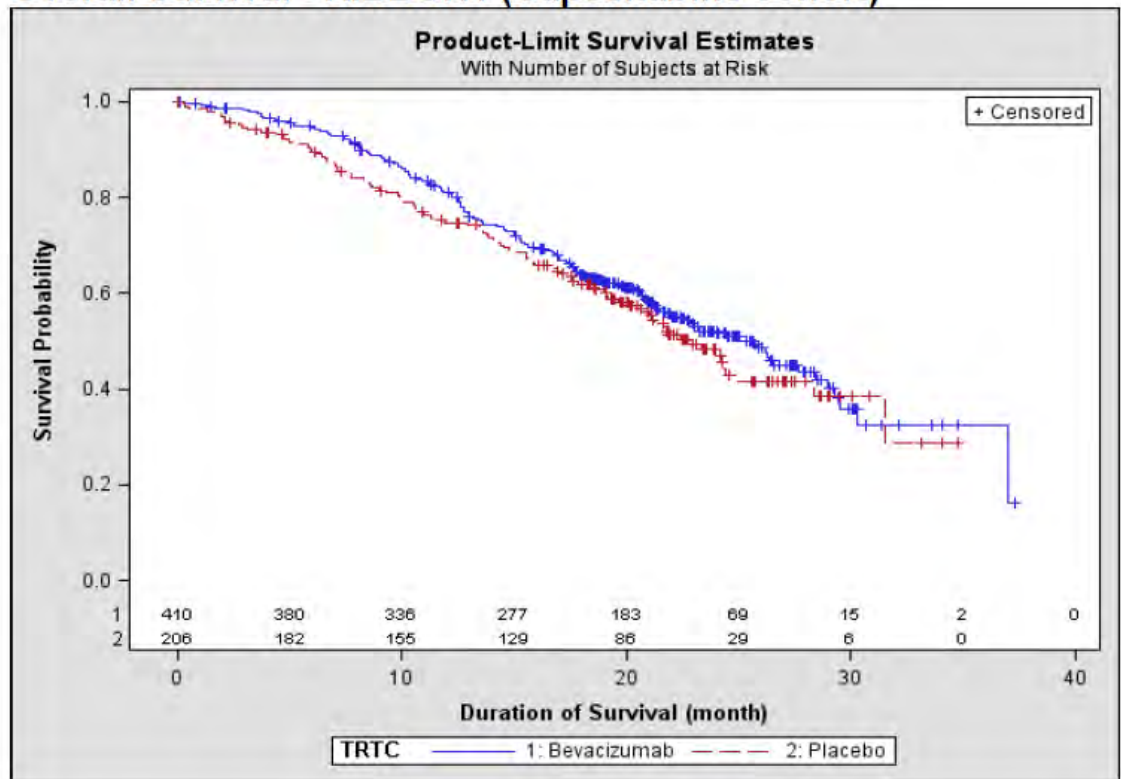
Validesa externa

- El comparador és pragmàtic (varietat de quimioteràpies que inclouen antimetabolits, taxans i antraciclins).
- L'addició de bevacizumab 15 mg/kg al tractament amb T/Ant va suposar una reducció del risc de progressió de la malaltia (HR 0,64) respecte docetaxel en monoteràpia amb una diferència mediana de 1,2 mesos.
- En la cohort de capecitabina, la diferència de SLP amb i sense bevacizumab va ser de 2.9 mesos.
- La magnitud de l'efecte observada va ser molt menor als resultats de l'assaig E2100, probablement degut al diferent comparador emprat en aquests estudis.

Overall Survival - RIBBON1 (Taxane/Anthracycline)



Overall Survival - RIBBON1 (Capecitabine cohort)



Bevacizumab en 2^a-3^a línia de Càncer de Mama metastàtic

Estudi AVF2119:

- Assaig aleatoritzat i obert, que comparava la seguretat i eficàcia de capecitabina amb o sense bevacizumab en el tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic amb progressió de la malaltia, després del tractament amb esquemes basats en antraciclins i taxans (2a o 3a línia)
- No es van demostrar diferències significatives en la SLP ni en la SG ni en la qualitat de vida entre els dos tractaments, però en canvi sí un increment en la toxicitat que conferia un balanç benefici risc negatiu per a l'ús de bevacizumab.

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Estudis en càncer de mama metastàtic en pacients HER2- no candidates a antraciclins (per haver rebut prèviament o per contraindicació) (Extracció taules ICOPraxis)

Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
O'Shaughnessy 2002. J Clin Oncol	Fase III	511	Cape+Doce vs Doce	2a a 3a	PFS	6,1 vs 4,2 p=0,0001 HR 0,65 (0,54-0,78)	OS	14,5 vs 11,5 p=0,0126 HR 0,77 (0,63-0,94)	35% reducció risc a la progressió 23% reducció risc mort
Albain KS. 2008. JCO	Fase III	529	Gemci+Pacli vs Pacli	1a	OS	18,6 vs 15,8 p=0,0489 HR 0,78 (0,64-0,96) p=0,0187	PFS	6,14 vs 3,98 P=0,0002	Gemci+Pacli és una alternativa raonable després de QT adjuvant amb antraciclins

Cape: capecitabina; Doce: docetaxel; Gemci: gemcitabina; Pacli: paclitaxel; Beva: bevacizumab
PFS: supervivència lliure de progressió; OS: supervivència global; m: mesos; HR: hazard ratio

5.4 Avaluació de fonts secundàries

5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

ICOPraxis per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama: La taxa de respostes objectives als esquemes clàssics (CMF o FAC) oscil·la entre el 40-70%, sent les possibilitats de resposta majors pels règims que contenen adriamicina. Les combinacions de taxans i antraciclins han reportat una alta taxa de resposta (40-90%) en primera línia de tractament, però la durada de la resposta i el temps mitjà fins a la progressió és la mateixa que amb els règims clàssics de CMF o FAC i la toxicitat major.

En el moment actual, els taxans són el tractament quimioteràpic estàndard després de fallida o dosis plenes d'antraciclins. En segona línia produeixen un 30-50% de respostes objectives. Capecitabina, vinorelbina i gemcitabina són els fàrmacs més habituals en segona o tercera línia de QT. En els casos amb bona resposta a les antraciclins, quan s'arriba a dosis plenes, també està indicat l'ús d'antraciclins liposomals.

Amb tot, es considera que no existeix un estàndard de tractament per a les pacients amb RH negatius o positius però hormonorefractàries i Her2-. El tractament inicial d'aquestes pacients dependrà de la història de QT prèvia.

Segons la ICOPraxis es recomana tractar les pacients amb RH negatius o positius però hormonorefractàries i Her2- segons el següent algoritme de decisió:

- **Si la pacient no ha rebut antraciclins prèvies:**
 - FAC x 6 (IA) o
 - Adriamicina x 3 → docetaxel x 3 (IIB)
 - **Alternativa** en malaltia simptomàtica que pot comprometre la vida, amb la finalitat d'obtenir una resposta ràpida: Adriamicina + docetaxel x 6 (IIB)
- **Si la pacient ha rebut dosis plenes d'antraciclins:**
 - **Primera línia de tractament:**
 - **1a elecció:** Gemcitabina + paclitaxel (IA) o Paclitaxel setmanal (en pacients fràgils) (IIB)
 - **Alternatives:** Docetaxel + capecitabina (IA)
Docetaxel

Paclitaxel + bevacizumab (en pacients amb interval lliure de malaltia <1any després del taxà adjuvant) (IIB)

- Segona línia de tractament:
 - **1a elecció:** Capecitabina (IIB)
 - **Alternatives:** Adriamicina liposomal –ciclofosfamida
Vinorelbina
Carboplatí

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (v2.2008)

Segons NCCN, "El tractament del CMM o recurrent pot prolongar la supervivència i millorar la qualitat de vida, però sense intenció curativa, per tant la selecció de l'esquema de tractament més adient anirà condicionat a buscar la mínima toxicitat. Hi ha un elevat nombre de règims de quimioteràpia apropiats, presentant una millor resposta objectiva i un major temps fins a la progressió la quimioteràpia combinada en comparació amb la monoteràpia. Cal tenir en compte que la quimioteràpia combinada s'associa a una major toxicitat i un efecte mínim sobre la supervivència. No existeixen evidències que la teràpia de combinació és superior al tractament seqüencial de diferents fàrmacs en monoteràpia.

