

BEVACIZUMAB

Glioma d'alt grau que ha progressat

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 08/04/2010

Informe complementari d'un fàrmac aprovat per CFT-ICO en altres indicacions. L'informe tècnic actual està realitzat per l'avaluació d'una indicació fora fitxa tècnica (FFT) que ja va estar analitzada el 31/01/2008 (Acta 2001_01).

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

Fàrmac: Bevacizumab-irinotecan

Indicació clínica sol·licitada: Bevacizumab-irinotecan en pacients amb glioma d'alt grau després de progressió a radioteràpia i temozolomida

Declaració conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflictes d'interessos.

2.- SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Data de recepció de la sol·licitud: data recepció protocol 29/12/2009

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.

Via registre: centralitzada, EMEA

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

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 endotel·lials. 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:

Indicació objecte de l'informe (no aprovat per EMEA novembre 2009):

- Tractament en gliomes malignes en recaiguda

El 19 novembre 2009 el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopta una opinió negativa del canvi de l'autorització de Bevacizumab, pel que fa a l'extensió de la seva indicació afegint tractament de glioblastoma després de recaiguda.

CHMP determina que no hi ha suficient evidència científica dels beneficis, perquè el número de pacients que responen no és espectacular i perquè la taxa de resposta no és la variable adient de mesura de l'eficàcia del fàrmac en aquesta indicació. A més, CHMP considera que les dades de supervivència de l'estudi aportat pel promotor són de difícil interpretació ja que en ell bevacizumab no està comparat directament amb altres tractaments. En conclusió, CHMP indica que el benefici-risc de bevacizumab en tractament del glioblastoma després de recurrència no està establert.

Altres indicacions

- En combinació amb fluorouracil (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. (Gener 2005, modificat gener 2008).
- Tractament de primera línia, en combinació amb paclitaxel o docetaxel, del càncer de mama metastàtic. (Març 2007)
- Tractament de primera línia del càncer renal avançat i/o metastàtic en combinació amb interferó α -2a. (Desembre 2007).
- 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. (Agost 2007)

FDA:

- Glioblastoma, amb monoteràpia en pacients amb progressió de la malaltia després de teràpia. L'eficàcia està basada amb la millora de la taxa de resposta objectiva. No hi ha dades avaluables que demostrin millora dels símptomes relacionats amb la malaltia o la supervivència amb bevacizumab. (Maig 2009)

Altres indicacions

- En combinació en QT basada en 5-FU en primera o segona línia de pacients en carcinoma metastàtic de colon o recte. (Febrer 2004)
- 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. (Octubre 2006)
- Càncer de mama, amb paclitaxel pel tractament de pacients que no han rebut QT en càncer de mama metastàtic HER-2 negatiu. (Febrer 2008)
- Carcinoma de cel·lula renal metastàtic amb interferó- α . (Juliol 2009)

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Posologia segons esquema de tractament sol·licitat:

Bevacizumab 10mg/kg + Irinotecan 125mg/m² c/14d

Posologia aprovada segons FDA amb monoteràpia:

Bevacizumab 10mg/kg c/14 dies

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

Es considera que el millor comparador seria el millors dels suports. Encara i així s'indica les alternatives farmacològiques amb estudis publicats:

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars				
Nom	Bevacizumab + Irinotecan	Temozolomida	Carmustina implants	Procarbicina
Posologia	Bevacizumab 10mg/kg + Irinotecan 125mg/m ²	Temozolomida (varis esquemes) - 150mg/m ² /dia (previ QT) 1-5d c/28d - 75mg/m ² (d1-21) c/28d. - 85mg/m ² /dia (d1-21) c/28d - 50 mg/m ² (d1-28) c/28 d	61,6 mg (8 implants de 7,7mg cadascun)	125mg/m ² /d durant 28 dies
Periodicitat	c/14 dies		1 dosi	c/56d
Característiques diferencials	Toxicitat grau 3 o 4: Astènia (14%), Trombocitopènia (2%), Neutropènia (2%), Mucositis (5%), Complicacions tromboembòliques (7%), Pell (2%) Hemorràgia no SNC (5%), Alteració cognitiva severa (9%). Administració: intravenosa	Toxicitat grau 3-4: Limfopènia (2%) Mucositis (2%) Administració: oral	Aquests efectes adversos, o be no estaven presents abans de l'operació o bé empitjoren després de l'operació durant el període de seguiment. febre >10%, cicatrització anormal >10%, Convulsions, hemiplegia, malt de cap, somnolència, confusió. Administració: cavitat de resecció. (quirúrgic)	Nàusees 34%, vòmits 27%, fatiga 15%. Administració: oral

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assajos clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Amb data 30 de març de 2010 es realitza una cerca en Medline (paraules claus "bevacizumab" "recurrent glioblastoma" i amb límit "Clinical trial") conjuntament amb la revisió de:

- / EMEA/H/C/582/II/028 refusal assessment Report for Avastin
- / Fitxa tècnica Avastin FDA (maig/2009)

Els estudis trobats són els següents:

- A. 2 assajos en que es basa FDA per l'aprovació amb **monoteràpia** de bevacizumab en glioblastoma amb progressió després de teràpia. Aquesta aprovació està basada amb la duració de la taxa de resposta objectiva.
 - 1 assaig fase II amb que compara bevacizumab amb irinotecan vs bevacizumab amb monoteràpia (AVF3708g)
 - 1 assaig amb un sol braç bevacizumab amb monoteràpia (NCI 06-C-0064E)
- B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores, en que bevacizumab es administrat en **combinació: bevacizumab+irinotecan**
 - 1 assaig fase II amb 2 cohorts bevacizumab + irinotecan amb diferents esquemes.
 - 1 estudi retrospectiu bevacizumab + irinotecan

A. Assajos que han conduït aprovació a FDA

Referència: Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.		
AVF3708g (BRAIN) Estudi fase II, multicèntric, obert, no comparatiu. (Juny 2006-Febrer 2007)		
Bevacizumab 10mg/kg c/2w Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan 340mg/m ² o 125mg/m ² (amb o sense fàmacs inductors enzimàtics) c/2w		
Hi va haver una tendència per als pacients que prenién corticosteroides a l'inici a prendre dosi estable o decreixent en el temps.		
Objectiu primari: Supervivència lliure de progressió als 6 mesos i taxa de resposat objectiva. Objectiu secundari: Toxicitat i Supervivència global.		
- Criteris d'inclusió:		
<ul style="list-style-type: none"> o Histologia glioblastoma o Amb primera o segona recaiguda. o Progressió de la malaltia per RMN ≤ 14 dies abans del primer tractament en estudi. o Tractats prèviament amb temozolomida i RT. o IK≥70 o Esperança de vida > 12 w o Recompte plaquetar 100000mcl, recompte absolut de neutrofilis ≥ 1500mcl, i una adequada funció hepàtica i renal. 		
- Criteris d'exclusió:		
<ul style="list-style-type: none"> o Tractament previ amb implants de carmustina. o Tractats prèviament amb irinotecan o agents anti-VEGF. o Pacients amb hemorràgia intracraneal evidenciada per RMN. o Història diatesis hemorràgica o coagulopatia. o Alteració significativa cardiovascular. o Tromboembolisme < 6 mesos. o Hipertensió no controlada. 		
- Pèrdues: 3 pacients. -Tipus d'anàlisi: població per IT		
Resultats		
Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg n=85	Bevacizumab 10mg/kg irinotecan c/14d n=82
Supervivència global en mesos (IC 95%)	9,2 (8,2 a 10,7)	8,7 (7,8 a 10,9)
Supervivència lliure de progressió (mesos, IC 95%)	4,2 (2,9 a 5,8)	5,6 (4,4 a 6,2)
- % als 6 mesos (IC 97,5%)	42,6 (29.6 a 55.5)	50.3 (36.8 a 63.9)
Resposta objectiva (n, %) (IC 97,5%)	24 (28,2) (18,5 a 40,3)	31 (37,8) (26,5 a 50,8)
Resposta completa (n, %)	1 (1,2)	2 (2,4)
Resposta parcial (n, %)	23 (27,1)	29 (35,4)
Duració resposta (mesos) (IC 95%)	5,6 (3 a 5,8)	4,3 (4,2 a no establert)
Pacients morts a novembre 2007 (n, %)	49 (57,6)	53 (64,6)

L'altra estudi que es basa la FDA és NCI 06-C-0064E. És un estudi amb un sol braç, no multicèntric, de bevacizumab pel tractament de pacients amb gliomes tractats prèviament. En l'estudi van participar 56 pacients amb glioblastoma. Tots els pacients havien documentat progressió de la malaltia després de rebre temozolomida i radioteràpia. Els pacients van rebre bevacizumab (10 mg/kg) cada 2 setmanes fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

La taxa de resposta objectiva de l'estudi va ser de 19,6% (IC95%: 10,9%, 31,3%), utilitzant els criteris de resposta igual que a l'estudi AVF3708g. Durada de la resposta mitjana va ser de 3,9 mesos (IC 95%: 2,4 a 17,4).

Avaluació de la validesa i de l'utilitat pràctica dels resultats

Segons la descripció de l'estudi AVF3708 el disseny randomitzat d'aquest estudi solament estava realitzat per evitar el biaix de l'assignació en el tractament, i no està dissenyat per

comparar resultats entre els dos grups. Cal més estudis per determinar si cal utilitzar bevacizumab en monoteràpia o amb irinotecan, concomitant o seqüencial després d'iniciar bevacizumab en monoteràpia, o amb combinació amb altres agents.

Un nou article publicat per Wick et al. en JCO el 2010 qüestiona diferents punts sobre els assajos clínics no controlats que avaluen bevacizumab i irinotecan vs bevacizumab.

1. Objectiu primari

L'objectiu primari era la taxa de resposta dels pacients vius i lliure de progressió als 6 mesos, un objectiu subrogat que està considerat valuable en agents citotòxics però inapropiat per agents antiangiogènics que poden modificar la permeabilitat vascular i la resposta per imatge avaluada per RMN. Inhibint les senyals VEGF disminueix la millora tumoral sense un efecte antitumoral. La progressió clínica s'ha observat amb absència d'evidència de progressió tumoral amb T1 gadolinium. Les diferències substancials en taxes de resposta quan són independentment avaluades per l'investigador (39% i 46% bevacizumab i bevacizumab amb irinotecan, respectivament), per un patrocinador de revisió de radiologia central (28% i 38%), i finalment per la FDA (20 i 26%) determinen les dificultats i la limitació de la de resposta objectiva com a objectiu primari en els resultats del tractament amb agents antiangiogènics.

Una nota, d'un grup internacional que està revisant els criteris de resposta dels tumors cerebrals, considera que la taxa de resposta i supervivència lliure de progressió són inadequats com objectius per als tractaments anti-VEGF de senyalització.

2. Increment supervivència

Pel que fa a la qüestió de que si el tractament amb bevacizumab augmenten la supervivència, està descrit que el temps de supervivència de 8 a 9 mesos corresponen al que havia estat descrit com la mitjana de supervivència després de la progressió dels pacients tractats amb la radioteràpia sola, o concomitant de radioteràpia i temozolomida abans de la disponibilitat de bevacizumab, i ha de ser comparat amb 6-7 mesos de molts assaigs francament negatius en glioblastoma recurrent.

La disparitat entre les taxes de resposta alta descrita en bevacizumab en glioblastoma recurrent i el modest avantatge de supervivència pot explicar en part per l'efecte limitat en la massa tumoral. La pregunta és si els efectes de bevacizumab poden semblar-se a la de dexametasona i cal, per tant, anomenar-se pseudoresposta.

Probablement, la durada d'una resposta, i en última instància, la supervivència global són indicadors més exactes de l'activitat terapèutica. Les dades reportades al JCO segueixen sent immadurs, amb un seguiment mínim de solament 6 mesos, només la meitat dels pacients que van morir en el moment de l'anàlisi el setembre de 2007, 2 anys abans de la seva publicació. Sense cap actualització publicada fins ara.

3. Posologia

L'experiència inicial per Stark-Vance's d'altres taxes de resposta en glioma recurrent amb bevacizumab era amb una dosi de 5 mg/kg cada 2 setmanes, però la de dosi de bevacizumab en assaigs posteriors es va duplicar, sense més investigacions o sense justificació. Un no pot descartar que augmentant la dosi de bevacizumab en realitat augmenta la toxicitat i la taxa de complicacions, això ni tan sols tenint en compte l'impacte econòmic.

4. Agent únic o combinació amb fàrmacs citotòxics clàssics

En la majoria de les indicacions, els agents anti-VEGF havia de ser combinat amb clàssics fàrmacs citotòxics per demostrar l'activitat. Aquest assaig no mostra cap benefici afegint irinotecan en la supervivència global i en una millora marginal en la taxa de resposta. Per contra irinotecan és en gran part responsable de la toxicitat del règim. Els fàrmacs de senyalització VEGF poden augmentar la penetració de la medicació concomitant en els tumors mitjançant la reducció de la pressió intratumoral i a través de la normalització de les xarxes capil·lars anormals i disfuncionals.

B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

1 assaig fase II amb 2 cohorts bevacizumab + irinotecan amb diferents esquemes. Es presenten els resultats preliminars publicats per Vredenburgh 2007 i els estudis finals per Desjardins 2008.

Referència: Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4722-9.

Estudi fase II que inclou 2 cohorts de pacients.

- Una cohort inicial de 23 pacients que reben bevacizumab 10mg/kg amb irinotecan cada 2 setmanes. La dosi irinotecan està basada pel tractament anticonvulsivament dels pacients: pacients que prenen fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics i reben 340mg/m², i pacients que no prenen fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics 125mg/m². Després de veure la seguretat i l'eficàcia del tractament, es realitza una segona cohort de 12 pacients, ja que esta el nombre de pacients necessaris per la conclusió, per canvi esquema irinotecan de 4 dosis cada 6 setmanes anticipant-se a un estudi en fase III.

- Segona cohort 12 pacients que reben bevacizumab 15mg/kg c/21d i irinotecan d1,8,22 i 29 c/42d

La dosi de dexametasona es va establir almenys 7 dies abans del primer cicle, i es va intentar mantenir a la mateixa dosi fins la valoració tumoral després del primer cicle.

Objectiu: Resposta, Supervivència lliure progressió, supervivència global, toxicitat.

- Criteris d'inclusió:

- o pacients més 19 anys
- o Histologia glioblastoma multiforme
- o Tractats prèviament amb RT i temozolomida.
- o Progressió de la malaltia per RMN.
- o 6setmanes abans de cirurgia intracraneal i 4 setmanes després de RT.
- o ANC ≥ 1500mcl, hematòcrit més del 29%, i recompte plaquetar 125000mcl, Crs>1,5mg/dL, Bilirubina < 1,5 mg/dL i AST < 1,5 ULN.

- Criteris d'exclusió:

- o pacients amb hemorràgia.
- o història de malaltia maligna.
- o pacient tractada prèviament amb bevacizumab
- o pacient embarassada o en període de lactància.

- Pèrdues: 3 pacients (s'exclouen de l'anàlisi per progressió de < de 12 setmanes després de la RT).

-Tipus d'anàlisi: aquest estudi va ser dissenyat que amb un tamany de 35 pacients, per diferenciar entre 6 mesos de SLP del 5% i 20% amb taxes d'error de tipus I i II del 0,074 i 0,093 respectivament.

Resultats

Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan c/14 d n=23	Bevacizumab 15mg/kg c/21 i irinotecan d1,8,22 i 29 c/42d n=12
Supervivència global en setmanes (IC 95%)	42w (35-60)	
- % als 6 mesos	77 (64 a 92)	
	Mitjana de seguiment va ser de 68 w (15,5 mesos)	
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%)	24w (18 a 36)	
- % als 6 mesos	46 (32 a 66)	
	No diferències estadístiques amb les dues cohorts	
Resposta parcial (n, %) (IC 95%)	20 (57) (39 a 74)	
Pacients que completen 1 any de tractament (n)	7	
Tumor no residual a 1 any de hipometabòlic 18-fluorodeoxyglucosa) PET o "cold" PET.	6	
Raons discontinuació teràpia (n)		
Progressió malaltia	10	3
Complicacions tromboembòliques	3	1
Condicions quirúrgiques	2	1
Grau 2 proteinúria	2	0
Grau 2 fatiga	1	3
Sèpsies	1	0
Hemorràgia SNC	1	0
Ulcera extremitat inferior	0	1

Referència: Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7068-73

Estudi fase II que inclou 2 cohorts de pacients. Abril 2005- Febrer 2006

- Una cohort inicial de 9 pacients que reben bevacizumab 10mg/kg amb irinotecan cada 2 setmanes. La dosi irinotecan està basada pel tractament anticonvulsivament dels pacients: pacients que prenen fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics i reben 340mg/m², i pacients que no prenen fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics 125mg/m².

Després de veure la seguretat i l'eficàcia del tractament,, es realitza una segona cohort de 12 pacients, ja que esta el nombre de pacients necessaris per la conclusió, per canvi esquema irinotecan de 4 dosis cada 6 setmanes anticipant-se a un estudi en fase III.

- Segona cohort de 24 pacients que reben bevacizumab 15mg/kg c/21 i irinotecan d1,8,22 i 29 c/42d.

La valoració de la resposta parcial i la resposta completa s'avaluava quan la dosi de dexametasona era estable o es disminuia.

Objectiu: Resposta, Supervivència lliure progressió, supervivència global, toxicitat.

- Criteris d'inclusió:

- o pacients més 19 anys
- o Histologia glioma maligne grau 3
- o Tractats prèviament amb RT i temozolomida.
- o Progressió de la malaltia per RMN.
- o 6setmanes abans de cirurgia intracraneal i 4 setmanes després de RT.
- o ANC \geq 1500mL, hematòcrit més del 29%, i recompte plaquetar 125000mL, Crs>1,5mg/dL, Bilirubina < 1,5 mg/dL i AST < 1,5 ULN.

- Criteris d'exclusió:

- o pacients amb hemorràgia.
- o història de malaltia maligna.
- o pacient tractada prèviament amb bevacizumab
- o pacient embarassada o en període de lactància.

- Pèrdues: 3 pacients (s'exclouen de l'anàlisi per progressió de < de 12 setmanes després de la RT).

-Tipus d'anàlisi:.

Resultats

<i>Variable avaluada</i>	<i>Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan c/14 d n=9</i>	<i>Bevacizumab 15mg/kg c/21 i irinotecan d1,8,22 i 29 c/42d n=24</i>
Supervivència global en setmanes (IC 95%) - % als 6 mesos	65w (35-60) 79% (61 a 89) Mitjana de seguiment va ser de 65 w	
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%) - % als 6 mesos	61w 88	65w 76
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%) - % als 6 mesos	30w (21 a 60) 55% (36 a 70) No diferències estadístiques amb les dues cohorts	
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%) - % als 6 mesos	50w (indeterminat) 62% (23 a 86)	28w (17-60) 52% (31 a 69)
Resposta completa (n)	3	
Resposta parcial (n)	17	
Malaltia estable (n)	11	
Progressió malaltia a les 6 w	2	
Pacients que completen 1 any de tractament (n)	7 (2 morts per progressió, 2 estant en progressió i 3 lliure de recurrències)	
Tumor no residual a 1 any de hipometabòlic 18-fluorodeoxyglucosa) PET o "cold" PET.	6	

- 1 estudi retrospectiu bevacizumab + irinotecan.

Referència: Gil-Gil, M. Martínez-García M, Reynes G, et al Combination of bevacizumab plus irinotecan in recurrent high grade gliomas: A retrospective study of efficacy and safety. Pro ASCO 2008. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 13011)

Estudi retrospectiu, multicèntric (6 hospitals espanyols). Pacients inclosos d'agost 2006- octubre 2007

Irinotecan 125mg/m² + bevacizumab 10mg/kg c/14 dies (màxim 1 any)

- **Objectiu:** Resposta, supervivència lliure progressió, supervivència global, toxicitat.

- Criteris d'inclusió:

- pacients més 18 anys
- Histologia glioblastoma multiforme
- Tractats prèviament amb RT i temozolomida.
- Progressió de la malaltia per RMN.

-Tipus d'anàlisi: SLP i SG: Mètode kaplan-Meier.

Resultats

Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan 125mg/m² c/14 d n=44
Glioblastoma (n)	28
Astrocitoma anaplàsic (n)	11
Oligoastrocitoma anaplàsic (n)	5
Supervivència global en mesos (IC 95%)	9,8 (6,8 a 12,8)
Supervivència lliure de progressió (mesos, IC 95%)	7,4 m (4,6 a 10,1)
Resposta (n)	25
Resposta parcial (n)	4
Malaltia estable ≥ 3 mesos(n)	12
Progressió	7
29 pacients prenen anticonvulsivants no inductors enzimàtics	
Mitjana cicles rebuts 9 (4-23)	

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

El tractament del glioma recurrent no està estandaritzat. No està clar si repetint tractament amb temozolomida és efectiu en els pacients que han rebut prèviament temozolomida abans de desenvolupar la recurrència. Però també es suma que no hi ha un esquema estàndard de temozolomida en el glioblastoma recurrent com a millor opció. Existeix una varietat d'opcions, incloent retractament amb temozolomida utilitzant esquemes amb dosis-denses o tractament amb nitrosoureas. Carmustina únicament ha demostrat activitat després temozolomida. Probablement molts gliomes d'alt grau són refractaris a agents alquilants, i presenten recurrència després d'iniciar tractament amb temozolomida. L'estudi Perry et al. ha demostrat resultats favorables que amb retractament amb dosis continues i baixes de temozolomida presenta una favorable taxa de supervivència lliure de progressió als 6 mesos en pacients que han progressat durant o després de la primera línia amb temozolomida. Altres estudis també han demostrat activitat amb règims dosis denses amb temozolomida.

Els estudis trobats com alternativa terapèutica són:

- 1 fase II temozolomida 200mg/m²/dia (pacients naive) o 150mg/m²/dia (**previ QT**) 1-5d c/28d vs procarbazine
- 1 assaig fase II com a primera línia de tractament en glioblastoma recurrent temozolomida 75mg/m² (d1-21) c/28d.
- 1 fase II amb un sol braç Temozolomida 85mg/m²/dia (d1-21) c/28d.
- 1 fase II amb temozolomida 50 mg/m² (d1-28) c/28 d (publicat abstrat ASCO 2008)

Referència: Yung W, Albright R, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83:588-93.

Estudi fase II, aleatoritzat, multicèntric, obert (Gener 1995-Octubre 1997). Els pacients inclosos a l'estudi van ser randomitzats a rebre un dels següents tractaments:

- Temozolomida 200mg/m²/dia (pacients naïve) o 150mg/m²/dia (previ QT) 1-5d c/28d
 - Procarbazine 150 mg/m²/d o 125 mg/m²/d (si abans QT) durant 28 dies c/56 dies
- n=225 pacients

Objectiu Primari: supervivència lliure progressió, supervivència global

Objectiu Secundari: qualitat de vida relacionada amb la salut, resposta objectiva i toxicitat.

- **Criteris d'inclusió:**

- **Criteris d'exclusió:**

- o + d'una QT prèvia.
- o QT prèvia amb procarbazine monoteràpia
- o Vincristina 2 setmana abans estudi.
- o Nitrosurea o mitomicina C 4 setmanes abans estudi.
- o Embaràs, lactància, HIV, altres tumors sòlids.

Alteració significativa

-Tipus d'anàlisi: població ITT.

Resultats

Variable avaluada	Procarbazine n=113	Temozolomida n=112
Supervivència global en setmanes (IC 95%)		
- HR (95%)		0,87 (0,65-1,16)
- p		0,34
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%)	8,32	12,4
Temps a la progressió (IC 95%)		
- HR (IC 95%)		0,68 (0,51-0,9)
- p		0,008
Toxicitat (%)	76	77
Nàusees	34	38
Vòmits	27	32
Fatiga	15	27
Toxicitat grau 3-4 (%)	18	25

No hi ha dades apropiades per donar resultats de qualitat de vida

Es tracta d'un assaig com alternativa terapèutica al glioblastoma multiforme recurrent. Aquest estudi va tenir criteris d'ingrés amplis i pocs criteris d'exclusió. La definició de recurrència incloïa solament criteris radiològics; es coneix que aquesta situació és inadequada i inclourà a qui no té recurrència sense canvis degut al tractament (MacDonald 1990). Va tenir un poder estadístic adequat, però no es va especificar els mètodes d'assignació a l'atzar ni es van utilitzar els criteris d'estratificació. Els grups d'estudi no van ser similars a l'inici de l'estudi amb un major temps de recidiva respecte del diagnòstic inicial o radioteràpia pel braç de la procarbazine. Però, no està clar si aquest marcador és un marcador per el pronòstic o característiques d'una altra malaltia. Les mesures de resultat per l'avaluació de la qualitat de vida van ser excel·lents, encara que lamentablement no hi havia un anàlisi estadístic clar que permeti la inclusió en aquesta revisió. Es va observar un bon ús dels HR amb IC a l'informar als resultats. Però aquest estudi era obert. Aquest fet pot conduir un biaix a l'informar de totes les mesures de resultat no objectives, inclòs el temps de la progressió, la qualitat de vida i les toxicitats.

Referència: Berrocal P, Perez P, Gil, M, et al, Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol* 2010 96:417-422.

Estudi fase II, aleatoritzat, multicèntric, amb un sol braç.

- Temozolomida 85mg/m²/dia (d1-21) c/28d, fins a progressió o toxicitat inacceptable.
- n=47pacients

Objectiu Primari: Avalua si l'esquema amb temozolomida superar la resistència al tumor.

Objectiu Secundari: Resposta (criteris Macdonald's) i la tolerabilitat

- Criteris d'inclusió:

- o ≥ 18 anys
- o Histologia confirmada
- o WHO III i IV i IK ≥ 60
- o QT prèvia amb procarbazina monoteràpia
- o Refractaris: si es desenvolupa progressió amb temozolomida o < 3 mesos després completar tractament amb temozolomida.
- o No augment dosis de corticosteroides $> 72h$ abans estudi imatge basal.

-Tipus d'anàlisi: població ITT.

Resultats

Variable avaluada	Temozolomida n=47
QT prèvia amb primera línia, n, %	
Temozolomida	38 (81)
Carmustina	4 (9)
PCV	1 (9)
Temozolomida+ cisplatí	1 (2)
QT segona línia prèvia n, %	
Temozolomida monoteràpia	21
Poliqumioteràpia basada amb temozolomida	2
Supervivència global en mesos (IC 95%)	5,1 (3,7-6,5)
- % als 6 mesos	41,6 (25,1-58,1)
Supervivència lliure de progressió (mesos, IC 95%)	2 (1,6-2,4)
- % als 6 mesos	16,7
Resposta(n,%) (IC 95%)	
Resposta parcial	3 (6,4%) (0,6-13,2)
Estabilització malaltia	15 (31,9)
Toxicitat grau 3-4 (%)	
Limfopènia	2
Mucositis	2

Abans de l'estudi els pacients van rebre una mitjana de 6 (1-21) cicles amb temozolomida, 39 pacients com a primera línia i 23 pacients com a segona línia.

Tots els pacients van progressar entre els 3 mesos de completar la teràpia estàndard i almenys 6 mesos després completar la quimioradioteràpia.

Referència: Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). Br J Cancer. 2006 6;95(9):1155-60

Estudi fase II (novembre 2003-setembre 2005)

- Temozolomida 75mg/m²/dia (d1-21) c/28d, fins a progressió o toxicitat inacceptable.

n=33pacients

Objectiu Primari: Supervivència lliure de progressió als 6 mesos.

Objectiu Secundari: Resposta , toxicitat

- Criteris d'inclusió:

- o ≥ 18 anys
- o Histologia confirmada
- o IK ≥ 60
- o QT prèvia amb procarbazina monoteràpia
- o No augment dosis de corticosteroides almenys 2 setmanes abans iniciar teràpia.

-Tipus d'anàlisi: població ITT.

Resultats

Variable avaluada	Temozolomida n=33
Supervivència global en setmanes(IC 95%)	
40 (31-63)	
- % als 6 mesos	
Supervivència lliure de progressió (setmanes, IC 95%)	16,1
- % als 6 mesos	30,3(18-51)
Resposta(,%) (IC 95%)	
Resposta completa	3
Resposta parcial	6

Estabilització malaltia	51 (34,4-68,6)
Toxicitat grau 3-4 (%)	
Limfopènia	6
Neutropènia	24,2

- L'altre estudi en fase II es va dissenyar amb temozolomida 50mg/m² d1-28 c/28d fins a un any. L'objectiu primari va ser la supervivència lliure de progressió als 6 mesos (SLP-6). L'assaig va utilitzar un disseny de dues etapes en les quals almenys 1 dels primers 15 pacients inclosos en cada grup havia d'arribar als 6 mesos supervivència lliure de progressió. Es van incloure 120 pacients en 11 centres. Els pacients van ser dividits en quatre cohorts: Pacients amb glioblastoma que han fallat els primers 3-6 mesos de la teràpia adjuvant (B1), pacients amb glioblastoma després de 6 mesos de teràpia (B2), glioblastoma que han parta el tractament (B3) i pacients amb glioma anaplàsic (A). Als 6 mesos les taxes de SLP van ser del 23% (B1), el 7% (B2), el 35% (B3), i el 53% (A).

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Revisió Cochrane plus: Temozolomida para el glioma de alto grado

En la malaltia recurrent, la temozolomida també és un tractament eficaç per prolongar la supervivència i retrasar el temps de progressió sense un augment dels efectes adversos, encara que les dades sobre la qualitat de vida són molt limitats. Moltes de les crítiques d'aquest resultat són similars a les del tractament primari. A pesar dels criteris d'ingrés amplis, menys pacients seran apropiats per la QT en el context de malalties recurrents degut a l'estat físic general i als temps curts de supervivència.

Guies de pràctica clínica:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers (v1.2010)

La QT disponible no permet la curació del pacient. Amb combinació amb temozolomida i nitrosureas, els agents que també han demostrat activitat contra gliomes i s'utilitzen com a a segona línia de QT, inclou procarbazona, irinotecan, cisplatí i carboplatí, règims basats amb platí o combinació PCV.

Bevacizumab amb irinotecan recentment ha demostrat en glioblastoma multiforme recurrent, en un estudi fase II, una supervivència global als 6 mesos del 77%.

Avaluacions prèvies per organismes independents

NICE

Provisional Matrix

Després d'iniciar la valoració de bevacizumab en el tractament del glioblastoma recurrent, per diferents societats. Degut a l'opinió negativa de CHMP, NICE ha decidit no realitzar la seva valoració del seu programa de treball actual.

En el seu primer document que va elaborar de valoració, indicava que NICE technology appraisal TA23 recomana temozolomida pel tractament glioma maligne recurrent en pacients amb un índex Karnofsky més gran o igual a 70 i amb una esperança de vida esperada de més de 12 setmanes o més a l'iniciar tractament amb temozolomida.

NHS Barnsley

Hi ha múltiples estudis que mostren l'ús de bevacizumab en glioblastomes (en combinació amb irinotecan i amb monoteràpia). Històricament la supervivència als 6 mesos és del 15 al 20%. Els estudis demostren una supervivència als 6 mesos de més del 77%. L'estudi publicat al JCO a l'octubre del 2009 amb 167 pacients amb glioblastoma recurrent, on en el braç amb bevacizumab la supervivència als 6 mesos era del 42,6%. Aquestes dades inicials va portar a la FDA a la seva aprovació al maig del 2009. Bevacizumab està indicat en el tractament de glioblastomes recurrents a US, Ucraïna, Albània, Índia, Taiwan i Suïssa.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

Referència: Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4733-40.

AVF3708g

Resultats

Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg n=84	Bevacizumab 10mg/kg irinotecan c/14d n=79
Toxicitats(%)		
Fatiga	45,2	75,9
Cefalea	36,9	No dades
Hipertensió	35,7	26,6
Diarrea	No dades	74,7
Nàusees	No dades	67,1
Toxicitats grau 3-4 (%)		
Fatiga	3,6	8,9
Hipertensió	8,3	1,3
Diarrea	1,2	5,1
Convulsió	6	13,9

Referència: Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4722-9.

Resultats

Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan c/14 d n=23	Bevacizumab 15mg/kg c/21 i irinotecan d1,8,22 i 29 c/42d n=12
Raons discontinuació teràpia (n)		
Progressió malaltia	10	3
Complicacions tromboembòliques	3	1
Condicions quirúrgiques	2	1
Grau 2 proteinúria	2	0
Grau 2 fatiga	1	3
Sèpsies	1	0
Hemorràgia SNC	1	0
Úlcera extremitat inferior	0	1
		4 pacients van requerir disminució de dosi per toxicitat GI grau 3 i 4

Referència: Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7068-73

Resultats

Administració de 137 cicles. S'han descrit més toxicitats en la cohort 2, 5 pacients de la cohort 2 van necessitar reducció de la dosi per toxicitat gastrointestinal o neutropènia. Cap pacient de la cohort 1 va necessitar una reducció de la dosi. 4 pacients de la cohort 2 van presentar toxicitat gastrointestinal o fatiga. 1 pacient va desenvolupar hemorràgia SNC en el 9è cicle, 17 dies després d'iniciar tractament amb HBPM. Un pacient va presentar púrpura trombocitopènica després del segon bevacizumab i irinotecan del cicle 1, i va requerir discontinuar la teràpia.

Referència: Gil-Gil, M. Martínez-García M, Reynes G, et al Combination of bevacizumab plus irinotecan in recurrent high grade gliomas: A retrospective study of efficacy and safety. *Pro ASCO* 2008. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl); abstr 13011)

Resultats

Variable avaluada	Bevacizumab 10mg/kg + irinotecan 125mg/m ² c/14 d n=44
Toxicitat grau 3-4 (n)	
Astènia	6
Trombocitopènia	1
Neutropènia	1
Mucositis	2

Complicacions tromboembòliques	3
Pell	1
Hemorràgia no SNC	2
Alteració cognitiva severa	4
29 pacients prenen anticonvulsivants no inductors enzimàtics Mitjana cicles rebuts 9 (4-23)	

6.2 Fonts secundàries de seguretat

- Alerta FDA (gener 2005): increments del risc de esdeveniments tromboembòlics arterials.
- Alerta FDA (setembre 2006): incidència de perforació gastrointestinal (2,4%) en diferents assajos clínics i de l'1% en comunicacions postcomercialització, amb una mortalitat del 30%. La majoria dels casos se produeixen en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Alerta FDA (setembre 2006): casos de leucoencefalopatia posterior reversible que inclouen mal de cap, convulsions, desordres visuals i alteració de la consciència. També s'informa dels casos de perforació de l'envà nasal.
- Complicacions en la cicatrització de las ferides (15%), en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Hemorràgia pulmonar (31%) en pacients amb càncer de pulmó no microcític de histologia escamosa, i 4% en adenocarcinoma.
- Alerta FDA (abril 2007): possible risc de formació de fístula traqueo-esofàgica. Es detectà en un assaig clínic en pacients amb càncer de pulmó microcític en estadi limitat

6.4 Precaucions d'ús

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, proteïnúria (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. AREA ECONÒMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.

Fàrmacs	Bevacizumab 10mg/kg + Irinotecan 125mg/m ² c/14d	Temozolomida 150mg/m ² /dia (previ QT) 5 dies c/28d	Temozolomida 85mg/m ² /dia d1-21 c/28d	Carmustina implants 61,6 mg (8 implants de 7,7mg cadascun)	Procarbicina 125mg/m ² /d durant 28 dies c/56d
Cost/cicle (€) (sc=1,7; 70 kg)	2631,74	1145,5	2726,2	8655,660	5,152
Cost de tractament (€) (Núm. de cicles segons mitjana de supervivència lliure de progressió) *	36844,36	3436,4	5452,4	-	5,152
Cost incremental diferencial (€)	-	33408	31392	28188,7	36839,2

*Mitjana supervivència lliure de progressió 7 mesos amb bevacizumab + irinotecan i 3 mesos amb temozolomida 150mg/m²/dia 5d c/28d, 2 mesos amb temozolomida 85mg/m²/dia d1-21 c/28d i amb 2 mesos procarbicina.

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Fitxa tècnica de Avastin®
- EMEA. European Public Assessment Report. 2006
- Questions and answers on the recommendation for the refusal of a change to the marketing information for Avastin. EMEA/CHMP/746208/2009.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Avastin® (bevacizumab). Clinical NDA Review
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 ;27(28):4733-40.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4722-9.
- Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7068-73.
- Gil-Gil, M, Martínez-García M, Reynes G, et al Combination of bevacizumab plus irinotecan in recurrent high grade gliomas: A retrospective study of efficacy and safety. Pro ASCO 2008. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 13011).
- National Cancer Institute 2010. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab#Anchor-Glioblastoma>
- Wick W, Weller M, van den Bent M, Stupp R. Bevacizumab and Recurrent Malignant Gliomas: A European Perspective. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1-2.
- Perry J. R., Mason W. P., Belanger et al. The temozolomide RESCUE study: A phase II trial of continuous (28/28) dose-intense temozolomide (TMZ) after progression on conventional 5/28 day TMZ in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 2010).
- Yung W, Albright R, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83:588-93.
- Berrocal P, Perez P, Gil, M, et al, Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol* 2010 96:417-422.
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer*. 2006 6;95(9):1155-60.
- Hart M, Grant R, Garside R et al. Temozolomida para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers (v1.2010)
- Glioblastoma-Bevacizumab. National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE). Last updated: 21 December 2009. <http://guidance.nice.org.uk/index.jsp?action=byID&o=12176>
- NHS Barnsley, Octubre 2009. <http://www.barnsley.nhs.uk/Commissioning-Policies/Avastin-for-glioblastoma.PDF>.
- Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res*. 2006; 66: 7843-7848.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.