

Bevacizumab

Tractament en segona línia del càncer colorectal metastàtic en combinació amb quimioteràpia

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron
10/07/2008 Codi 17/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXXX

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: La combinació de bevacizumab i quimioteràpia en segona línia augmenta la taxa de respostes, la supervivència lliure de progressió i la supervivència global respecte al tractament estàndard actual que únicament consisteix en quimioteràpia sola.

Data recepció de la sol·licitud: 11/04/2008

Autors: JCJ, CV, BR, LG

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Bevacizumab

Nom comercial: Avastin

Laboratori: Roche Pharma AG

Grup terapèutic. Denominació: Agents antineoplàsics, anticòs monoclonal **Codi ATC:** L01XC07

Via d'administració: Via intravenosa, prèvia dilució

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Taula I

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVP amb IVA (1)	Cost por unitat PVL amb IVA
Vial 100 mg/ 4ml	1	650602.8	402,07€	355,40€
Vial 400 mg/ 16 ml	1	650603.5	1370,50€	1322,8€

3.- ÀREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Introducció i Mecanisme d'acció.

El càncer colorectal es la segona causa de mortalitat per càncer als EEUU i és un dels més freqüents en el món occidental. Està associat a una elevada taxa de mortalitat, ja que, aproximadament, de un 30% a un 40% dels pacients diagnosticats acaben desenvolupant metastasis durant el transcurs de la malaltia. Les tasses de supervivència als 5 anys es relacionen, principalment, amb l'estadi de la malaltia en el moment del diagnòstic. Així, els pacients amb estadi I tenen una supervivència als 5 anys superior al 90%, però aquesta baixa a tasses inferiors al 10% en pacients amb malaltia metastàsica.

El tractament de primera línia amb fluoropiridines i irinotecan i fluorpiridines-oxaliplatí ha generat una supervivència mitjana de 20-21 mesos. Recentment s'ha proposat l'utilització d'antiangiogènics per augmentar la supervivència. Bevacizumab (BVC) és un anticòs monoclonal que s'uneix al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF), impeding la unió d'aquest als seus receptors Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) que es troben a la superfície de l'endoteli vascular. El factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) és un factor determinant en la angiogènesi i vasculogènesi, de manera que, al neutralitzar-ho, es produeix una regressió de la vascularització dels tumors, normalitza la vasculatura residual dels tumors i inhibeix la neovascularització tumoral, inhibint així el creixement del tumor.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMPS i EMEA:

- Tractament de pacients amb carcinoma metastàtic de còlon o recte en combinació amb quimioteràpia basada en fluoropirimidines. (Gener de 2005)
- Tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic (en combinació amb paclitaxel). (Febrer 2007).
- Tractament del càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, associat a quimioteràpia amb platí. (Juliol 2007)
- Tractament de primera línia de pacients amb càncer renal avançat o metastàtic, en combinació amb interferó alfa-2a. (Novembre 2007)

FDA: Tractament de primera línia i segona línia en pacients amb carcinoma metastàtic de còlon o recte en combinació amb 5-fluorouracil.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi recomanada de BVC pel tractament del càncer metastàtic de còlon és de 5 mg/kg o 10 mg/kg administrats com a perfusió intravenosa una vegada cada 2 setmanes; o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg administrats cada 3 setmanes.

No es recomana reduir la dosi en cas d'aparició de reaccions adverses. Si és necessari, s'ha de interrompre el tractament permanentment o de forma temporal.

La dosi inicial s'ha d'administrar en perfusió intravenosa durant 90 minuts. Si és ben tolerada en la primera perfusió, la segona es pot administrar en 60 minuts. Si aquesta també és ben tolerada, totes les perfusions següents es podran administrar en 30 minuts.

No administrar com a pols o bolus intravenós.

Per a la preparació de BVC, s'ha de preparar mitjançant tècniques asèptiques i s'ha de tenir precaució per a assegurar l'esterilitat de la dissolució preparada, ja que no conté cap conservant antimicrobià. Extreure la quantitat necessària de BVC i diluir amb solució injectable de clorur sòdic al 0.9% fins el volum requerit per a l'administració. La concentració de la solució final ha de mantenir-se dintre de l'interval de 1.4-16.5 mg/ml. Llençar la resta del vial degut a que el producte no conté conservants.

Les perfusions de BVC no han d'administrar-se o barrejar-se amb solucions de glucosa.

3.4 Farmacocinètica.

Les dades farmacocinètiques de BVC provenen de 8 assajos clínics en què el fàrmac es va administrar en perfusió IV. La durada de l'administració inicial va ser de 90 minuts. La farmacocinètica va ser lineal en un interval de dosi de 1-10 mg/kg.

Distribució

Segons l'anàlisi farmacocinètic realitzat en 491 pacients, el volum del compartiment central (Vc) va ser de 2.92 l. A més, es va observar que els homes tenien major Vc (+22%)

Metabolisme

El metabolisme i l'eliminació de BVC són similars als de la IgG endògena, és a dir, el catabolisme es produeix principalment per via proteolítica en tot l'organisme, incloent les cèl·lules endotelials, i, per tant, no depèn principalment de la funció renal i hepàtica. La unió al receptor FcRn protegeix la IgG del metabolisme cel·lular, augmentat la semivida d'eliminació terminal.

Eliminació

L'aclariment de BVC va ser de 0.231 litres/dia. El volum del compartiment central (Vc) i l'aclariment es corresponen amb una semivida d'eliminació inicial de 1.4 dies i una semivida d'eliminació terminal d'uns 20 dies. Aquesta semivida coincideix amb la de la IgG humana endògena, que és de 18-23 dies. En pacients amb nivells baixos d'albumina (≤ 29 g/l) i alts de fosfatasa alcalina (≥ 484 U/l) (tots dos marcadors de la malaltia), l'aclariment va ser

aproximadament un 20% major que en pacients amb valors de laboratori dintre de la mitja habitual.

Farmacocinètica en nens i adolescents

Les dades de què es disposen suggereixen que el volum de distribució i l'aclariment són comparables a les obtingudes en adults.

Insuficiència renal i hepàtica

No s'ha estudiat la farmacocinètica en pacients amb insuficiència renal o hepàtica degut a què ni el fetge ni el ronyó són òrgans principals per al metabolisme o excreció de BVC.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Taula II

Protocol	FOLFORI	FOLFOX4 modificat	FOLFOX 4+BVC
Components	5-fluoruracil (5-FU)+àcid folínic (AF)+ irinotecan	5-fluoruracil (5-FU)+àcid folínic (AF)+ Oxaliplatí	5-fluoruracil (5-FU)+àcid folínic (AF)+ Oxaliplatí+ Bevacizumab
Posologia	<p><u>5-FU</u> Bolus 400 mg/m² +infusió 600 mg/m² dies 1 i 2</p> <p><u>AF</u> Bolus 400 mg/m² Dies 1 i 2</p> <p><u>Irinotecan</u> 180 mg/m² dia 1. Cicle de dos setmanes</p>	<p><u>5-FU</u> 400 mg/m² bolus iv seguit de 2400 mg/m² en infusió continua de 46h dia 1 cada 14 dies</p> <p><u>AF</u> 400 mg/m² iv dia 1</p> <p><u>Oxaliplatí</u> 85 mg/m² iv dia 1</p>	<p><u>5-FU</u> 400 mg/m² bolus iv seguit de 2400 mg/m² en infusió continua de 46h dia 1 cada 14 dies</p> <p><u>AF</u> 400 mg/m² iv dia 1</p> <p><u>Oxaliplatí</u> 85 mg/m² iv dia 1</p> <p><u>BVC</u> 10 mg/kg cada 2 setmanes</p>
Característiques diferencials	Esquema clàssic de primera línia	Esquema més utilitzat en 1 ^a línia	Esquema en segona línia de rescat proposat

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

S'han realitzat diversos assajos en primera línia. En segona línia destaca l'assaig de **Giantonio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for previously treated metastatic colorectal cancer. Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539-44.**

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Referència: Giantonio et al. J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539-44.

-Nº de pacients: 829
-Disseny: obert fase III, randomitzat i multicèntric
-Tractament grup actiu i tractament grup control: FOLFOX4+Bevacizumab (BVC), FOLFOX4, BVC solo amb el següent esquema:

FOLFOX4+BCV: BCV 10 mg/kg cada dos setmanes+ oxaliplatí 85 mg/m2 dia 1, AF 200 mg/m2 IV 2 h, %-FU 400 mg/m2 en bolus seguit de 600 mg/m2 en infusió de 24 h dia 1 i 2.
FOLFOX4: oxaliplatí 85 mg/m2 dia 1, AF 200 mg/m2 IV 2 h, %-FU 400 mg/m2 en bolus seguit de 600 mg/m2 en infusió de 24 h dia 1 i 2.
BCV: BCV 10 mg/kg IV cada dos setmanes

amb una duració de tractament de 28 mesos.
-Criteris de inclusió: pacients amb càncer de colon metastàtic tractats previament amb fluorpiridines i irinotecan, amb malaltia avançada. No es van incloure pacients en tractament amb oxaliplatí
-Criteris de exclusió: pacients sotmesos a cirurgia major en 28 setmanes prèvies, raidoteràpia 14 dies abans i hipersensibilitat a anticossos monoclonals d'origen murí.
-Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	FOLFOX4+BVC (286)	FOLFOX4 (291)	BVC (243)	HR	p
Resultat principal -supervivència global (mesos)	12,9	10,8	10,2	0,75	P=0.011
Resultats secundaris de interès -supervivència lliure de progressió (mesos)	7,3	4,7	2,7	0,61	P<0,0001
-supervivència a l'any (% pacients)	56	43	44		ns
-Resposta (% pacients)					
- Completa	1,7	0,7	0		ns
- Parcial	21,0	7,9	3,3		ns
- Global	22,7	8,6	3,3		P<0,0001

Dels resultats destaca una diferència significativa d'eficàcia en la variable principal amb la combinació FOLFOX4+BVC i també con la secundària en termes de supervivència lliure de progressió.

Cal destacar que el tercer braç de tractament amb només BVC es va discontinuar per falta d'eficàcia.

A la figura 1 es mostra la corba de supervivència, pràcticament , els resultats són els mateixos als 36 mesos.

Figura 1

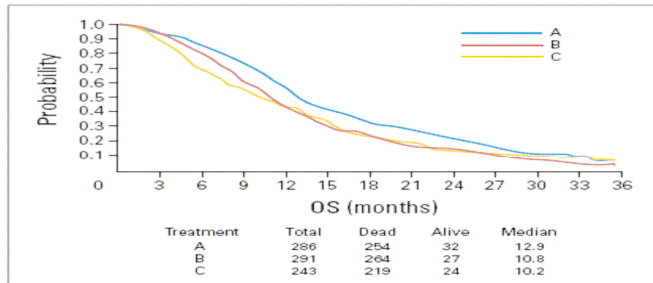


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of survival by treatment. The median duration of survival for the group treated with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) in combination with bevacizumab was 12.9 months, as compared with 10.8 months for the group treated with FOLFOX4 alone, corresponding to a hazard ratio for death of 0.75 ($P = .0011$). The median survival for those treated with bevacizumab alone was 10.2 months. OS, overall survival.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Es tracta d'un assaig obert
- No hi ha estudis amb BVC utilitzant la dosi de 5mg/kg.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- El *National Guideline Clearinghouse* indica que la combinació FOLFOX-BVC pot aportar beneficis com a segona línia de tractament.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

A l'assaig de *Giantonio*, BVC va generar més freqüentment efectes adversos de grau 3 i 4. Així, la combinació FOLFOX 4 amb BVC va generar més sangrat, proteinúria, hipertensió, vòmits, neuropatia i tromboembolisme.

Es van comunicar sis perforacions intestinals als dos grups de tractament amb BVC. A la figura 2 es mostra el descriptiu dels efectes adversos als tres braços de tractament.

Figura 2

Adverse Event	%						P (A v B)
	FOLFOX4 + Bevacizumab (n = 287)		FOLFOX4 (n = 285)		Becavizumab (n = 234)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Hypertension	5.2	1.0	1.4	0.4	7.3	0	.008
Bleeding	3.1	0.3	0.4	0	2.1	0	.011
Vomiting	8.7	1.4	2.8	0.4	4.7	0	.001
Proteinuria	0.7	0	0	0	0	0	.50
Neuropathy	16	0.3	8.8	0.4	0.4	0.4	.011
Thromboembolism	3.1	0.3	1.1	1.4	0	0.4	.62
Cardiac ischemia	0.3	0.3	0	0.4	0	0	.62*
Cerebrovascular ischemia	0.3	0	0	0	0	0.4	
Any adverse event	49.5	25.8	36.1	24.9	27.8	8.1	.004
Adverse event leading to treatment discontinuation	23.4		23.9		12.0		
Death from any cause within 60 days from start of therapy	5		4		6		

Abbreviation: FOLFOX4, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin.
*Cardiac ischemia and cerebrovascular ischemia combined.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives			
Protocol	FOLFORI (Irinotecan, folinat càlcic i 5-fluorouracil)	FOLFOX 4 (Oxaliplati, folinat càlcic i 5-fluorouracil)	FOLFOX 4+BVC (Oxaliplati, folinat càlcic i 5-fluorouracil, BVC)
Posologia	Irinotecan: 180 mg/m ² AF: 400 mg/m ² 5-FU: 400 + 600mg/m ² Cicle de dues setmanes	Oxaliplati: 85 mg/ m ² AF: 200 mg/m ² 5-FU: 400 + 600 mg/m ² Cicle de dues setmanes	Oxaliplati: 85 mg/ m ² AF: 200 mg/m ² 5-FU: 400 + 600 mg/m ² BVC: 10 mg/kg Cicle de dues setmanes
Preu unitari (PVL+IVA) *	Irinotecan 100 mg 57,75€ Folinat càlcic 50 mg 2,2 € Folinat càlcic 300 mg 10,5 € Fluoro Uracil 250 mg 0,53€ Fluoro Uracil 5000 mg 10,5 €	+ Oxaliplati 50mg 50,33 € Oxaliplati 100mg 100,65€	+ Avastin 100 mg 355,40€ Avastin 400 mg 1.323,81€
Cost tractament/ cicle	209,15 €	186,88 €	2.576,89 €
Cost global *** o cost global tractament/32 setmanes	3.346 €	2.990 €	41.230 €
Cost incremental **** respecto a la teràpia de referència		-356 (respecte a FOLFORI)	38.240 € (respecte a FOLFOX 4) 37.884 € (respecte a FOLFORI)

Cost incremental respecte a la teràpia de referència

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament en el hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals			
Nº anual de pacients	Cost incremental por pacient	Impacte econòmic anual	Unitats de eficàcia anuals
2º línia (20 pac)	38.240 € (respecte a FOLFOX 4)	764.800 € (7,5 meses)	- <i>Supervivència global</i> (2,1mes/pac x 20 pac) = 42 mesos - <i>Supervivència lliure de progressió</i> (2,6mes/pac x 20 pac) = 52 mesos

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Malgrat que l'evidència és escassa, BVC ha mostrat un cert benefici per la indicació sol·licitada. Aquest fàrmac està ja inclòs a la GFT de l'hospital: *Pacients amb càncer colorrectal metastàtic en que es consideri adequat donar quimioteràpia de primera línia basada en irinotecan o en 5-fluorouracil.* Caldria conèixer el protocol concret de pacients candidats a rebre aquest fàrmac en 2º línia, per la indicació sol·licitada.

És important, i limitant pel seu ús, el preu del medicament, que suposa un augment del cost per l'hospital, de 14.708 € per mes guanyat, considerant la variable *Supervivència lliure de progressió*, i de 18.210 € per mes guanyat, si es considera la variable principal *Supervivència global*.

8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1-Fitxa tècnica d'Avastin. Disponible a: www.agemed.es/ (consultat juny de 2008)
- 2-Giantonio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for previously treated metastatic colorectal cancer. Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539-44.
- 3- Schwartz RN. early and advanced colorectal cancer: therapeutic issues. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: s8-14
- 4- Jansman FG, Postma MJ, Brouwers JR. Cost consideration in the treatment of colorectal cancer. Pharmacoeconomics 2007; 25 (7): 537-62.
- 5- *National Guideline Clearinghouse*. Consultat a <http://www.guideline.gov/> juliol de 2008