Els esquemes de QT combinada a tenir en compte són: FAC, FEC, AC, EC, AT (doxorubicina + taxà), CMF, Docetaxel/capecitabina, GT (gemcitabina/paclitaxel), bevacizumab/paclitaxel. Per a les pacients HER2+: trastuzumab combinat amb paclitaxel +/-carboplatí, amb docetaxel i amb vinorelbina (en aquesta versió també es consideren nous tractaments com capecitabina+lapatinib).

Es recomana mantenir la QT de primera línia fins a la progressió de la malaltia associat a una qualitat de vida acceptable. La progressió a tres línies de tractament QT seqüencials, o un ECOG performance status de 3 o superior, estableixen la indicació de tractament pal·liatiu de suport".

A l'edició del 2010 es contempla com a possible tractament la combinació de Bevacizumab + paclitaxel. El raonament es basa en què les dades d'assaigs clínics aleatoritzats han demostrat que l'addició de bevacizumab a alguns esquemes de tractament de 1^a-2^a línia del càncer metastàtic implica un lleuger increment en la SLP i OR, sense impacte en la SG. L'impacte en el temps fins a la progressió sembla ser major en concret en combinació amb paclitaxel setmanal.

5.4.2 Avaluacions prèvies per organismes independents:

Regional Drugs ant Therapeutics Centre, Newcastle (NHS): consideren que falten més dades sobre qualitat de vida, supervivència global, seguretat a llarg termini i estudis de cost-efectivitat per acabar de determinar el lloc del bevacizumab dins del tractament del càncer de mama.

NICE: Juliol 2010: En l'esborrany de la seva guia de diagnòstic i tractament del càncer de mama avançat, no es recomana l'ús de bevacizumab en combinació amb taxans per al tractament del càncer de mama metastàtic. La decisió es basa en què segons el NICE l'evidència aportada pel fabricant no demostra que bevacizumab millori o allargui significativament la vida d'aquests pacients.

D'altra banda, en la seva guia específica per la utilització de bevacizumab en c. mama avançat i metastàtic queden paleses les limitacions de les dades disponibles, la baixa fiabilitat de les estimacions indirectes de l'eficàcia entre els esquemes de taxans amb bevacizumab i la resta de comparadors.

FDA:

- Juliol del 2010, el comitè avaluador de medicaments oncològics de la FDA (ODAC) va votar 12 a 1 en favor de la retirada de la indicació de bevacizumab en combinació amb quimioteràpia per al tractament de primera línia del càncer de mama metastàtic.
- Desembre 2010: la FDA decideix retirar la indicació de bevacizumab (BV) en càncer de mama.
 - Com a condició de l'aprovació accelerada a partir dels resultats de l'assaig E2100, Gententech havia d'aportar dades addicionals d'eficàcia de BV per a verificar l'eficàcia del fàrmac en la SLP i els efectes sobre la SG.
 - Els resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis de CMM 1^a línia (E2100, AVADO, RIBBON1) i en CMM 2^a línia (AVF2119g) (supervivència lliure de progressió (SLP),

taxes de resposta global (OR), supervivència global (SG) i toxicitat), demostren que, excepte les dades de SLP obtingudes al E2100, la combinació de BV amb quimioteràpia té un efecte molt modest en la SLP i OR, amb importants increments en la toxicitat sense impacte positiu en la SG o en l'alleujament dels símptomes (balanç del risc/benefici negatiu).

- o La FDA suggereix que Gententech desenvolupi més estudis de bevacizumab en càncer de mama per tal d'identificar els subgrups de pacients que poden beneficiar-se del tractament amb el fàrmac.

