



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**4390**

BUENOS AIRES, 04 AGO 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008559-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVASTIN / BEVACIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100/4ml y 400mg/16ml, aprobada por Certificado N° 52.437.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 321 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° **4390**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVASTIN / BEVACIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100/4ml y 400mg/16ml, aprobada por Certificado N° 52.437 y Disposición N° 5027/05, propiedad de la PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 3 a 38, 39 a 74 y 75 a 110.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5027/05 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 38, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.437 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4390

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008559-10-6

DISPOSICION N°

js

4390

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

#### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4390** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.437 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVASTIN / BEVACIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100/4ml y 400mg/16ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5027/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006114-05-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6062/09.-	Prospectos de fs. 3 a 38, 39 a 74 y 75 a 110, corresponde desglosar de fs. 3 a 38.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 52.437 en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

04 AGO 2010

Expediente N° 1-0047-0000-008559-10-6

DISPOSICIÓN N°

js

4390

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4390



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**Avastin®**  
**Bevacizumab**  
**Roche**

**Concentrado para solución para infusión**

**Antineoplásico**

Expendio bajo receta archivada  
Industria Norteamericana

**Composición**

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato, fosfato sódico, fosfato monosódico monohidrato, polisorbato 20 y agua para inyectables c.s.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato, fosfato sódico, fosfato monosódico monohidrato, polisorbato 20 y agua para inyectables c.s.

**Acción terapéutica**

Antineoplásico.

**Indicaciones**

Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Avastin está indicado en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del HER2, véase Propiedades farmacodinámicas.

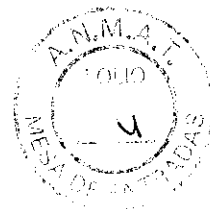
Avastin está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

Avastin está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

**LUIS A. CRESTA**  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

**Dr. C. DANIEL CIRIANO**  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.968  
APODERADO

4390



Avastin está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes con recidiva de glioblastoma (Grado IV según la OMS) después de un tratamiento anterior con temozolomida.

## Características farmacológicas - Propiedades

### *Acción farmacológica*

### *Propiedades farmacodinámicas*

*Grupo farmacoterapéutico:* Agentes antineoplásicos, anticuerpo monoclonal.

*Código ATC:* L01XC07

*Mecanismo de acción:* Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

*Efectos farmacodinámicos:* La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (*nude*) xenotransplantados (modelos de cáncer) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

### *Eficacia clínica*

#### *Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)*

La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron estudiadas en tres ensayos clínicos randomizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas.

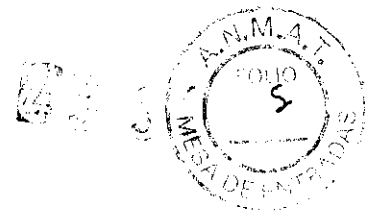
Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

- **AVF2107g:** Un esquema semanal de irinotecán/5-fluorouracilo en bolo/ácido folínico (IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (régimen de Saltz).
- **AVF0780g:** En combinación con 5-fluorouracilo en bolo/ácido folínico (5-FU/FA) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de *Roswell Park*)
- **AVF2192g:** En combinación con 5-FU en bolo/FA durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de *Roswell Park*) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecán.

Se llevaron a cabo dos ensayos adicionales en primera (NO16966) y segunda línea (E3200) de tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avastin administrado en combinación con FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatino) y XELOX (capecitabina/oxaliplatino) en los siguientes regímenes posológicos:

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.968  
APODERADO



- **NO16966:** Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o 5 mg/kg de Avastin cada 2 semanas en combinación con leucovorina + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).
- **E3200:** Avastin en una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorina y 5-fluorouracilo en bolo, seguido por una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).

**AVF2107g:** En este ensayo clínico Fase III randomizado, doble-ciego, controlado con tratamiento activo, se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Los pacientes fueron distribuidos al azar para su tratamiento con IFL más placebo (Brazo 1), o IFL más Avastin (5 mg/kg, cada 2 semanas, Brazo 2), ver Tabla 1. Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU en bolo/FA más Avastin (Brazo 3). De acuerdo con lo especificado previamente, la incorporación de pacientes al estudio en el Grupo 3 se interrumpió una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL.

Todos los tratamientos se administraron hasta la progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de calidad de vida, el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía una ECOG 1 y el 0,4% un ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global (véase Tabla 1). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, sexo, rendimiento general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Los resultados de Avastin en combinación con quimioterapia IFL se muestran en Tabla 1.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 IFL + Placebo	Brazo 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	411	402
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
- Intervalo de confianza del 95%	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Razón de riesgos <sup>b</sup>	0,660 Valor de p = 0,00004	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgos	0,54 Valor de p < 0,0001	
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa (%)	34,8	44,8
	Valor de p = 0,0036	

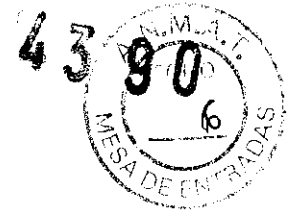
<sup>a</sup> 5 mg/kg cada 2 semanas

<sup>b</sup> Relativo al brazo control

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO





Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 3 (5-FU/FA + Avastin), antes de la interrupción de la inclusión de pacientes en este brazo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión de 8,8 meses.

**AVF2192g:** Ensayo clínico de Fase II, randomizado, doble-ciego, controlado con tratamiento activo en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en comparación con 5-FU/FA como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. Se distribuyeron al azar 105 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta la progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más prolongada si se compara con 5-FU/FA solo.

**AVF0780g:** Ensayo clínico de Fase II, randomizado, abierto y controlado con tratamiento activo, para la evaluación de Avastin en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previas. Setenta y un pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 5-FU/FA en bolo o 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada dos semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FU/FA en bolo + Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas), Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FU/FA originó un aumento en la tasa de respuesta objetiva, la prolongación de la supervivencia libre de progresión y una tendencia a supervivencia más prolongada en comparación con 5-FU/FA solo (véase Tabla 2).

Estos datos de eficacia concuerdan con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780 y AVF2192g en los que se investigó Avastin en combinación con 5-FU/FA se resumen en Tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Número de pacientes	36	35	33	105	104
<b>Supervivencia global</b>					
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
-Intervalo de confianza del 95%	-	-	-	10,35-16,95	13,63-19,32
Razón de riesgos <sup>c</sup>	-	0,52	1,01	-	0,79
Valor de p	-	0,073	0,978	-	0,16
<b>Supervivencia libre de progresión</b>					
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Razón de riesgos	-	0,44	0,69	-	0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217	-	0,0002

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

**Tabla 2.** Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g. (Continuación)

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>	5-FU/FA + Avastin <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
<b>Tasa de respuesta global</b>					
Tasa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Intervalo de confianza del 95%	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
Valor de p	-	0,029	0,43	-	0,055
<b>Duración de la respuesta</b>					
Mediana del tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5-NR	6,1-NR	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg cada 2 semanas

<sup>b</sup> 10 mg/kg cada 2 semanas

<sup>c</sup> relativo al brazo control

NR = No alcanzado

**N016966:** Ensayo clínico de Fase III, randomizado, doble-ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas, o Avastin en una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4) administrado en un esquema de 2 semanas.

El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (Parte I) en la que los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos diferentes de tratamiento XELOX y FOLFOX -4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 brazos (Parte II) en la que los pacientes fueron distribuidos al azar a 4 grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la Parte II la asignación al tratamiento fue doble-ciego con respecto a Avastin.

Se distribuyeron al azar aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 brazos del ensayo clínico.

**Tabla 3.** Regímenes de tratamiento en el ensayo N016966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
<b>FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin</b>	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Leucovorina	200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Leucovorina los Días 1 y 2
	5-fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo 600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h	5-fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los Días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.980.966  
APODERADO

43 90



**Tabla 3.** Regímenes de tratamiento en el ensayo N016966 (CCRm). (Continuación)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
XELOX o XELOX + Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 veces por día	Capecitabina oral 2 veces por día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg IV 30-90 min.	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina			

La variable principal de eficacia fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales:

- 1) En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
- 2) En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avastin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de supervivencia libre de progresión (Tabla 4)

Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, sobre la base de la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avastin (los análisis se muestran en Tabla 4), siendo concordantes con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

**Tabla 4.** Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (población por intención de tratar (ITT), ensayo N016966

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de P
Variable principal			
Mediana de SLP (meses)**	8.0	9,4	0,0023
Razón de riesgos (IC del 97,5%) <sup>a</sup>	0,83 (0,72-0,95)		

LUIS AL CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 10.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

**Tabla 4.** Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (población por intención de tratar (ITT), ensayo N016966. (Continuación).

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de P
Variables secundarias			
Mediana de SLP (durante el Tratamiento, meses)**	7,9	10,4	<0,0001
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación de investigadores)**	49,2%	46,5%	-
Mediana de supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

\* Análisis de supervivencia global en la fecha de corte

\*\* Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2006.

<sup>a</sup> Referente al brazo control

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (*hazard ratio* HR) = 0,89, IC del 97,5% = [0,73; 1,08]; valor de p = 0,1871, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 9,3 meses, HR = 0,77, IC del 97,5% = [0,63; 0,94]; valor de p = 0,0026.

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de supervivencia global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab HR = 0,94, IC del 97,5% = [0,75; 1,16], valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 19,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68; 1,04]; valor de p = 0,0698.

**ECOG E3200:** En este ensayo clínico de Fase III, randomizado, abierto y controlado con tratamiento activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin en una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en Tabla 4 para el ensayo N016966.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa. Se distribuyeron al azar 829 pacientes (de los cuales 292 recibieron FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 y 244 Avastin en monoterapia) La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (véase Tabla 5)

LUIS A. OREGTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



**Tabla 5.** Resultados de eficacia del Ensayo E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 +Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	292	293
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Razón de riesgos <sup>b</sup>	0,751 (valor de p < 0,0012)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgos	0,518 (valor de p = 0,0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg cada 2 semanas

<sup>b</sup> Referente al brazo control

No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los pacientes tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de Avastin en monoterapia comparado con el brazo de FOLFOX-4.

En ensayos clínicos randomizados no se ha estudiado si tratar nuevamente con Avastin beneficia a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin.

#### **Cáncer de mama metastásico (CMm)**

**ECOG E2100:** Se realizó el ensayo E2100, multicéntrico, abierto, randomizado y con control activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir paclitaxel solo (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante una hora una vez por semana, tres semanas consecutivas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada por lo menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo.

De los 722 pacientes del ensayo, la mayoría tenían tumores HER2-negativos (90%) y un pequeño número fueron pacientes con estado HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), los cuales tuvieron que haber sido tratados previamente con trastuzumab o bien haber sido considerados no aptos para este tratamiento.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con terapia previa de antraciclinas. Se excluyeron los pacientes que tenían metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los previamente tratados o con lesiones cerebrales resecaadas.

En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones donde se requirió la suspensión de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin como agente único hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos del estudio. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, se realizó una revisión independiente de la variable principal.

En la Tabla 6 se reúnen los resultados de este ensayo.

**Tabla 6.** Resultados de eficacia del estudio E2100

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los Investigadores*		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel /Avastin (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/Avastin (n = 368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel /Avastin (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/Avastin (n = 229)
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

\*análisis principal

Supervivencia global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel /Avastin (n = 368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	26,5
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

Dr. C. DANIEL CIRIANG  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metástasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estado de los receptores de estrógenos (RE).

### **BO17708**

En el ensayo BO17708 multicéntrico (Fase III), doble-ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con docetaxel, en comparación con docetaxel más placebo, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2-negativo que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Los pacientes se distribuyeron al azar en un esquema de tratamiento 1:1:1 con:

- Placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

El tratamiento con docetaxel, Avastin o placebo, se continuó hasta progresión de la enfermedad/muerte o toxicidad intolerable. El tratamiento con docetaxel se limitó a un máximo de 9 ciclos. Las características de los pacientes y de la enfermedad fueron similares en los tres brazos. En caso de progresión confirmada, los pacientes de los tres brazos pudieron entrar en una fase de tratamiento posestudio, durante la cual recibieron en forma abierta Avastin junto con una amplia gama de líneas de tratamiento posteriores. (El porcentaje de pacientes en cada brazo que recibieron abiertamente Avastin fueron: placebo + docetaxel: 42%, Avastin 7,5 + docetaxel: 37% y Avastin 15 + docetaxel: 26%).


La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), la cual fue evaluada por los investigadores. Para las variables de eficacia se llevaron a cabo dos comparaciones:

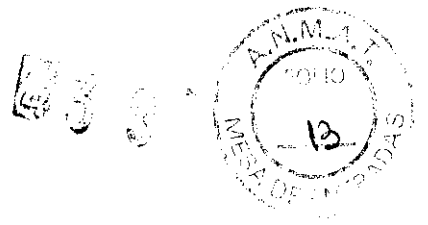
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas

En la Tabla 7 se reúnen los resultados de este ensayo. Los resultados de la supervivencia libre de progresión y de las tasas de respuesta incluyen los datos del análisis final preespecificado y los de un análisis exploratorio (actualizado) llevado a cabo al mismo tiempo que el análisis final preespecificado de supervivencia global, el cual incluía un seguimiento adicional a los pacientes de 18 meses. Los resultados de supervivencia global presentados corresponden a los del análisis final preespecificado de supervivencia global. Hasta este momento ha fallecido aproximadamente el 45% de los pacientes de todos los brazos de tratamiento.



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I.: 11.960.966  
APODERADO



**Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo BO17708**

<b>Supervivencia libre de progresión ( no estratificado)</b>			
	<b>Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 241)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n= 248)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)</b>
Mediana de SLP (meses) [análisis actualizado]	8,0 [8,2]	8,7 [9,0]	8,8 [10,1]
Razón de riesgos frente brazo placebo (IC del 95%) [análisis actualizado]		0,79 (0,63; 0,98) [0,86] [(0,72; 1,04)]	0,72 (0,57; 0,90) [0,77] [(0,64; 0,93)]
Valor de p (test de log rank) frente brazo placebo [valor de p exploratorio del análisis actualizado]		0,0318  0,1163]	0,0099  [0,0061]
<b>Supervivencia libre de progresión (análisis de sensibilidad)*</b>			
	<b>Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 241)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)</b>
Mediana de SLP (meses) [análisis actualizado]	8,0 [8,0]	8,7 [9,0]	8,8 [10,0]
Razón de riesgos frente brazo placebo (IC Del 95%) [análisis actualizado]		0,69 (0,64; 0,89) [0,80] [(0,65; 1,00)]	0,61 (0,48; 0,78) [0,67] [(0,54; 0,83)]
Valor de p (test de log rank) frente brazo placebo (IC del 95%)		0,0035  [0,0450]	0,0001  [0,0002]
<b>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad diagnosticable)</b>			
	<b>Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 207)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 201)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 206)</b>
% de pacientes con respuesta objetiva [análisis actualizado]	44,4 [46,4]	55,2 [55,2]	63,1 [64,1]
Valor de p frente brazo placebo [valor de p exploratorio del análisis actualizado]		0,0295  [0,0739]	0,0001  [0,0003]

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.J.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



**Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo BO17708. (Continuación)**

<b>Supervivencia libre de progresión ( no estratificado)</b>			
	<b>Docetaxel + placebo cada 3 semanas ( n = 241)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas ( n= 248)</b>	<b>Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas ( n = 247)</b>
<b>Supervivencia global</b>			
<b>Razón de riesgos (IC del 95%)</b>		1,05 (0,81; 1,36)	1,03 (0,79; 1,33)
<b>Valor de p</b>		0,7198	0,8528

\* El análisis estratificado se inició antes de la progresión documentada e incluyó todos los acontecimientos de progresión y muerte, excepto aquellos tratamientos fuera de protocolo – estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera de protocolo

**Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)**

En los ensayos E4599 y BO17704 se investigaron la seguridad y la eficacia de Avastin asociado con quimioterapia basada en platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada tres semanas.

El ensayo B017704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada 3 semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta.

**E4599:** En el ensayo E4599, multicéntrico, abierto, randomizado y controlado con tratamiento activo se evaluó Avastin como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas.

Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino ABC = 6,0, ambos mediante perfusión IV) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Avastin en una dosis de 15 mg/kg mediante infusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Avastin + carboplatino + paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se distribuyeron al azar 878 pacientes para los dos brazos.

Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento del estudio, el 33,2% (136/422) recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1% (89/422) recibió 13 ó más administraciones de Avastin.

El objetivo principal fue la duración de la supervivencia.. En la Tabla 8 se presentan los resultados.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL OIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

**Tabla 8.** Resultados de eficacia del ensayo E4599

	Brazo 1 Carboplatino/ Paclitaxel	Brazo 2 Carboplatino/ paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	444	434
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana del tiempo (meses)	10,3	12,3
Razón de riesgos	0,80 (p = 0,003) IC del 95% (0,69; 0,93)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana del tiempo (meses)	4,8	6,4
Razón de riesgos	0,65 (p < 0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma.

En el ensayo BO17704 de Fase III randomizado, doble-ciego de Avastin asociado con cisplatino y gemcitabina controlado con placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), las variables secundarias del estudio incluyeron la duración de la supervivencia global.

Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir quimioterapia basada en platino, perfusión de 80 mg/m<sup>2</sup> IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1.250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Avastin en una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante infusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable.

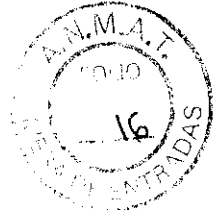
Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277/296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7.

Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuaron recibiendo diferentes terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en Tabla 9.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



**Tabla 9.** Resultados de eficacia del ensayo BO17704

	Cisplatino/gemcitabina + placebo	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
<b>Supervivencia libre de progresión</b>			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razón de riesgos		0,75 [0,62-0,91]	0,82 [0,68-0,98]
Tasa de mejor respuesta global <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

<sup>a</sup> Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio

<b>Supervivencia global</b>			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razón de riesgos		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

***Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRM)***

***Avastin en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (BO17705)***

Se realizó un ensayo clínico de Fase III, randomizado, doble-ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a (Roferon<sup>®</sup>) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento de primera línea del CRM. Los 649 pacientes distribuidos al azar (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS)  $\geq 70\%$ , no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica.

Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de Avastin cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



El objetivo principal fue la supervivencia global, y dentro de los objetivos secundarios del estudio se incluía la supervivencia libre de progresión. La adición de Avastin al IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 2 meses en la supervivencia global (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% Avastin/IFN) recibieron tras el estudio, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, y que podrían haber impactado en el análisis de la supervivencia global. Los resultados de eficacia se presentan en Tabla 10.

**Tabla 10.** Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Número de pacientes	322	327
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos		0,63
IC del 95%		0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001)
<b>Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible</b>		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4%
		(valor de p < 0,0001)

<sup>a</sup> Interferón alfa-2a 9 MUI, 3 veces por semana

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

<b>Supervivencia global</b>		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Indice de riesgos		0,91
IC del 95%		0,76, 1,10 (valor de p 0,3360)

Utilizando un modelo de regresión de Cox multivariante exploratorio retrospectivo se observó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independiente del tratamiento: sexo, recuento de células blancas, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores a la entrada en el estudio, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntuación de Motzer. Cuando se realizó el ajuste de estos factores basales fue un tratamiento con un índice de riesgo de 0,78 (IC del 95% [0,63;0,96], p = 0,0219), indicando una reducción del riesgo de muerte del 22% para los pacientes del brazo Avastin + IFN alfa-2a en comparación con los del brazo IFN alfa-2a.

En 97 pacientes en el brazo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el brazo Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI hasta 6 o 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. Sobre la base de los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de IFN alfa-2a no afectó a la eficacia de la combinación de Avastin y IFN alfa-2a, tal y como se demostró por un análisis de subgrupos.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 10.330.709

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

4390



Los 131 pacientes en el brazo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 o 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a los 6, 12 y 18 meses del 73, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a.

**AVF2938:** Se realizó un ensayo clínico de Fase II, randomizado, doble-ciego, en el que se investigó Avastin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Avastin en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con carcinoma renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento, 53 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Avastin + placebo y el brazo de Avastin + erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses), Siete pacientes en cada brazo tuvieron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejoría en la supervivencia global (SG), (razón de riesgo = 1,764;  $p = 0,1789$ ), duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (razón de riesgo = 1,172;  $p = 0,5076$ ).

**AVF0890:** Se realizó un ensayo clínico de Fase II randomizado para comparar la eficacia y la seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se distribuyeron al azar un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas ( $n = 39$ ), 10 mg/kg cada 2 semanas ( $n = 37$ ) o placebo ( $n = 40$ ). Un análisis provisorio demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 2,55;  $p < 0,001$ ). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,26;  $p = 0,053$ ). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial) y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10 %.

### Glioblastoma (Grado IV según la OMS)

AVF3708g: Un estudio multicéntrico, abierto, randomizado y no comparativo (AVF3708) evaluó la eficacia y el perfil de seguridad de Avastin en el tratamiento de pacientes con glioblastoma,

Los pacientes que experimentaron una primera o segunda recaída después de radioterapia (que debía haber finalizado por lo menos 8 semanas antes de la administración de Avastin) y temozolomida fueron distribuidos al azar (1:1) para recibir Avastin en monoterapia (infusión i.v. de 10 mg/kg cada dos semanas) o una asociación de Avastin + irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup> o - para pacientes tratados simultáneamente con antiepilépticos inductores enzimáticos- 340 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. cada dos semanas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la sobrevida libre de progresión a los 6 meses (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por un grupo de expertos independiente (IRF). Los otros criterios de valoración incluyeron la duración de la SLP y de la respuesta al tratamiento y sobrevida global

La Tabla 11 presenta un resumen de los resultados de este estudio.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 19.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

**Tabla 11. Resultados de eficacia del estudio AVF3708g.**

	<b>Avastin</b>	<b>Avastin + irinotecán</b>
<b>Número de pacientes</b>	<u>85</u>	<u>82</u>
<b>Criterios de valoración primarios</b>		
<b>Sobrevida libre de progresión a los 6 meses</b> (intervalo de confianza 97,5%)	<u>42,6%</u> (29,6%; 55,5%)	<u>50,3%</u> (36,8%; 63,9%)
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>1</sup> (ORR)</b> (intervalo de confianza 97,5%)	<u>28,2%</u> (18,5%; 40,3%)	<u>37,8%</u> (26,5%; 50,8%)
<b>Criterios de valoración secundarios</b>		
<b>Sobrevida libre de progresión (meses)</b> <b>Mediana</b> (intervalo de confianza del 95%)	<u>4,2</u> (2,9; 5,8)	<u>5,6</u> (4,4; 6,2)
<b>Duración de la respuesta objetiva (meses)</b> <b>Mediana</b> (intervalo de confianza del 95%)	<u>5,6</u> (3,0; 5,8)	<u>4,3</u> (4,2; *)
<b>Sobrevida global (meses)</b> <b>Mediana</b> (intervalo de confianza del 95%)	<u>9,3</u> (8,2; *)	<u>8,8</u> (7,8; *)

<sup>1</sup> La ORR fue determinada con la ayuda de los criterios de MacDonald modificados.

\* El límite superior del intervalo de confianza no pudo ser establecido.

Las tasas de respuesta objetiva y de la sobrevida libre de progresión (SLP) a los 6 meses en ambos brazos de tratamiento fueron significativamente mejores que las de los controles históricos. La sobrevida global mediana fue más prolongada en el grupo Avastin que en el de la asociación Avastin + irinotecán con 9,3 meses versus 8,8 meses, respectivamente.

**Propiedades farmacocinéticas**

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 8 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en infusión IV.

El ritmo de infusión se estableció sobre la base de la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789



Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Distribución: El valor medio del volumen central ( $V_c$ ) fue de 2,73 litros para mujeres y de 3,28 litros para los hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico ( $V_p$ ) fue de 1,69 litros para mujeres y de 2,35 litros para hombres. Después de la corrección en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor  $V_c$  (+ 20%) que las mujeres.

Metabolismo: La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de  $^{125}$ I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada vida media de eliminación terminal

Eliminación: El valor del clearance es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres respectivamente. Después de la corrección en función del peso corporal, los hombres tenían el clearance de bevacizumab más alto (+17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la vida media de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y de 20 días para un paciente masculino medio.

Bajos valores de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El clearance de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

### ***Farmacocinética en poblaciones especiales***

Se analizó la farmacocinética poblacional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el clearance de bevacizumab son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.386.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos *cinomolgus*) se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, en concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los seres humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización en dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha comprobado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab.

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina, ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución /ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada del peso de ovarios y útero, así como una reducción en el número de ciclos menstruales.

Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos descritos se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en seres humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas.

### **Posología y formas de administración**

#### **General**

Avastin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.


La dosis inicial debe administrarse en infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera infusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la infusión de 60 minutos, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

Las infusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. (*véase Incompatibilidades*).

No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo.



LUIS A. ORDOÑA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO



Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966



No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en "Precauciones y advertencias".

#### ***Carcinoma metastásico de colon o de recto (CCRm)***

La dosis recomendada de Avastin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

#### ***Cáncer de mama metastásico (CMm)***

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como infusión intravenosa.

#### ***Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)***

Avastin se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Para más información véase "Propiedades farmacodinámicas".

#### ***Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)***

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada dos semanas.

#### ***Glioblastoma (Grado IV según la OMS)***

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas como infusión intravenosa. Se aconseja continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Los datos existentes no avalan la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

#### ***Poblaciones especiales***

*Niños y adolescentes:* No se ha estudiado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. Avastin no está recomendado para su empleo en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (véase "Datos preclínicos sobre seguridad").



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789



Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

43 90



*Ancianos:* No es necesario un ajuste de dosis en los ancianos.

*Insuficiencia renal:* No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática:* No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Preparación para la administración**

Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto, se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. La solución de Avastin solamente debe ser preparada por un profesional de la salud en condiciones asépticas. Extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4-16,5 mg/ml.

Se deberá desechar toda porción no utilizada del vial, ya que este producto no contiene conservantes. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración, para descartar la presencia de partículas o cambios de color.

No se ha observado ninguna incompatibilidad entre Avastin y el equipo de infusión o las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (véase "Precauciones y advertencias – Embarazo y Lactancia").

### **Precauciones y Advertencias**

#### ***Perforaciones gastrointestinales (véase "Reacciones adversas")***

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o de recto, el proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

DR. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966



### ***Fistulas (véase "Reacciones adversas")***

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fistulas durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con fistula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fistula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Avastin en pacientes con otro tipo de fistulas.

En aquellos casos de fistula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avastin.

### ***Complicaciones en la cicatrización (véase "Reacciones adversas")***

Avastin puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. No debe iniciarse la terapia por lo menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Avastin en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

### ***Hipertensión (véase "Reacciones adversas")***

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avastin. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Avastin. No existe información sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Avastin debe interrumpirse en forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

### ***Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) (véase "Reacciones adversas")***

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SLPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollen SLPR está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos, incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Avastin. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLPR.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



***Proteinuria (véase "Reacciones adversas")***

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Avastin. Existen datos que sugieren que la proteinuria de Grado 1 [(US National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria (NCI.CTC), versión 2.0)] puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico).

***Tromboembolismo arterial (véase "Reacciones adversas")***

En cinco ensayos clínicos randomizados, la incidencia de casos de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs) fue mayor en los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con Avastin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento de los pacientes que sufran acontecimientos tromboembólicos arteriales.


***Tromboembolismo venoso (véase "Reacciones adversas")***


Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar. El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con embolismo pulmonar que amenace la vida (Grado 4) y los pacientes  $\leq$  Grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

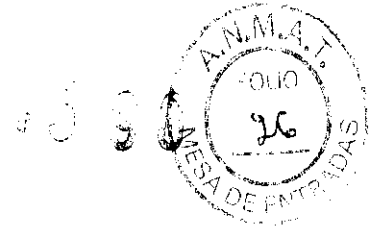
***Hemorragia***

Los pacientes tratados con Avastin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada con el tumor. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento con Avastin en pacientes que desarrollen hemorragia de Grados 3 ó 4 durante la terapia con Avastin (véase "Reacciones Adversas").

En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Avastin. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (véase "Reacciones adversas"). Se debe monitorizar a los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC e interrumpir el tratamiento con Avastin en caso de hemorragia intracraneana.

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.596.780

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
CERDADO



No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que están recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Avastin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Avastin.

### ***Hemorragia pulmonar/Hemoptisis***

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin.

### ***Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) (véase “Reacciones adversas”)***

En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los hallazgos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización.

Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, tal como enfermedad cardíaca coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva. preexistentes.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En el estudio AVF3694g en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían sido tratados antes con las mismas, no se observó aumento de la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo antraciclina + bevacizumab comparado con el tratamiento con antraciclinas solo. La ICC de Grado 3 o eventos mayores fueron algo más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos tratados con quimioterapia sola. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en pacientes en otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron terapia simultánea con antraciclinas (véase “Reacciones adversas”).

### ***Neutropenia e infección (véase “Reacciones adversas”)***

En los pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia severa, neutropenia febril o infección asociada con neutropenia severa (incluyendo casos fatales), en comparación con pacientes tratados solamente con quimioterapia.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

43 90



### **Reacciones de hipersensibilidad/a la infusión (véase Reacciones adversas)**

Los pacientes corren el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad/a la infusión. Se recomienda la observación estricta de los pacientes durante y después de la administración de bevacizumab, como se espera con cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si se presenta una reacción, la infusión debe ser interrumpida y deben administrarse las terapias médicas adecuadas. No se justifica una premedicación sistemática.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

Todavía no se han llevado a cabo estudios pertinentes sobre los efectos de Avastin sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, no existen evidencias de que el tratamiento con Avastin provoque un aumento en los efectos adversos que pudieran provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir o utilizar máquinas.

### ***Embarazo***

No existen datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"). Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el embarazo (véase "Contraindicaciones"). Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas eficaces durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.

### ***Lactancia***

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente el crecimiento y desarrollo del niño (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante por lo menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Avastin.

### **Interacciones**

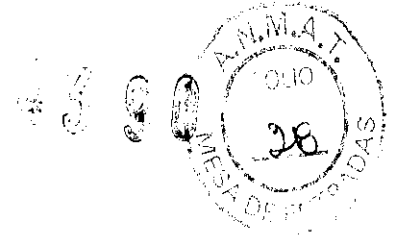
#### ***Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab***

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la disponibilidad de Avastin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional.

No se registró ni diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ni clínicamente relevante en el clearance de Avastin en pacientes que recibieron este medicamento en monoterapia comparado con aquellos tratados con Avastin en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina)

LUIS A. CRESTA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.780

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



### ***Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos***

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán y de su metabolito activo SN38.

Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostraron que bevacizumab no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos, ni en la farmacocinética de oxaliplatino, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total.

Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

### **Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib**

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras el retiro de bevacizumab y maleato de sunitinib (véase "Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible en "Precauciones y advertencias").

### **Radioterapia**

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin.

### **Reacciones adversas**

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 3.500 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

43 90



Los efectos adversos más severos asociados con Avastin fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (véase "Precauciones y advertencias")
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (véase "Precauciones y advertencias")
- Tromboembolismo arterial (véase "Precauciones y advertencias")

En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron: hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente.

La Tabla 12 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avastin con una frecuencia superior a la del brazo control, por lo menos con una diferencia del 2% (reacciones NCI-CTC de Grados 3-5) o del 10% (reacciones NCI-CTC de Grados 1-5), en por lo menos uno de los ensayos clínicos pivotaes.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 12 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivotaes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Algunas de las reacciones adversas se observan frecuentemente con la quimioterapia (por ejemplo, el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con capecitabina y la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avastin.

**Tabla 12.** Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones NCI-CTC de Grados 3-5 (diferencia $\geq 2\%$ entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de todos los Grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Sepsis Absceso Infección	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia febril Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Anemia	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Deshidratación	Anorexia

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
100-709

Jr. C. DANIEL QUIRANO  
DIRECTOR MÉDICO  
41-000-066



4390



**Tabla 12. Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes. (Continuación).**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones NCI-CTC de Grados 3-5 (diferencia ≥ 2% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de todos los Grados (diferencia ≥ 10% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea
<i>Trastornos oculares</i>	-	-	Trastorno ocular <u>Aumento del lagrimeo</u>
<i>Trastornos cardíacos</i>		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial)* Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas Vómitos	Perforación intestinal íleo Obstrucción intestinal Dolor abdominal Trastorno gastrointestinal <u>Estomatitis</u>	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	-	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Debilidad muscular <u>Mialgia</u>	<u>Artralgia</u>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Proteinuria Infección del tracto urinario	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia <u>Inflamación de la mucosa</u>	Pirexia Astenia Dolor <u>Inflamación de la mucosa</u>

\*Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos en tratamiento

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

1000



### **Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas**

*Perforaciones gastrointestinales (véase "Precauciones y advertencias")*: Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal o fistulas (*véase también "Fistulas"*).

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforación gastrointestinal con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se han observado también casos de perforación gastrointestinal en pacientes con glioblastoma recaído.

Se ha notificado desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

Se registró diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada con quimioterapia.

*Fistulas (véase "Precauciones y advertencias")*: El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fistulas, incluyendo acontecimientos con desenlace fatal.

Se han notificado fistulas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, aunque también se informaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) de otros tipos de fistulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (por ej. fistulas broncopleurales, urogenitales y biliares). También se han notificado fistulas durante la experiencia poscomercialización.

Los casos se informaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Avastin, produciéndose la mayoría de los casos dentro de los primeros 6 meses de terapia.

*Cicatrización de heridas (véase "Precauciones y advertencias")*: Debido a que Avastin puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de Fase III los pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de color o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avastin no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se comprobó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avastin en el momento de la cirugía presentaban un aumento del riesgo de hemorragia posoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.L.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.L.: 11.960.966

43 90



En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grados 3-5 en hasta 1,1% de los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos control.

En el estudio AVF3708g de pacientes con glioblastoma recaído, la incidencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas posoperatorias (dehiscencia de la herida en el lugar de la craneotomía y pérdida del líquido cerebroespinal) fue de 3,6% en los pacientes tratados con el único agente Avastin y de 1,3% en aquellos que recibieron Avastin más irinotecán.

*Hipertensión (véase "Precauciones y advertencias"):* En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta un 34% en los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de Grados 3 y 4 (que requieren medicación antihipertensiva oral) se produjo en 3% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se manifestó en hasta un 1% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes que recibían quimioterapia sola.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, alguno de los cuales tuvieron desenlace fatal.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada con el tratamiento con Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

*Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) (véase "Precauciones y advertencias"):* Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro, el cual se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefaleas, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.

*Proteinuria (véase "Precauciones y advertencias"):* En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avastin.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1. Se registró proteinuria de Grado 3 en <3% de los pacientes tratados; sin embargo, en pacientes en tratamiento para el carcinoma de células metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 7%.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
ABONERADO

43 90



La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció con insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron  $\geq 2$  g/24 horas, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles  $<2$  g/24 horas.

*Hemorragia (véase "Precauciones y advertencias"):* En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de Grados 3-5 según la escala NCI-CTC osciló desde 0,4% hasta 5% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes del grupo de quimioterapia control.

Los episodios hemorrágicos observados en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas con el tumor y hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis).

*Hemorragias asociadas con el tumor (véase "Precauciones y advertencias"):* La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos Fase III posteriores, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM, excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% en los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con el 5% de aquellos tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grados 3-5 se registraron en hasta el 2,4% de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con  $<1\%$  con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse en forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace fatal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena y se evaluaron como hemorragias asociadas con el tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas con el tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (véase "Contraindicaciones") y en pacientes con glioblastoma.

LUIS A. CHESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966

43 90



La incidencia de hemorragias en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas en el SNC que recibieron bevacizumab no ha sido prospectivamente evaluada en estudios clínicos randomizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos de 13 ensayos randomizados finalizados en pacientes con varios tipos de tumor, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragias en el SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, comparado con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) que no habían sido expuestos al bevacizumab. En dos estudios en curso en pacientes con metástasis cerebrales tratadas, un caso de hemorragia en el SNC de Grado 2 fue comunicada en 83 pacientes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento de los análisis provisionarios de seguridad.

La hemorragia intracraneana puede sobrevenir en pacientes con glioblastoma recaído. En el estudio AVF3708g, la hemorragia en el SNC fue informada en 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo Avastin solo (Grado 1), y en 3,8% (3/79) de aquellos tratados con Avastin más irinotecán (Grados 1, 2 y 4).

Durante todos los ensayos clínicos se observó **hemorragia mucocutánea** hasta en un 50% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron casos de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

*Tromboembolismo (véase "Precauciones y advertencias")*

*Tromboembolismo arterial:* En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos tromboembólicos arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 1,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace fatal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de aquellos tratados con quimioterapia sola. Se registró infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de aquellos tratados con quimioterapia sola.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.060.966  
APODERADO

43 90



*Tromboembolismo venoso:* La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron solamente la quimioterapia control. Los acontecimientos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% de los controles.

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grados 3-5 en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en aquellos tratados con quimioterapia sola.

Los pacientes que han sufrido un acontecimiento tromboembólico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

*Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC):* En los ensayos clínicos con Avastin se observó Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico.

En cuatro ensayos de Fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se observó ICC de Grado 3 o mayor. La ICC fue comunicada en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,9% en los brazos control. En el estudio AVF3694g para los pacientes que recibieron antraciclinas en forma simultánea con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o mayor para el respectivo bevacizumab y los brazos control fueron similares a las de otros estudios de cáncer de mama metastásico; 2,9 en el brazo antraciclina + bevacizumab y 0% en el brazo antraciclina + placebo. Además, en el estudio AVF3694 las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los brazos antraciclina + Avastin (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

Tras la terapia clínica apropiada, se registró una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de estos pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de mBC.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de Grados II-IV de la NYHA (*New York Heart Association*); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

LUCIO A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL GARIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Hipersensibilidad, reacciones a la infusión: En algunos ensayos clínicos se informaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapias que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de Avastin es frecuente (hasta en un 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

*Pacientes ancianos:* En los ensayos clínicos randomizados, la edad mayor de 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grados 3-4; y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad menor de 65 años. ("Tromboembolismo", véanse "Precauciones y advertencias" y "Reacciones adversas").

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes ancianos (mayores de 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes menores de 65 años tratados con Avastin.

#### ***Alteraciones de laboratorio***

La disminución del recuento de neutrófilos y del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos, globalmente, las siguientes anomalías de laboratorio de Grados 3 y 4 aparecieron en pacientes tratados con Avastin con por lo menos 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la Razón Normalizada Internacional (INR).

#### **Experiencia poscomercialización**

**Tabla 12. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización**

<b><u>Clasificación por órganos y sistemas</u></b>	<b><u>Reacciones (frecuencia*)</u></b>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase "Precauciones y advertencias" e "Hipertensión" en "Reacciones adversas").</u> <u>Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (raro) (véase "Precauciones y advertencias")</u>

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIAC  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

**Tabla 12. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones (frecuencia*)</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Microangiopatía trombótica renal, clínicamente manifestada como proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información, véase "Precauciones y advertencias" y "Proteinuria" en "Reacciones adversas)</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Úlcera gastrointestinal (frecuencia no conocida)</u>
<u>Trastornos del sistema inmune</u>	<u>Hipersensibilidad, reacciones a la infusión (frecuencia no conocida), con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad para respirar, rubor/enrojecimiento/rash, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos.</u>
<u>Trastornos oculares ( informados con el uso intravítreo no aprobado)</u>	<u>Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida); inflamación intraocular tal como endoftalmitis estéril, uveítis y vitreítis (frecuencia desconocida); desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); desgarramiento epitelial del pigmento retinal (frecuencia desconocida); aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); hemorragia intraocular, tal como hemorragia vítrea o hemorragia retinal (frecuencia desconocida); hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).</u>

\* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos

### **Sobredosificación**

La dosis más alta ensayada en el ser humano (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A.G. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

### **Incompatibilidades**

Se ha observado que el perfil de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa (5%).

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
F.N.J. 13.330.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
ABOSERADO





### Período de validez

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 30°C durante 48 horas una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### Precauciones de conservación especiales

Los viales deben conservarse en heladera a 2-8° C. Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz. No congelar.

“Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños”.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**Nota:** “Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

### Presentación

Vial de 4 ml con 100 mg (25mg/ml) envase con 1  
Vial de 16 ml con 400 mg (25mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52437

**Fabricado para:** F. Hoffmann-La Roche Ltd,  
Basilea, Suiza

**Por:** Genentech Inc.,  
South San Francisco,  
California, EE. UU.

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

*Fecha de la última revisión:* mayo de 2010

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO