



Bevacizumab

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Avastin® *Presentaciones:* Vial 100mg/4ml y 400mg/16ml
Laboratorio: Roche Farma *Precio adquisición:* PVL Coste al Hospital: 355.37€ y 1323.80 €
Grupo Terapéutico: L01XC: OTROS CITOSTATICOS: Anticuerpos monoclonales

2.- Solicitud:

Dr. Aranda Aguilar. Jefe Servicio de Oncología Médica. Fecha solicitud: 15 Noviembre 2005.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Bevacizumab (bevacizumab) está indicado en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico por vía intravenosa o con 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecan intravenosos para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Mecanismo de acción:

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de ésta a sus receptores biológicos, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 KDR), presentes a la superficie de las células endoteliales vasculares. Además, VEGF interacciona con un grupo de coreceptores, denominado neuropilinas. La activación de los VEGFR se asocia con actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización (asociados al desarrollo de tumores sólidos). De ahí que el bloqueo de los receptores VEGF se asocie con la inhibición de la neovascularización tumoral y, consecuentemente, del crecimiento del tumor. Normalmente, los VEGFR solo son expresados en las células endoteliales, estando ausentes prácticamente en la mayoría del resto de células del organismo, si se exceptúa las del glomérulo renal.

Posología:

-Adultos: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 14 días. No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparición de reacciones adversas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. La dosis inicial debe administrarse tras la quimioterapia mientras que las dosis siguientes pueden administrarse antes o después de la quimioterapia. No administrar como pulso intravenoso o bolus. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

-Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Bevacizumab no debe ser empleado en pacientes pediátricos hasta que se disponga de más datos.

-Insuficiencia renal y/o hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en esta población.

Farmacocinética:

Distribución: La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. El volumen del compartimento central (Vc) fue de 2,92 litros.

Eliminación: el aclaramiento fue de 0,231 l/día. El Vc y el aclaramiento se corresponden con una vida media inicial de 1,4 días y final de alrededor de 20 días.

Edad: no existe una diferencia significativa de la farmacocinética en relación con la edad.

Niños y adolescentes, insuficiencia renal e insuficiencia hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en estos pacientes.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante: Añade eficacia (mayor supervivencia, mayor tiempo a la progresión y mayor porcentaje de respuesta) al añadirlo a un tratamiento estándar de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico. Se seleccionarían en el Servicio aquellos pacientes donde sea necesaria la obtención de la máxima respuesta.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Hurwitz et al. N Engl J Med 2004 Jun 3; 350 (23):2335-42.

Este es el principal estudio, en fase III, donde se comparó la quimioterapia estándar IFL (irinotecan y fluorouracilo) con IFL más bevacizumab como tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico.

Diseño: Ensayo fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

Población: 813 pacientes fueron incluidos. Debían tener cáncer colorrectal metastásico confirmado histológicamente, con lesiones medibles bidimensionalmente (>1 cm²), edad>18 años, esperanza de vida>3 meses y función hematológica, hepática y renal adecuadas. La edad media fue de 59 años y cerca del 38% tuvieron solo un lugar de metástasis. La población incluida quizá tenga un pronóstico más favorable que la población general con cáncer de colon metastásico.

Tratamiento: Se comparó la quimioterapia estándar IFL (irinotecan y fluorouracilo) frente a IFL más bevacizumab como tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico.

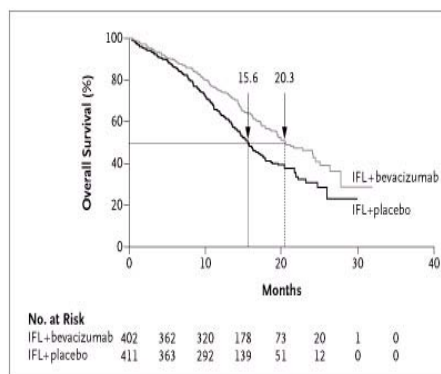
Grupo de Intervención: Bvz 5mg/kg iv (cada 2 semanas) +Iri 125mg/m² +5 FU 500mg/m² iv+ AF 20mg/m² (1 vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas)

Grupo control: Placebo iv (cada 2 semanas) +Iri 125mg/m² +5 FU 500mg/m² iv+ AF 20mg/m² (1 vez por semana durante 4 semanas, cada 6 semanas)

Objetivos: El objetivo primario fue evaluar la eficacia (supervivencia) y seguridad del tratamiento. Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia por la tasa de respuesta (completa o parcial, CR o PR), tiempo hasta progresión, duración de la respuesta y calidad de vida. Otros objetivos: evaluar la eficacia y seguridad en segunda línea

Resultados: La adición de bevacizumab aumentó significativamente:

- la supervivencia total (4.7 meses de diferencia, p<0,001; 20.3 meses IFL+bevacizumab vs 15.6 meses para IFL solo; hazard ratio a favor de bevacizumab + IFL= 0,66)
- la supervivencia libre de progresión (6.2 a 10.6 meses, p < 0,0001; hazard ratio 0,54) y
- las tasas de respuesta en todos los subgrupos (44,8% s. 34,8%, p=0,004).



Hurwitz et al 2004				
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	IFL + Bevacizumab (nº pac 402)	IFL + Placebo (nº pac 411)	Diferencia de medianas	p
Resultado principal				
-Tiempo mediano de supervivencia global (meses)	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses	<0,0001
Resultados secundarios				
-Tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad (meses)	10,6 meses	6,2 meses	4,4 meses	s
-Duración mediana de respuesta hasta recaída (meses)	10,4 meses	7,1 meses	3,3 meses	s

Hurwitz et al 2004					
RAR y NNT a un tiempo determinado					
Variable evaluada en el estudio y tiempo	IFL + Bvz (nº pac 402)	IFL + Placebo (nº pac 411)	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal					
% pac .con supervivencia global a 1 año	74,3%	63,4%	10,9% (4,6% a 17,2%)	<0,001	9(6-22)
Resultados secundarios					
% pac. con Respuesta objetiva	44,8%	34,8%	10,0% (3,3%-16,7%)	0,036	10 (6-30)
% Respuesta completa	3,7%	2,2%	no valor	ns	no valor
% Respuesta parcial	41,0%	32,6%	8,4% (1,8%-15,0%)	s	12(7-56)

Reacciones adversas:

-Hipertensión arterial de grado 3 (que precisó de tratamiento antihipertensivo) se produjo con mayor incidencia en el grupo de bevacizumab (11% vs. 2,3%).

-Hubo 6 casos de perforaciones gastrointestinales en el brazo de bevacizumab y ninguno en el grupo placebo.

-La incidencia de eventos tromboticos (arteriales y venosos), la proteinuria y las hemorragias, fueron similares en ambos brazos. Tres casos de hemorragias de grado 4 aparecieron en el grupo de bevacizumab frente a ninguno del grupo control y los eventos tromboticos arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) fueron más predominantes en el grupo de bevacizumab (3,3% – 10%) comparado con el grupo control (1,3 – 4,8%).

Conclusiones: La adición de bevacizumab a la terapia IFL en primera línea en pacientes con cáncer de colon metastásico aumenta significativamente la supervivencia de éstos. Se han descrito efectos adversos graves que obligan a seleccionar los pacientes candidatos y a tener una vigilancia y seguimiento de los pacientes que se traten con este fármaco.

Deficiencias y limitaciones detectadas:

1. El régimen IFL del brazo comparador no es el estándar actualmente, sino que son el FOLFOX o el FOLFIRI. Estos regímenes, según un estudio publicado por Tournigand, presentan tras su combinación secuencial, una eficacia similar: 21.5 y 20.4 meses.
2. El régimen FOLFOX es superior al régimen comparador IFL, como lo acredita el resultado del ensayo clínico comparativo de FOLFOX vs IFL (Goldberg et al, J Clin Oncol 2004; 22:23-30). En este estudio, la supervivencia global de FOLFOX fue de 19.5 meses vs 15.0 de IFL, $p=0.0001$, HR=0.66), similares a los que conseguía la adición de Bevacizumab a IFL, siendo el coste de FOLFOX inferior a Bevacizumab+IFL
3. En el ensayo clínico de Hurwitz no se obtiene mayor calidad de vida en el brazo de bevacizumab. Esto aparece ya en una comunicación del 2005 ASCO Annual Meeting (Chawla A et al: Quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan+ 5-FU/leucovorin for metastatic colorectal cancer).
4. Los resultados iniciales del ensayo que está en marcha de Bevacizumab+FOLFOX vs FOLFOX, se dieron a conocer también en el Congreso de la ASCO 2005 (Giantonio BJ et al: High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200

Author(s): B. J. Giantonio, P. J. Catalano, N. J. Meropol, P. J. O'Dwyer, E. P. Mitchell, S. R. Alberts, M. A. Schwartz, A. B. Benson

Abstract: Background: The humanized monoclonal antibody bevacizumab (BEV) binds VEGF, inhibits angiogenesis, and improves survival when combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer. Methods: E3200 is a randomized phase 3 trial of high-dose BEV (10 mg/kg, IV, biweekly) either alone, or in combination with FOLFOX4 (biweekly administration of: oxaliplatin 85 mg/m², day 1; leucovorin 200 mg/m² IV 2hrs and fluorouracil 400 mg/m² IV bolus followed by fluorouracil 600 mg/m² CIV for 22hrs, days 1 & 2), compared to FOLFOX4 alone, in patients with previously treated advanced colorectal cancer. Eligible patients had an ECOG PS of 0-2 and must have been treated with a fluoropyrimidine and an irinotecan-based regimen used either alone or in combination. Prior BEV use was not allowed. The endpoints of E3200 include survival (OS), progression free survival (PFS) and response rate (RR). Results: 829 patients were accrued from November 2001 to April 2003. The bevacizumab alone arm of the study was closed in March 2003. Median follow-up is 18.7 months. Efficacy results and limited toxicity findings of E3200 will be presented. Bowel perforation was infrequent (1.1%) but occurred only in patients on E3200 treated with BEV. Conclusion: BEV administered at 10 mg/kg in combination with FOLFOX4 is well tolerated and improves OS and PFS in advanced colorectal cancer patients previously treated with irinotecan and a fluoropyrimidine.

	A: FOLFOX4 + BEV (n=290)	B: FOLFOX4 (n=289)	C: BEV (n=243)
Male	60.1%	60.9%	58.9%
Median Age (range)	62.0 (21-85)	61.4 (25-84)	59.6 (23-82)
PS (%): 0 / 1 / 2	48.4 / 46.7 / 4.8	51.6 / 42.9 / 5.5	48.2 / 44.0 / 7.8
Median OS	12.5 months*	10.7 months	10.2 months
Median PFS	7.4 months†	5.5 months	3.5 months

* A vs. B $p=0.0024$ † A vs. B $p=0.0003$

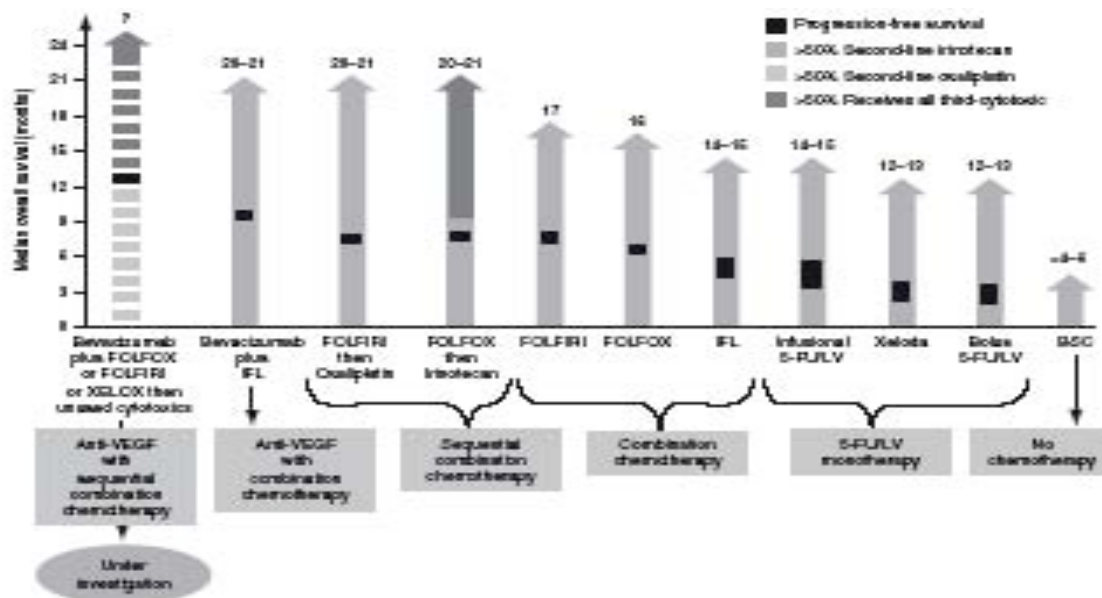


Figure 2. Survival benefit of bevacizumab plus first-line chemotherapy relative to other treatment strategies in patients with mCRC. Abbreviations: BSC = best supportive care; FOLFIRI = fluorouracil/irinotecan plus oxaliplatin; FOLFOX = every-2-weeks chemotherapy regimen combining bolus with infusional fluorouracil/oxaliplatin plus oxaliplatin; FULV = fluorouracil/oxaliplatin; FFL = bolus fluorouracil/oxaliplatin plus irinotecan; mCRC = metastatic colorectal cancer; VEGF = vascular endothelial growth factor; XELOX = capecitabine plus oxaliplatin.

La diferencia de supervivencia global se queda en 1.8-2 meses. Sería necesario esperar a conocer los resultados definitivos de este estudio.

5. Evaluación de la seguridad

El laboratorio fabricante informó en enero de este año (2005) a la FDA de una mayor incidencia en los eventos tromboticos arteriales en los pacientes tratados con bevacizumab. El efecto adverso está en relación con la edad (= 65 años) y con historia de riesgo de tromboembolismo arterial previo.

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos provenientes de 1132 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico y con carcinoma metastásico de mama y de próstata hormono-resistentes. Estos pacientes fueron tratados en los ensayos clínicos con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia.

Bevacizumab fue bien tolerado, en general. En el ensayo fase III, aproximadamente el 4% de los pacientes presentó historia de trombosis venosa profunda, 12,2% historia de aterosclerosis, 43,3% historia de hipertensión arterial (HTA) y 13,1% historia de diabetes. Los eventos adversos más comunes incluyen epistaxis grado 1, proteinuria e hipertensión. La HTA se controló generalmente con ajuste de los medicamentos antihipertensivos o iniciando tratamiento antihipertensivo.

Las reacciones adversas más graves fueron: **perforaciones gastrointestinales, hemorragia y tromboembolismo arterial.**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron **astenia, diarrea, náusea y dolor inespecífico**. Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de **hipertensión** y proteinuria podría ser dosis-dependiente.

Algunos de los eventos adversos graves, frecuentes con la quimioterapia, como la diarrea y leucopenia, se produjeron y presentaron una mayor incidencia en el grupo de bevacizumab.

Hay una advertencia "Black Box" por perforación gastrointestinal y por hemorragia. La perforación gastrointestinal y la dehiscencia de la herida, a veces se asoció con abscesos intraabdominales, pudiendo producirse en cualquier momento del tratamiento y en algunos casos el desenlace fue fatal. La hemoptisis fatal se observa en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratado con bevacizumab más quimioterapia y se observó más frecuentemente en pacientes con histología de células escamosas.

El fabricante envió, a su vez, una nueva advertencia de incremento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, especialmente en poblaciones de alto riesgo (evento tromboembólico arterial anterior, edad > 65 años, tratamiento con bevacizumab).

La proteinuria fue frecuente, con 5 pacientes que progresaron a síndrome nefrótico y un caso fatal.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se observó con una incidencia creciente en pacientes que recibieron antraciclinas concurrentemente y en pacientes que habían recibido antraciclinas anteriormente o irradiación del tórax.

Las reacciones infusionales (<3%) se produjeron durante la primera infusión e infusiones siguientes. En este momento, no se recomienda pretratamiento.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, ICC, metástasis del SNC, en tratamiento de anticoagulación, tratamiento antiplaquetar, con ascitis clínicamente significativa, hemoptosis preexistente o proteinuria, fueron excluidos de todos los estudios.

6.- Area económica

La diferencia de eficacia, al estar establecida como HR, sólo podemos calcularla para momentos diferentes. Así a los 10 meses tenemos una diferencia de eficacia aproximada de un 8% (NNT=12), y a los 20 meses, de un 12% (NNT=8). El coste un tratamiento con Bevacizumab para 10 meses (tiempo medio de progresión) sería:

En un paciente de 70 Kg y sup corp de 1,70 m2, Bevacizumab 5 mg/kg/2 semanas: 1.300 €/2 semanas.

El esquema utilizado en nuestro ámbito es :

FOLFIRI: 600 €/2 semanas FOLFOX: 700 €/2 semanas (IFL: 425 €/2 semanas)

	FOLFIRI como referencia	FOLFIRI+ bevacizumab
Coste quincenal	600 €	1.900 €
Coste tratamiento completo	8.520 €*	39.520€*
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	0	+ 31.000€

*Calculado en función de los ciclos teóricos que se administrarían a un paciente en base al tiempo mediano hasta la progresión del estudio de Hurwitz i cols. (10,4 meses B y 7,1 meses control)

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias				
VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental	CEI (IC95%)
Supervivencia 1 año	FOLFIRI solo	9 (6-22)	31.000 €	279.000 € (186.000€ -682.000€)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental				

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo **Hurwitz et al 2004** y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que vive al cabo de un año, el coste adicional estimado es de **279.000 €**, aunque también es compatible con un CEI de **186.000€ y 682.000€**.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas					
VARIABLE evaluada	Eficacia de A (Bevaz)	Eficacia de B (control)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Tiempo mediano de supervivencia global	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses (0,39 años)	31.000 €	6.595 € por mes adicional de supervivencia o 79.150 € por año adicional

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo **Hurwitz et al 2004** y el coste del tratamiento, por cada mes adicional de vida ganado el coste adicional estimado es de **6.595 € (o sea que por cada año adicional de vida ganado el coste adicional estimado es de 79.150 €)**

Estos datos se han considerado asemejando la eficacia de FOLFIRI a la de IFL, lo que probablemente no sea así, a la vista de los resultados preliminares de los nuevos estudios, por lo que el impacto económico será previsiblemente aún mayor.

IMPACTO SOBRE EL HOSPITAL:

El gasto en Farmacia del Hospital durante el 2005 ascendió a 37.000.000 euros

El gasto en Farmacia de Oncología Médica en 2005 ascendió a 5.000.000 euros

La inclusión de Bevacizumab supone un coste extra de 26.500 euros por paciente. Si se incluyeran una media de 2 pacientes por mes, aumentaría un 13% el gasto en Farmacia de Oncología, repercutiendo casi un 2% en el total del Hospital (por un solo fármaco)

7.- Conclusiones

- Bevacizumab es el primer fármaco inhibidor de la angiogénesis, aprobado para primera línea de cáncer colorrectal avanzado. Tras los resultados del estudio pivotal en fase III, consigue mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global cuando se añade al régimen de quimioterapia **IFL**.
- Las reacciones adversas registradas son diversas y algunas especialmente graves, como perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial. Se recomienda además monitorizar la presión sanguínea de los pacientes.
- Los resultados se han conseguido frente a un comparador que ya ha sido superado por otros regímenes, como el FOLFOX y el FOLFIRI. Actualmente están en marcha más ensayos clínicos que comparan Bevz con FOLFOX y XELOX. Los resultados preliminares muestran que la mejora de la supervivencia no llega a los dos meses.
- La CFT, dadas las connotaciones que implican este tipo de tratamientos, propone incluir Bevacizumab, con recomendaciones específicas y restrictivas. Se propone que con el fin de garantizar la homogeneidad de las peticiones, éstas vengan avaladas siempre por el VºBº del Jefe de Servicio de Oncología Médica. Además, con el fin de aumentar la cooperación ya existente, se propone que el Servicio de Farmacia asista a las sesiones clínicas del Servicio de Oncología Médica. Asimismo se revisarán tanto los resultados de su utilización, como las nuevas evidencias que puedan surgir.

8.- Bibliografía

1. Hurwitz H, Fehrenbacher T, Novotny W, Cartwright J, Hainsworth W, Heim J, Berlin J, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2004;350(23):2335-42.
2. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65.
3. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus 5-FU/leucovorin in firstline metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.
4. Monograph of Bevacizumab. Micromedex Healthcare Series. Vol , 2005 (acceso online: 22 septiembre de 2005).
5. Informe EPAR EMEA
6. Base de datos BOT. Disponible online en <http://www.portalfarma.com> (acceso online: 20 septiembre de 2005).
7. Informe CEDER FDA.
8. Ficha Técnica de Bevacizumab. Roche Farma, 2005.
9. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SWL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434.
10. Rosen L. Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Hematology/onc clinics of N Amer* 2002;16:1173-87.
11. Guzmán JM, Villegas R. Bevacizumab en el Tratamiento del Cáncer de Colon Avanzado. Ficha 1/2005. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
12. Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. New and emerging technology briefing. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, 2004.
13. Hadj-Tajar A. Bevacizumab for advanced colorectal cancer. *Issues in emerging health technologies*. Issue 63. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004.
14. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Utilidad del bevacizumab en pacientes con cancer de colon. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida 33. Buenos Aires: IECS, 2004.
15. Goldberg, R.M et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23 -30
16. Tournigand , A.E., Lledo G et al. FOLFIRI followed by FOLFOX or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237