EMA:

- En l'anàlisi de l'estudi AVF2119 per part de l'agència avaluadora, en referència a la indicació de la combinació de Beva+capecitabina en CMM 2a línia, es va detectar que les dades disponibles incloïen un subgrup de pacients que rebien Bevacizumab en combinació amb taxans. Tot i que aquest estudi no estava dissenyat específicament per a investigar aquesta combinació, els resultats d'aquest subgrup mostraven una tendència negativa en la supervivència global. A partir d'aquest focus d'alerta, es van revisar les dades sobre l'ús de bevacizumab amb taxans en el càncer de mama metastàtic.
- Desembre 2010. El comitè per l'ús humà de productes medicinals (CHMP) de la EMA retira la indicació de l'ús de docetaxel en combinació amb bevacizumab per al tractament del càncer de mama metastàtic ja que suposa un benefici en la SLP molt baix i pot tenir un impacte negatiu en la SG.
- En canvi, segons el comitè, la combinació Beva+paclitaxel ha demostrat de forma convincent millorar la SLP, sense impacte negatiu en la SG. Per tant els beneficis superen els riscos i la seva combinació continua sent una opció vàlida.
- El comitè també va denegar l'aprovació de la combinació Bevacizumab+capecitabina, donat que produeix un lleuger increment en la SLP, sense impacte clínicament rellevant en la OS o qualitat de vida i una toxicitat addicional important

5.4.3 Articles

Fojo T publica al *Lancet* un article en el què fa una reflexió sobre la idoneïtat de l'ús de la supervivència lliure de progressió (SLP) com a variable subrogada de la supervivència global (SG). L'autor postula que en general, si la suspensió del tractament experimental no fa accelerar desproporcionadament el creixement del tumor, el benefici del tractament en termes de SLP es correspon amb el benefici en la SG. En l'article revisa 59 assaigs clínics de fase III de quimioteràpia en càncer de mama, publicats des de mitjans dels anys 90 i dels quals es disposa de dades de SLP o SG (entre ells l'estudi E2100). En traçar la recta de regressió de la SLP respecte la SG, quedava palesa la correlació entre ambdues variables. L'excepció la trobem en les dades de l'estudi E2100, en què es va observar un increment en la SLP de 5.9 mesos mentre que la milloria en SG va ser de només 1.5 mesos, fet que l'autor atribueix a que o bé la SLP o la SG trobada en l'estudi eren errònies.

Amb algunes excepcions, si un tractament redueix la mida del tumor, alenteix el seu creixement i retarda el moment de la seva progressió, és d'esperar la correlació entre la taxa de resposta global (ORR) i la SLP, ja que ambdues variables utilitzen la mateixa mesura de quantitat tumoral. En el cas dels estudis que avaluen bevacizumab en el càncer de mama, s'observa que la correlació entre aquestes variables augmenta considerablement en treure les dades de l'estudi E2100 (outlier). D'una banda, l'autor analitza que bevacizumab+paclitaxel va obtenir una ORR del 36.9%, i una SLP de 11,8 mesos, és a dir, que una diferència del 15.7% en la ORR de bevacizumab/paclitaxel respecte paclitaxel va suposar doblar la SLP. En canvi, en l'estudi AVADO, on les ORR per a la combinació de docetaxel amb bevacizumab van ser del 55.2% (7.5 mg/kg doce) i 64.1% (15 mg/kg doce) es van obtenir SLP de 9 i 10 mesos respectivament. Aquestes diferències es justifiquen novament per un error en el càlcul de la SLP en el E2100.

Els autors estimen que cada increment del 10% en la ORR incrementaria 1,12 mesos la SLP, fet que suposaria, en el cas del E2100, una diferència de SLP entre els tractaments de 1.76 mesos, molt per sota dels 5,9 mesos publicats. Com a explicació, l'autor exposa que donat que la SLP s'avalua a intervals fixos, i la SG es mesura diàriament, els resultats obtinguts en SLP al tall a les 12 setmanes podien haver sobreestimat l'avantatge en SLP. D'altra banda, la discrepància es pot deure a la troballa inesperada de que el en grup de pacli+beva, la durada

mediana de paclitaxel va ser de 7.1 mesos, però els pacients no van progressar fins a 4.7 mesos després, tot i haver suspès el beva en el 78.7% dels casos. El fet de no progressar en la malaltia metastàtica en absència de tractament suggereix que la mostra d'estudi era inusual. Els autors estimen la SLP esperable en base a la ORR del 36.9% en 7.51 mesos. Això suposaria una diferència de 1.61 mesos respecte la SLP dels pacients tractats només amb paclitaxel (5.9 mesos), semblant a la millora de 1.5 mesos observada en SG.

L'article posa en dubte el beneficia que una millor SLP sense impacte en la SG pot tenir per als pacients, tenint en compte que la SLP no equival al temps lliure de simptomatologia que podria afectar a la qualitat de vida. També fa la reflexió sobre si beneficis marginals en SG s'han d'interpretar com a beneficiosos per a tots els pacients tractats, i en aquest sentit aclareix que els beneficis marginals es donen perquè alguns pacients es beneficien del tractament mentre que d'altres es veuen perjudicats. Posa com a exemple un estudi que avaluava els polimorfismes del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) en relació als resultats de l'estudi E2100. En l'estudi es van observar diferències de resultats segons el polimorfisme del pacient, de manera que només els pacients amb polimorfisme AA/AA es beneficiaven (7.6% del global) mentre que el polimorfisme CA/GG (present al 21.5% dels pacients) suposava una supervivència menor, per tant, calen més estudis que ajudin a identificar el subgrup de pacients que es poden beneficiar del tractament.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Les reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) notificades amb trastuzumab en els pacients dels assaigs clínics als quals es va administrar el fàrmac a qualsevol dosi i indicació (N=3500) són les següents:

- augment en la incidència d'infeccions
- neuropatia perifèrica
- hipertensió arterial greu
- sagnat/hemorràgies massives amb requeriment de transfusió sanguínia
- complicacions en la cicatrització de les ferides incloent dehiscència de sutura
- perforació i formació de fístules nasals, intestinals o gàstriques
- complicacions tromboembòliques (embolisme venós i arterial)
- infart, insuficiència cardíaca, disfunció ventricular esquerra, taquicardia
- neutropènia febril i altres citopènies
- deshidratació-alteracions renals
- síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible: augment de la pressió arterial, cefalea i confusió

Si tenim en compte altres esquemes de tractament per a CMM podem destacar:

- **Capecitabina – docetaxel:** podem destacar la toxicitat gastrointestinal i alguna d'específica com l'eritrodisestèsia palmo-plantar.
- **Gemcitabina – paclitaxel:** s'observa un increment significatiu de la neutropènia grau 3-4 (47,9% en el grup de gemcitabina+paclitaxel vs 11,5% paclitaxel agent únic)

6.2 Seguretat: assaigs clínics comparatius

Assaig pivotal E2100

Paràmetre de seguretat	BVZ+T (N=368)	T (N=354)	p	RAR (IC 95%)	NNH (IC95%)
Toxicitat grau 3-5 (%)	67,1	46,2	<0,05	20,9 (13,4-27,6)	5(4-8)
Hipertensió (%)	15,5	1,4	<0,05	14,1 (10,7-18,8)	7(6-10)
Proteinúria (%)	3,0	0,0	<0,05	3,0 (1,2-4,7)	34(22-84)
Neuropatia perifèrica (%)	23,2	16,5	<0,05	6,7(0,9-12,5)	15(8-112)

Hipertensió, proteïnúria, efectes tromboembòlics, hemorràgies, insuficiència cardíaca congestiva (ICC), perforació gastrointestinal i problemes en la cicatrització de les ferides, són efectes adversos que s'observen incrementats en la combinació del bevacizumab + paclitaxel, que tot i la seva baixa incidència cal tenir en compte degut a la seva gravetat i la morbiditat que suposa en el pacient. Són toxicitats ja conegudes. La combinació dels dos fàrmacs no afegeix cap tipus d'efecte advers nou o inesperat.

Estudi AVADO

Paràmetres de seguretat	D+PL (N=241)	BVZ+D 7.5mg/kg (N=248)	BVZ+D 15mg/kg (N=247)
Seguretat, ef adv grau ≥3	67.0	74.8	74.1
% EA greus	32.6	36.8	42.1
%sagnat	28.3	52.4	49.8
Sagnat muco-cutani	21.9	47.2	54.7
% hipertensió	9	13.6	17.8
% e. Tromboembòlics venosos	7.7	6.0	7.3
% perforació GI	0.9	0.4	0.4
%insuficiència cardíaca congestiva	0.4	1.2	0.8
%neutropènia febril	12.0	15.2	16.6
%complicació cicatrització ferides	1.3	3.2	4.9
%abscessos/fístules	0.4	2.4	2.4

6.3 Fonts secundàries de seguretat

Choueri et al (JCO vol 29 n°6 632-637) realitzen una meta-anàlisi a partir de dades retrospectives per avaluar la **incidència d'insuficiència cardíaca congestiva** (CHF=congestive heart failure), incloent miocardiopatia, i disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra (LVEF)), en els assaigs clínics aleatoritzats de càncer de mama metastàtic tractat amb quimioteràpia amb o sense bevacizumab. Es van incloure a l'anàlisi 5 assaigs aleatoritzats amb un total de 3784 pacients i es van tenir en compte els esdeveniments adversos de grau 3 o superior. Els autors van reportar una incidència del 1.6% (1-2.6%) d'insuficiència cardíaca congestiva de grau 3 o 4 en pacients amb càncer de mama metastàtic tractats amb bevacizumab, respecte un 0.4% (0.2-1%) en pacients que no havien rebut el fàrmac. Chouri estableix que el risc relatiu global de desenvolupar CHF amb bevacizumab era 4.74 (p=0.001) en comparació amb els pacients del grup control/placebo.

D'altra banda, Verma et al publiquen una editorial en relació al meta-anàlisi anterior en la que posen en dubte l'evidència de que bevacizumab estigui associat amb un risc incrementat d'insuficiència cardíaca. També aclareixen la diferència existent entre la CHF i la cardiomiopatia o les alteracions de la LVEF, ja que aquests últims s'associen a alteracions estructurals o funcionals que poden incidir en el desenvolupament de la insuficiència cardíaca. Els autors recomanen interpretar amb precaució els resultats de la meta-anàlisi en tractar-se de dades retrospectives (sense dades de pacients concrets). Addicionalment recomanen que els estudis clínics determinin la magnitud del risc potencial, el temps d'instauració i la reversibilitat del dany cardíac de bevacizumab, i identifiquin si la insuficiència cardíaca es dona només en els pacients que han patit un dany cardíac previ pel tractament amb antraciclins.

6.4 Precaucions d'ús en situacions especials

Precaucions: els pacients tractats tenen un risc més elevat de perforacions gastrointestinals, fístules, complicacions en la cicatrització, hipertensió (es recomana control a l'inici del tractament), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible, proteïnúria (es recomana monitorar durant el tractament), tromboembolisme arterial i venós, hemorràgies, ICC, neutropènia (en comparació amb pacients tractats només amb quimioteràpia).

Contraindicacions: hipersensibilitat al principi actiu o algun excipient, hipersensibilitat a les cèl·lules d'ovari de hámster xinès (CHO) o a altres anticossos recombinants humans o humanitzats, embaràs, en pacients amb metàstasis no tractades localitzades a SNC.

Interaccions: Les dades existents suggereixen que el bevacizumab no té un efecte clínicament rellevant en la farmacocinètica del 5-FU, carboplatí, paclitaxel i doxorubicina. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de l'administració concomitant amb radioteràpia.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament

Nom	BVZ+pacli	Paclitaxel c/3 setmanes	Paclitaxel setmanal	Paclitaxel +gemcitabina	Docetaxel	Docetaxel +capecitabina
Presentació	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml, Bevacizumab vial 100 mg/4mL i 400 mg/16 ml	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml, Gemcitabina 1000 mg vial	Docetaxel 80 mg vial	Docetaxel 80 mg vial, Capecitabina 150 mg i 500 mg comp
Preu unitari (PVL+IVA) *	19,5€ + 328,73 (100mg) 1224,52€ (400 mg)	19,5€	19,5€	P: 19,50€; G: 23,82€	261,58€	D: 261,58€; Cape: 1,30€ (1 comp 150 mg)/3,30€ (1 comp 500 mg)
Posologia (1,7 m² i 70 kg)	297 mg (3 vials) pacli+1400 mg bvz (c/4 set)	297 mg (3 vials) (c/3 set)	136 mg (2 vials) dies 1,8,15 (c/3set)	297 mg D (3 vials) + 4250 mg G (5 vials) (c/3 set)	170 mg (3 vials) (c/3 set)	128 mg D (2 vials) + 59500 mg C (120 comp) (c/3 set)
Cost ttm/cicle (€)	58,5+4421,4€=4480€ c/4 set	58,5 € c/3 set	117 €/3 set	58,5€+119,1€=177,6€ c/3 set	785 € c/3 set	523,2 € + 396€ =928,2€ c/3 set
Mediana del PFS (nº cicles)	5.5 mesos (≈7 cicles)	4 mesos (16,1 setmanes) (≈ 5 cicles)	4,7 mesos (18.8 setmanes)	6.1 mesos (24.4 set) (≈8 cicles)	4.2 mesos (16,8 set) (≈ 5 cicles)	6.1 mesos (24.4 set) (≈8 cicles)

El preu de docetaxel (D) és el de la EFG de propera inclús al centre. El preu de bevacizumab és el que consta al Nomenclator del CatSalut. El preu de capecitabina és el PVP 1,30€ (1 comp 150 mg)/3,30€ (1 comp 500 mg). Per a la resta (paclitaxel i gemcitabina), s'inclou el preu de compra del centre.

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

	BVZ+pacli	Paclitaxel c/3 setmanes	Paclitaxel setmanal	Paclitaxel +gemcitabina	Docetaxel	Docetaxel +capecitabina
Cost ttm € (12 setmanes)	13440€ (=3 cicles)	234€ (=4 set)	468€ (=4 set)	710€ (=4 set)	3140€ (=4 set)	3713€ (=4 set)
Cost incremental diferencial (€) (12 setmanes) (respecte taxans monoteràpia)	12972€	-234€	---	242€	2672€	3245€
Cost incremental diferencial (€) (respecte Gemci+Pacli)	12730€	-476€	-242€	---	2430€	3003€
Cost ttm 8 cicles (€)	35840€ (=32 set)	468 € (=24 set)	936 € (=24 set)	1421 € (=24 set)	6280€ (=24 set)	7426€ (=24 set)
Cost incremental diferencial (€) (8 cicles) (respecte taxans monoteràpia)	34904€	-468€	---	485€	5344€	6490€
Cost incremental diferencial (€) (8 cicles) (respecte Gemci+Pacli)	34419€	-953€	-485€	---	4859€	6005€

Paràmetre d'eficàcia	Cost Incremental diferencial	NNT	Cost-eficàcia incremental en €
Supervivència global a 1any (%)	34.904 € (vs paclitaxel, 8 cicles)	12	418.848 €
Supervivència global a 1any (%)	34.419 € (vs G/Pacli, 8 cicles)	12	413.028€
Supervivència global a 1any (%)	12972€ (vs paclitaxel, 12 set)	12	155.664€
Supervivència global a 1any (%)	12730€ (vs G/Pacli, 12 set)	12	152.760€

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Informe avaluació Bevacizumab en càncer de mama metastàtic Institut Català d'Oncologia (31/01/2008). Ficha técnica Avastin ®. Roche Laboratoris. Gener 2005. Revisat 2010
- Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. EMEA/H/C/582/II/08, 2007. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/STN-125085_Avastin.cfm
- www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingsMaterial/Drugs/OncologycDrugsAdvisoryCommittee/UCM219228.pdf
- Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76
- O'Shaughnessy, J. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812-2823.
- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26:3950-72
- Robert, N J et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1005)
- Miles, D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA1011)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V2.2010)
- Tojo T, Wilkerson J. Bevacizumab and breast cancer: the E2100 outlier. *Lancet* vol 11 des 2010.
- Verma N, Swain S. BEvacizumab and heart failure risk in patients with breast cancer: a thorn in the side? *JCO Editorial.* Vol 29, n6, feb 2011
- Choueiri TK et al. Congestive Heart Failure Risk in Patients With Breast Cancer Treated With Bevacizumab *JCO* VOL 29 n 6, feb 2011
- The Use of Bevacizumab in the Management of Metastatic Breast Cancer. www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG