

# **BEVACIZUMAB**

## **Càncer de mama metastàtic**

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)  
Data 31/01/2008

### **3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.**

**Nom genèric:** Bevacizumab

**Nom comercial:** Avastin ®

**Laboratori:** Roche

**Grup terapèutic.** Agents antineoplàsics. Anticòs monoclonal Codi ATC:L01XC07

**Via d' administració:** perfusió intravenosa

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

Presentacions i preu				
AVASTIN ® vial 100mg/4mL	C/ 1 unitat	CN:650602	PVP + IVA : <b>402,07€</b>	PVL + IVA: <b>355,38 €</b>
AVASTIN ® vial 400mg/16mL	C/ 1 unitat	CN:650603	PVP + IVA : <b>1370,5€</b>	PVL + IVA: <b>1323,80€</b>

### **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.

##### FDA:

- **Càncer de mama metastàtic: No aprovat per FDAs ODAC (Oncology Drugs Advisory Committee), pendent decisió final Febrer 2008**

*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.

**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 Farmacocinètica.**

La cinètica de bevacizumab és lineal en el rang de dosi entre 1 i 10mg/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 d'una IgG nativa no unida al VEGF. La vida mitja és d'uns 20 dies, similar a una IgG (18 a 23 dies)

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

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars				
Nom	BVC-T	T	GT	CapeT
Posologia	<b>Bevacizumab</b> 10 mg/Kg dias 1,15 <b>Paclitaxel</b> 90 mg/m <sup>2</sup> dies 1,8,15	<b>Paclitaxel</b> 90 mg/m <sup>2</sup> dies 1,8,15	<b>Gemcitabina</b> 1.250 mg/m <sup>2</sup> dies 1,8 <b>Paclitaxel</b> 175 mg/m <sup>2</sup> dia 1	<b>Capecitabina</b> 1.250 mg/m <sup>2</sup> c/12h d1 a 14 oral <b>Docetaxel</b> 75 mg/m <sup>2</sup> dia 1
Periodicitat	28 dies	21 dies	21 dies	21 dies
Característiques diferencials	Toxicitat: neuropatia, hemorràgies, alt.cardiovasc., ... Cost: molt alt	Toxicitat: neuropatia Cost: baix	Toxicitat: neuropatia, neutropènia, GI Cost: mig	Toxicitat: neutropènia i síndrome mà-peu, GI Cost: alt
<b>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.</b>				

## 5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

### 5.1 Assaigs clínics disponibles

#### 5.1.1 Assaig pivotal E2100: Phase III Randomized Study of Paclitaxel with o without bevacizumab in patients with locally recurrent o metastatic breast cancer

##### Assaig pivotal E2100

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 l' enfermetat 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%)
<i>Objectiu primari:</i> Supervivència lliure de progressió (mesos) (PFS) (*)	13,3	6,7	<0,0001	6,6	0,48 (0,39-0,59)	NA
<i>Objectius secundaris: (*)</i>						
1) Supervivència global (mesos)	25,7	23,8	ns	1,9	0,82 (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'EMEA (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)

##### 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'EMEA ha demanat la reavaluació dels resultats per un comitè independent. A nivell de resultats per subgrups (edat, QT adjuvant,...) no hi ha diferències estadísticament significatives

Una altra dada a remarcar és que no es tenen dades de supervivència global més tard dels 22 mesos de l'estudi.

Les variables de durada de la resposta i qualitat de vida no són valorables per defectes en la planificació del disseny de 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 seria d'especial interès tenir dades comparatives del bevacizumab + paclitaxel amb aquestes altres combinacions. Per tant hauríem de tenir en compte que altres comparadors com el règim combinat gemcitabina+paclitaxel haurien estat més adients.

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

### 5.1.1 Capecitabina i docetaxel

**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**

<p>Nº Pacients 511 Fase III, aleatoritzat, obert, enfront a comparador actiu, avaluació cega de la resposta radiològica Tractament grup actiu: capecitabina 1250mg/m<sup>2</sup> C/12h d1a14 + docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> dia 1. Cicles cada 21 dies. Tractament control: docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> dia 1. Cicles cada 21 dies. Criteris d'inclusió: càncer de mama recurrent o metastàtic després de tractament amb antraciclins, HER2 -, qualsevol estatus ER/PR. El 33% no havia rebut tractament previ per a la malaltia metastàsica. Karnofsky &gt; 70 Criteris d'exclusió: &gt;2 línies de tractament per a CMM, tractament previ amb docetaxel, metastàsis a SNC Tipus d'anàlisi: ITT Els resultats d'eficàcia s'avaluen als 23 mesos de seguiment.</p>						
Paràmetres d'eficàcia	Cape+T (N=255)	T (N=256)	P	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
<i>Objectiu primari:</i>						
<i>Temps fins a la progressió (mesos)</i>	6,1	4,2	0,0001	1,9(1,0-3,1)	0,65 (0,54-0,78)	NA
<i>Objectius secundaris:</i>						
1) <i>Supervivència global (mesos)</i>	14,5	11,5	0,0126	3	0,77(0,63-0,94)	NA
2) <i>Taxa de resposta objectiva (%)</i>	42	30	0,006	12	--	9
3) <i>Taxa de respostes radiològiques</i>	32	23	0,025	7	--	15

Estudi que demostra un augment de la supervivència global respecte a la monoteràpia amb taxans en CMM. Amb aquestes dades podem dir que hi ha un 35% de disminució del risc a la progressió quan es tracten amb capecitabina + docetaxel, i un 23% de reducció del risc de mort amb la teràpia combinada respecte a docetaxel com a agent únic.

Cal tenir en compte que en aquest estudi 2/3 parts dels pacients havien fracassat a una primera línia de tractament per a la malaltia metastàsica.

No s'observen diferències a nivell de qualitat de vida.

### 5.1.2 Gemcitabina i paclitaxel

**Melemed AS. Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally recurrent, or metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 2007 Breast Cancer Symposium nº150**

<p>Nº Pacients 529 Fase III, aleatoritzat, obert, enfront a comparador actiu. Tractament grup actiu: gemcitabina 1250mg/m<sup>2</sup> dies 1,8 + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> dia 1. Cicles cada 21 dies. Tractament control: paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> dia 1. Cicles cada 21 dies. Criteris d'inclusió: càncer de mama recurrent o metastàtic després de tractament neoadjuvant o adjuvant amb antraciclins Criteris d'exclusió: no especificats Tipus d'anàlisi: ITT Els resultats d'eficàcia s'avaluen als 23 mesos de seguiment.</p>						
Paràmetre d'eficàcia	GT (N=266)	T (N=263)	P	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
<i>Objectiu primari:</i>						
<i>Supervivència global (mesos)</i>	18,6	15,8	0,0489	2,8	--	NA
<i>Objectius secundaris:</i>						
1) <i>Temps a la progressió (mesos)</i>	6,1	4,0	0,002	2,1	--	NA
4) <i>Taxa de resposta objectiva (%)</i>	41,4	26,2	0,002	15,2	--	7
5) <i>Taxa de respostes competes</i>	7,9	4,6	ns	3,3	--	--

La informació que s'obté a partir de l'abstract és limitada. També demostra augment de la

supervivència global respecte a la monoteràpia amb taxans en CMM.

## 5.4 Avaluació de fonts secundàries

### 5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

#### **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 si 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. "

### 5.4.2 Avaluacions prèvies per organismes independents:

- **Regional Drugs and Therapeutics Centre, Newcastle (NHS):** consideren que falten més dades sobre qualitat de vida, supervivència global, seguretat a llarg plaç i estudis de cost-efectivitat per acabar de determinar el lloc del bevacizumab dins del tractament del càncer de mama.
- **NICE:** en procés d'elaboració una guia de diagnòstic i tractament del càncer de mama avançat. Possible data de publicació gener 2009. També està en procés d'elaboració una guia específica de la utilització de bevacizumab en mama avançada i metastàsica amb datat de finalització juliol del 2008.

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

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

#### 6.1.1 Assaig pivotal E2100: Phase III Randomized Study of Paclitaxel with o without bevacizumab in patients with locally recurrent o metastatic breast cancer

##### **Assaig pivotal E2100**

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 21 dies

Tractament control: paclitaxel 90mg/m2 d1,8,15 de cada 21 dies

Criteris d'inclusió: càncer de mama metastàsic, 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 enfermetat metastàsica, estat HER2 desconegut i metástasi a SNC.

Tipus d'anàlisi: ITT

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

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, proteinúria, 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 morbilitat que suposa en el pacient.

Són toxicitats ja conegudes. La combinació dels dos fàrmacs no afegeix cap tipus d'efecte advers nou o inesperat.

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)

#### 6.4 Precaucions d'ús en situacions especials

**Precaucions:** els pacients tractats tenen un risc més elevat de perforacions gastrointestinals, fistules, complicacions en la cicatrització, hipertensió (es recomana control a l'inici del tractament), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible, proteinúria (es recomana monitoritzar durant el tractament), tromboembolisme arterial i venòs, 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

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives				
	Esquema de tractament			
	BVZ+T	Cape+Docet	GT	T
Cost per cicle (€)	4811,90 €	1267 €	559 €	160,74 €
Cost tractament complet (€) (8 cicles)	38495,2 €	10136 €	4472 €	1285,93 €
Cost incremental diferencial (€) (respecte taxans monoteràpia)	37209,27 €	8850,07 €	3186,07 €	---
Cost incremental diferencial (€) (respecte GT)	34023,20 €	5664 €	---	- 3186,07 €

#### 7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Paràmetre d'eficàcia	Cost Incremental diferencial	NNT	Cost-eficàcia incremental en €
Supervivència global a 1any (%)	37209,27 € (vs paclitaxel)	12	446511,2 €
Supervivència global a 1any (%)	34023,20 € (vs GT)	12	408278,4 €

## **9.- BIBLIOGRAFIA.**

1. Ficha técnica Avastin®. Roche Laboratoris. Gener 2005. Revisat 2007
2. 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.
3. Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-76
4. 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.
5. Melemed AS. Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally recurrent, or metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 2007 BreastCancer Symposium nº150
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V2.2008)
7. The Use of Bevacizumab in the Management of Metastatic Breast Cancer.  
[www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG](http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG)