

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – BEVACIZUMAB

Medicamento		Titular de AIM
	Embalagem de 1 frasco contendo 4 ml de solução injectável doseada a 25 mg/ml – 5252382	
Avastin	Embalagem de 1 frasco contendo 16 ml de solução injectável doseada a 25 mg/ml – 5252481	Roche Registration, Ltd.

Data de indeferimento da autorização de utilização – 16-04-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – Avastin (bevacizumab), em associação com 5-fluorouracilo/ácido folínico ou 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecano por via intravenosa, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do recto. Avastin, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático. Avastin, em associação com quimioterapia baseada em platinos, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, irressecável, avançado, metastático ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Avastin, em associação com quimioterapia baseada em platinos, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, irressecável, avançado, metastático ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Os estudos analisados demonstram um ligeiro valor terapêutico acrescentado da associação bevacizumab, carboplatina e paclitaxel (B+C+P) na indicação terapêutica em análise (tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão), expresso num aumento de 2 meses de sobrevivência. Numa análise de custo-efectividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de bevacizumab +

carboplatina + paclitaxel não demonstrou vantagem económica/custo-efectividade.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal factor envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das

células endoteliais. A neutralização da actividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

A administração de bevacizumab ou do seu anticorpo murino homólogo, a modelos de xenotransplante de cancro, no ratinho nu, resultou numa intensa actividade antitumoral contra cancros humanos, incluindo os do cólon, mama, pâncreas e próstata. A progressão das metástases foi inibida e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Relativamente à segurança e eficácia de Avastin em associação a quimioterapia com base em platinos, no tratamento em primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas (CPNPC), referem-se dois estudos: E4599 e BO17704.

No estudo E4599 foi demonstrado um benefício em termos de sobrevivência global com uma dose de bevacizumab de 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas. O estudo E4599 foi um estudo aberto, aleatorizado, controlado activamente, multicêntrico para avaliação de Avastin no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado (estádio IIIb com derrame pleural maligno), metastático ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de

platinos (200 mg/m² de paclitaxel e carboplatina AUC = 6,0; ambos administrados por perfusão IV) (PC), administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos ou para o braço com PC em associação com Avastin na dose de 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina - paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os doentes no braço de Avastin + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 doentes.

Durante o estudo, dos doentes que receberam medicação de ensaio, 32,2% (136/422) receberam 7-12 administrações de Avastin e 21,1% (89/422) receberam 13 ou mais administrações de Avastin.

O objectivo primário foi a duração da sobrevivência. Numa análise explanatória, a magnitude do benefício de Avastin na sobrevivência global foi menos pronunciada no subgrupo de doentes que não apresentava histologia de adenocarcinoma.

O estudo BO17704 demonstrou o aumento da sobrevivência livre de progressão e da taxa de resposta com ambas as doses de bevacizumab, 7,5 mg/kg, administrada cada 3 semanas e 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas. O estudo BO17704 foi um estudo de fase III, aleatorizado, duplamente cego, com Avastin em associação a cisplatina e

gemcitabina versus placebo, cisplatina e gemcitabina, em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas, localmente avançado (estádio IIIb com metástases no gânglio linfático supraclavicular ou com derrame pleural ou pericárdico maligno), metastático ou recidivante, que não foram previamente tratados com quimioterapia. O objectivo primário foi a sobrevivência livre de progressão; os objectivos secundários do estudo incluíram a duração da sobrevivência global.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de platinos, cisplatina 80 mg/m², administrada por perfusão IV no dia 1 e 1250 mg/m² de gemcitabina, administrada por perfusão IV, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos (CG) com placebo ou para o braço de CG com Avastin na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Nos braços contendo Avastin, os doentes podiam receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Os resultados do estudo mostram que 94% (277/296) dos doentes elegíveis continuaram a receber bevacizumab em monoterapia no ciclo 7. Uma maior proporção de doentes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapêuticas anti-neoplásicas específicas fora do protocolo do ensaio, o que poderá ter afectado a análise da sobrevivência global.

Os dados farmacocinéticos do bevacizumab foram obtidos em dez ensaios clínicos realizados em doentes com tumores sólidos. Em todos os ensaios clínicos, o bevacizumab foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão foi determinada pela tolerabilidade tendo a perfusão inicial durado 90 minutos. A farmacocinética do bevacizumab revelou ser linear para doses entre 1 e 10 mg/kg.

Absorção: Não aplicável.

Distribuição: O valor usual de volume central (V_c) foi de 2,73 L e 3,28 L para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente, o qual se situa dentro do intervalo descrito para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor usual de volume periférico (V_p) foi de 1,69 L e 2,35 L para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente, quando bevacizumab é co-administrado com agentes anti-neoplásicos. Após correcção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram um maior V_c (+ 20%) que os doentes do sexo feminino.

Metabolismo: A avaliação do metabolismo do bevacizumab em coelhos, após administração de uma dose única intravenosa de 125I-bevacizumab, indicou que o perfil metabólico era similar ao esperado para uma molécula de IgG nativa que não se ligue ao VEGF. O metabolismo e a eliminação do bevacizumab é semelhante ao da IgG endógena, isto é, primariamente catabolismo via proteolítica em todo o organismo, incluindo células endoteliais, e não assenta primariamente na

eliminação através dos rins ou do fígado. A ligação da IgG ao receptor FcRN resulta na protecção do metabolismo celular e na semi-vida terminal longa.

Eliminação: O valor de depuração é, em média, igual a 0,188 e 0,220 L/dia para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente. Após correcção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram uma maior depuração (+ 17%) que os doentes do sexo feminino. De acordo com o modelo bi-compartimental, a semi-vida de eliminação é de 18 dias para um doente típico do sexo feminino e de 20 dias para um doente típico do sexo masculino.

A baixa albumina e a elevada carga tumoral são geralmente indicativas da gravidade da doença. A depuração do bevacizumab foi aproximadamente 30% maior em doentes com baixos níveis de albumina sérica e 7% maior em indivíduos com maior carga tumoral, quando comparado com um doente típico com valores medianos de albumina e carga tumoral.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁶

A associação de um regime baseado em platinos com bevacizumab foi testada em 2 ensaios: E4599 e BO17704

No ensaio E4599 foram estudados 434 doentes submetidos a carboplatina + paclitaxel +

bevacizumab (C+P+B) 15mg/kg/peso versus 444 doentes submetidos a carboplatina + paclitaxel (C+P).

Dos resultados deste estudo destacam-se as seguintes observações:

- Sobrevida Global (SG): 12,3 meses no braço C+P+B *versus* 10,3 meses no braço C+P (HR: 0.80; 0,69 a 0,93) (p=0.003);
- Sobrevida livre de progressão (SLP): 6,4 meses no braço C+P+B *versus* 4,8 meses no braço C+P

Destes resulta valor terapêutico acrescentado (VTA) para a associação C+P+B em 2 meses para a SG e 1,6 meses para a SLP (Nota: houve subgrupos de doentes no braço C+P+B que não mostraram tão acentuada SG (mulheres, doentes com ≥ 65 anos de idade, doentes com perda de peso $\geq 5\%$ na baseline, e doentes com histologia de CPCNP não especificada).

O ensaio BO17704 apresentava três braços: Gemcitabina+Cisplatina+Placebo (G+C+P) *versus* Gemcitabina+Cisplatina+Bevacizumab 7,5 mg/kg (G+C+B 7,5) cada 3 semanas *versus* Gemcitabina+Cisplatina+Bevacizumab 15 mg/kg (G+C+B 15) cada 3 semanas.

Dos resultados deste estudo resulta uma vantagem na SLP de 0,6 meses (± 20 dias) para as associações com bevacizumab.

Relativamente à segurança, e reportando essencialmente ao estudo E4599 onde houve vantagem na SG, constatou-se que no braço com bevacizumab houve um aumento de mortes relacionadas com o tratamento (15 mortes no braço C+P+B v 2 mortes no braço

C+P), a maioria por hemorragia (incluindo pulmonar) ou trombembolismo. As reacções adversas significativamente mais frequentes no braço com bevacizumab foram neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, hiponatremia, hipertensão, proteinúria, cefaleias, rash cutâneo e eventos hemorrágicos. Aliás os eventos hemorrágicos não podem deixar de ser considerados na patologia em questão como uma dificuldade prática para a utilização de bevacizumab. Têm também sido reportados casos de perfuração gastrointestinal. Admite-se que alguns dos problemas de segurança poderão ser minimizados com escolha criteriosa dos doentes.

Destacando-se o facto de que a associação carboplatina + paclitaxel não é a habitualmente utilizada na Europa e em Portugal, como 1ª linha, mas sim a associação cisplatina + gemcitabina, considera-se que o pedido de autorização para utilização e comercialização do medicamento em meio hospitalar apresenta valor terapêutico acrescentado em associação com carboplatina + paclitaxel, embora de magnitude reduzida.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de custo-efectividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de bevacizumab + carboplatina + paclitaxel apresentou um rácio custo-efectividade incremental, no cenário base, bastante superior ao usualmente aceite como razoável, face ao tratamento com carboplatina + paclitaxel. Este rácio de custo-efectividade incremental está

subestimado, devido a uma sobrevalorização do valor terapêutico acrescido e a uma subestimação dos custos decorrentes da administração do fármaco. Acresce que qualquer variação mínima na sobrevivência global incremental altera radicalmente o valor do rácio acima referido. Não ficou, deste modo, provada a vantagem económica/custo-efectividade do medicamento face à alternativa seleccionada como comparadora.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Comella P et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Annals of Oncology* 18: 324–330, 2007

³ Sandler A. et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.

⁴ Schiller et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8.)

⁵ Ohe Y. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Annals of Oncology 18: 317–323, 2007

⁶ Avastin, EPAR, EMEA