



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-9000-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Diciembre de 2021

Referencia: 1-0047-2002-191-21-7

VISTO el Expediente 1-0047-2002-191-21-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I., solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada AVASTIN®/BEVACIZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 52.437.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463.

Que obra en las presentes actuaciones el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. los nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada AVASTIN®/BEVACIZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 52.437, adjuntados como documentos IF-2021-107024318-APN-

DECBR#ANMAT e IF-2021-107025060-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.437, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-191-21-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.12.03 17:23:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Avastin®

Bevacizumab

Roche Concentrado para solución para infusión

Industria suiza

Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato 240 mg, fosfato disódico 4,8 mg, fosfato monosódico monohidratado 23,2 mg, polisorbato 20: 1,6 mg y agua para inyectables c.s.p. 4 ml.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato 960 mg, fosfato disódico 19,2 mg, fosfato monosódico monohidratado 92,8 mg, polisorbato 20: 6,4 mg y agua para inyectables c.s.p. 16 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Bevacizumab está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclina. Los pacientes que hayan recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclina en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avastin en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

Bevacizumab está indicado, en combinación con erlotinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

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

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

Glioblastoma (Grado IV según la OMS)

Bevacizumab está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con recidiva de glioblastoma (Grado IV según la OMS) después de una terapia anterior con temozolomida.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario

epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario recurrente sensible al platino (con el intervalo libre de platino de por lo menos 6 meses).

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario recurrente platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Cáncer de cuello uterino

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o paclitaxel y topotecán para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino, *véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Posología y formas de administración

No agitar el vial.

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

Posología 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.

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

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 administrada como infusión intravenosa.

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

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 administrada 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 (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Avastin y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y confiable para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Avastin cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y formas de administración de erlotinib, consultar el *Prospecto Información para el Profesional* del producto.

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 2 semanas.

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

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. Los datos existentes no avalan la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Tratamiento de primera línea

Avastin se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

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

Tratamiento de la enfermedad recurrente platino sensible

Avastin se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

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

Tratamiento de la enfermedad recurrente platino resistente

Avastin se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada.

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Cuando Avastin se asocia con topotecán (administrado en los días 1 - 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se aconseja continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Ensayo clínico MO22224*).

Cáncer de cuello uterino

Avastin se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes quimioterápicos: paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Poblaciones especiales

Población pediátrica (niños y adolescentes)

Avastin no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. La seguridad y eficacia de Avastin no han sido demostradas en ese grupo de pacientes. Los datos actualmente disponibles se incluyen en “*Reacciones adversas, Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*”.

Es conveniente tener en cuenta determinados informes que mencionan la presencia de osteonecrosis en sitios diferentes de la mandíbula en pacientes menores de 18 años; además, considerar las displasias epifisarias informadas en experimentos en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Forma de administración

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.

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

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*.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*. Las infusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa, (véase *Observaciones particulares, Incompatibilidades*). Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto los mencionados en el ítem “*Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*”.

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, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (véase Reacciones adversas)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o 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. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino tratadas con Avastin y todas las pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas gastrointestinales (GI)-vaginales en el estudio GOG-0240

Las pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino tratadas con Avastin tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todas las pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no gastrointestinales (GI) (véase Reacciones adversas)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Avastin.

En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de grado 4 [(US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), versión 3.0)] 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 fístulas. En aquellos casos de fístula interna que no se presente 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. Se han reportado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al 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.

Se ha notificado raramente fascitis necrotizante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Avastin. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de Avastin en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

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 esta 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 del 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 tratar la hipertensión. El tratamiento con Avastin debe interrumpirse de 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 Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (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 Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR), 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 SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente por resonancia magnética. En los pacientes que desarrollen SEPR, 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 reiniciación de la terapia con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente el SEPR.

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 todos los grados (NCI-CTCAE v.3) 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 de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (véase Reacciones adversas)

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones 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, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (véase Reacciones adversas)

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar.

Las pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino tratadas con Avastin en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos de tromboembolismo venoso.

El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas, que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Avastin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente asociada con el tumor. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento con Avastin en pacientes que desarrollen hemorragia de grados 3 o 4 durante la terapia con Avastin (NCI-CTCAE v.3) (*véase Reacciones adversas*).

Sobre la base de las técnicas de imagen o de 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 deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Avastin en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban 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 (NCI-CTCAE v.3).

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.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Avastin, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) (véase Reacciones adversas)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos 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 afección cardiovascular clínicamente significativa, como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

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

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina más bevacizumab en comparación con el grupo tratado sólo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (véase Reacciones adversas).

Neutropenia e infecciones (véase Reacciones adversas)

En los pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no con neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, en CMm y en combinación con paclitaxel y topotecán en carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la infusión (véase Reacciones adversas)

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la infusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM) (véase Reacciones adversas)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Avastin, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Avastin y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Avastin se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Población pediátrica

Avastin no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de Avastin en esta población no ha sido establecida. La adición de Avastin al tratamiento estándar no demostró beneficio clínico en dos ensayos clínicos de fase II: uno en pacientes pediátricos evaluables con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado, y el otro en pacientes pediátricos evaluables (desde los 6 meses hasta menores de 18 años de edad) con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-rabdomiosarcoma.

En los informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años de edad tratados con Avastin.

Uso intravítreo

La formulación de Avastin no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves después del uso intravítreo fuera de indicación de Avastin formulado en viales aprobados para

su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Después de un tratamiento anti-VEGF intravítreo (anti-factor de crecimiento del endotelio vascular intravítreo) se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales luego de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad

Avastin puede afectar la fertilidad femenina (*véanse Fertilidad, embarazo y lactancia; y Reacciones adversas*). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Avastin se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias de preservación de la fertilidad.

Información importante sobre algunos de los componentes de Avastin

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Avastin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de Avastin (*véase Reacciones adversas, Tabla 1*). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Dado que se conoce 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. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en las mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (*véase Reacciones adversas*). Avastin está contraindicado durante el embarazo (*véase Contraindicaciones*).

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Avastin.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, después de discontinuar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Interacciones

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el clearance de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2-a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino

(que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones 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 después del retiro de bevacizumab y maleato de sunitinib (*véanse Precauciones y advertencias, Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible*).

Combinación con tratamientos basados en platinos o taxanos (véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas)

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platinos o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

El estudio BO21990, fase III, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, evaluó la seguridad y eficacia de la administración simultánea de quimioterapia (temozolomida), radioterapia y Avastin, en 921 pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma. En este estudio no se informó ningún nuevo evento adverso asociado con Avastin.

En otras indicaciones no se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia con un descenso de la sobrevida libre de progresión

y/o de la sobrevida global y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab solo más regímenes de quimioterapia.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con Avastin a través de:

- Incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de grados 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de grados 3-5).
- Estudios de seguridad posautorización.
- La notificación espontánea.

- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales.
- La evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo control en los ensayos clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grados 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por Roche como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2, se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las siguientes tablas según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Avastin puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Sepsis Absceso ^{b,d} Celulitis Infección Infección del tracto urinario		Fascitis necrotizante ^a		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia Linfopenia				
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b Disartria Cefalea Disgeusia	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular Aumento del lagrimeo					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} Taquicardia supraventricular				

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} Hemorragia ^{b,d} Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b} Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Rinitis Epistaxis Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} Embolia pulmonar Hipoxia Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a Perforación del tabique nasal ^a

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal Estomatitis Estreñimiento Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístulas rectovaginales ^{d,e} Trastorno gastrointestinal Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodiseñesi a palmoplantar				

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} Debilidad muscular Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a, f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga Fiebre Dolor Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Disminución del peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grados 3–5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

- Para mayor información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.
- Términos que representan un grupo de reacciones adversas que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).
- Basado en un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) con 295 pacientes.
- Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.
- Las fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginales.
- Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 2. Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis Celulitis Absceso ^{a,b} Infección Infección del tracto urinario				Fascitis necrotizante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia ^a Trombocitopenia	Anemia Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad Reacciones a la infusión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} Encefalopatía hipertensiva ^c
<i>Trastornos cardíacos</i>		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} Taquicardia supraventricular				

Tabla 2. Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} Hemorragia ^{a,b} Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} Aneurismas y disecciones arteriales
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} Embolia pulmonar Epistaxis Disnea Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c Perforación del tabique nasal
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula rectovaginales ^{c,d} Trastorno gastrointestinal Estomatitis Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} Úlcera gastrointestinal ^c Hemorragia rectal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				

Tabla 2. Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Fístula ^{a,b} Mialgia Artralgia Debilidad muscular Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Proteinuria ^{a,b}				
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>						Anomalías fetales ^{a,b}
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones NCI-CTCAE de grados 3–5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por Roche como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grados 3–5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado NCICTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

- a) Términos que representan un grupo de reacciones adversas que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).
- b) Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “*Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas*”.
- c) Para más detalles acerca de las reacciones adversas informadas en la experiencia poscomercialización, referirse a la Tabla 3.
- d) Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas (véase Precauciones y advertencias)

Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia menor del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, con diagnóstico reciente de glioblastoma o con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Se han observado también casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con glioblastoma recaído. Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones gastrointestinales (todos los grados) en 3,2% de las pacientes, todas tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición 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 mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intra-abdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En ensayos clínicos con Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-240

En un estudio de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue de 8,3% en pacientes tratadas con Avastin y 0,9% en pacientes control, todas las cuales tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con Avastin + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado

(3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8%, respectivamente. Las pacientes que desarrollen fístulas GI vaginales, pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no gastrointestinales (GI) (véase Precauciones y advertencias)

El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del estudio clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y 1,4% de las pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron 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 tratamiento.

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 aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon 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 observó 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).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

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

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

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de las heridas de grados 3-5 hasta en un 1,8% de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1% del grupo control (NCI-CTCAE v.3).

En el estudio BO21990 de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma, la incidencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas posoperatorias de grados 3-5 (incluidas las que se manifestaron después de craneotomía) fue de 3,3% en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia y radioterapia y de 1,6% en aquellos que recibieron sólo quimioterapia y radioterapia.

Hipertensión (véase Precauciones y advertencias)

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los grupos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 14% en los grupos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de grados 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grados 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales, tales como 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, algunos de los cuales fueron mortales.

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 Encefalopatía Posterior Reversible (véase Precauciones y advertencias)

Se han informado casos raros de pacientes tratados con Avastin que desarrollan signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SEPR son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A través de los ensayos clínicos, se han informado 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria (véase Precauciones y advertencias)

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% 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 (NCI-CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. 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 a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer 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 ≥ 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 reacciones hemorrágicas de grados 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes del grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino, se han notificado reacciones hemorrágicas de grados 3–5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas con el tumor (*ver más adelante*) 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, tratamientos 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 los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

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 9,3% en los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de grados 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse en forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

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 de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (*véase Precauciones y advertencias*) y en pacientes con glioblastoma.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 (1%) que no recibió bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un

caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). 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-CTCAE v.3) 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 reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

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).

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 reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los grupos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 2,1% en los grupos 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 notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar Avastin en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control. En el ensayo clínico AVF3708g no controlado, en pacientes con glioblastoma en recaída, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en hasta el 6,3% (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán, en comparación con hasta el 4,8% (4/84) a los que se les administró Avastin solo.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones tromboembólicas venosas osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grados 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino, se han notificado eventos de tromboembolismo venoso de grados 3-5 en hasta el 15,6% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

En el ensayo clínico BO21990, se observaron eventos tromboembólicos venosos de grados 3-5 en el 7,6% de los pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma, tratados con Avastin en combinación con quimioterapia y radioterapia, en comparación con el 8,0% de los que recibieron sólo quimioterapia y radioterapia.

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 fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas en forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina más placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina más Avastin (6,2%) y el de antraciclina más placebo (6,0%).

Después de la terapia clínica apropiada, se registró una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

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.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión (véanse Precauciones y advertencias, y Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización)

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Avastin en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Avastin es frecuente (hasta un 5% en los pacientes [tratados con bevacizumab](#)).

Infecciones

En el ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino, se han notificado infecciones de grados 3–5 en hasta el 24% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 13% de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

En el ensayo clínico fase III BO21990, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de Avastin en combinación con quimioterapia más radioterapia para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma, la incidencia de infecciones de todos los grados fue de 54,4% y de grados 3-5 del 12,8% en el brazo de bevacizumab más quimioterapia y radioterapia, en comparación con 39,1% y 7,8% en el de quimioterapia más radioterapia sola, respectivamente.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad (véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia)

En el ensayo NSABP C-08, fase III de Avastin en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 MUI/ml y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 más bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica después de la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

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

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Avastin, aparecieron anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del Índice Normalizado Internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 a 1,9 veces el nivel basal), tanto con y sin proteinuria, están asociados con el uso de Avastin. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con Avastin.

Otras poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas 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 > 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grados 3–4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad \leq 65 años (*véanse Reacciones adversas y Precauciones y advertencias, Tromboembolismo*). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado \geq 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino resistente, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el grupo QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab \geq 65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes \leq 65 años tratados con Avastin.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Avastin en niños menores de 18 años.

En el estudio BO25041 de Avastin añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con Avastin.

En el estudio BO20924 de Avastin con el tratamiento estándar para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomiosarcoma y no-rhabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con Avastin fue comparable con el observado en los adultos tratados con Avastin.

Avastin no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Reacciones (frecuencia*)</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (rara) (véase también <i>Precauciones y advertencias</i>).
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuencia no conocida), con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (véanse también <i>Precauciones y advertencias</i> , y <i>Reacciones adversas</i> , <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i>).
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véanse <i>Precauciones y advertencias</i> , y <i>Reacciones adversas</i> , <i>Hipertensión</i>). Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase <i>Precauciones y advertencias</i>).
<i>Trastornos vasculares</i>	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib (véanse también <i>Precauciones y advertencias</i> , y <i>Reacciones adversas</i> , <i>Proteinuria</i>).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Perforación del septum nasal (frecuencia no conocida). Hipertensión pulmonar (frecuencia no conocida). Disfonía (frecuente).
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera gastrointestinal (frecuencia no conocida).
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Perforación de vesícula biliar (frecuencia no conocida)

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización (continuación)

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Reacciones (frecuencia*)</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	<p>Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Avastin, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos (<i>véase también Precauciones y advertencias</i>).</p> <p>Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con Avastin (<i>véase Reacciones adversas, Población pediátrica</i>).</p>
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>	<p>Se han observado casos de anomalías fetales en las mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos (<i>véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia</i>).</p>

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Avastin® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o
llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

La dosis más alta ensayada en seres humanos (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;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200
(Interno 6217).

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01X C07.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

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 (VEGFR1) 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 aleatorizados, 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/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/FA en bolo 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 tres ensayos adicionales con bevacizumab en pacientes con CRCm: en primera línea (NO16966), en segunda línea sin tratamiento previo con bevacizumab (E3200), y en segunda línea con tratamiento previo con bevacizumab después de la progresión de la enfermedad en la primera línea (ML18147). En estos estudios, bevacizumab se administró en combinación con FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatino), y XELOX (capecitabina/oxaliplatino) y fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino, en los siguientes regímenes posológicos:

- **NO16966:** Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral 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) en pacientes no tratados previamente con bevacizumab.
- **ML18147:** Avastin en una dosis de 5 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o Avastin 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con progresión de la enfermedad después del tratamiento con bevacizumab en primera línea. El uso del régimen de tratamiento conteniendo irinotecán u oxaliplatino se cambió dependiendo de que la primera línea utilizada fuera con oxaliplatino o irinotecán.

AVF2107g: En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble-ciego y controlado con comparador activo se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Grupo 1), o IFL + Avastin (5 mg/kg, cada 2 semanas, Grupo 2), (véase *Tabla 4*). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU/FA en bolo + Avastin (Grupo 3). Tal y como estaba especificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Grupo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se administraron hasta 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% una ECOG 1 y el 0,4% una ECOG 2. Previamente, el 15,5% había recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la sobrevida global. La adición de Avastin a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta global (véase *Tabla 4*). El beneficio clínico, medido como sobrevida 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 eficacia de Avastin en combinación con quimioterapia IFL se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

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

^a 5 mg/kg cada 2 semanas. ^b
Relativo al grupo control.

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

AVF2192g: Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble-ciego, controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con 5-FU/FA como tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecán. Se aleatorizaron 105 pacientes en el grupo de 5-FU/FA + placebo y 104 en el grupo de 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta 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 sobrevida libre de progresión y mostró una tendencia a una sobrevida más larga si se compara con el tratamiento con 5-FU/FA solo.

AVF0780g: Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó 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 había recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 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 sobrevida libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la sobrevida libre de progresión y a una tendencia a sobrevida más prolongada en comparación con 5-FU/FA solo (véase *Tabla 5*). Estos datos de eficacia son concordantes 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 la *Tabla 5*.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Número de pacientes	36	35	33	105	104
Sobrevida global					
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
Índice de riesgo ^c	-	0,52	1,01	-	0,79
Valor de p	-	0,073	0,978	-	0,16
Sobrevida libre de progresión					
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Índice de riesgo	-	0,44	0,69	-	0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217	-	0,0002

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g (continuación)

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Tasa de respuesta global					
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
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentilo 25-75 (meses)	5,5-NA	6,1-NA	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas. ^b

10 mg/kg cada 2 semanas. ^c

Relativo al grupo control.

NA = No alcanzado.

NO16966: Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble-ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin a 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 a 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 grupos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX -4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 grupos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a 4 grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble-ciego con respecto a Avastin.

Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 grupos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 6. Regímenes de tratamiento en el ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema

FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Leucovorina	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorina los días 1 y 2
	5-fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, 600 mg/m ² 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
XELOX o XELOX + Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al 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 del ensayo fue la duración de la sobrevida libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales:

- En la comparación global se demostró la no inferioridad de los grupos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global.
- En la comparación global se demostró la superioridad de los grupos que contenían Avastin frente a los grupos que contenían quimioterapia sola en la población con intención de tratar en términos de sobrevida libre de progresión (Tabla 7).

Los análisis secundarios de sobrevida libre de progresión, en base a 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 la Tabla 7), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

Tabla 7. Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (población con intención de tratar [ITT], ensayo NO16966)

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
Índice de riesgo (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Variabes secundarias			
Mediana de SLP (durante el tratamiento, meses)**	7,9	10,4	< 0,0001
Índice de riesgo (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (Evaluación de Investigadores)**	49,2%	46,5%	-
Mediana de sobrevida global*	19,9	21,2	0,0769
Índice de riesgo (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Análisis de sobrevida global en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007.

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

^a Referente al grupo control.

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, índice de riesgo (*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 la sobrevida global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los que se administró 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, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin a una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo (5-FU/LV) en bolo y después 5-fluorouracilo

en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los grupos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 6 para el ensayo NO16966.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la sobrevida global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 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 sobrevida estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la sobrevida libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (véase Tabla 8).

Tabla 8. Resultados de eficacia del ensayo E3200

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

^a 10 mg/kg cada 2 semanas. ^b Referente al grupo control.

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

ML18147: En este ensayo de fase III, aleatorizado, controlado, abierto, en pacientes con CCRm que habían progresado a un régimen de tratamiento con bevacizumab en primera línea se investigó Avastin 5 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina comparado con quimioterapia sola basada en fluoropirimidina.

Los pacientes con CCRm histológicamente confirmado y con progresión de la enfermedad fueron aleatorizados en una proporción 1:1 dentro de los 3 meses siguientes a la discontinuación del tratamiento con bevacizumab en primera línea para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o en fluoropirimidina/irinotecán (la quimioterapia se cambiaba dependiendo de la quimioterapia en primera línea) con o sin bevacizumab. El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable principal del ensayo fue sobrevida global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizaron un total de 820 pacientes. La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina resultó en una prolongación de la sobrevida estadísticamente significativa en los pacientes con CCRm cuya enfermedad había progresado después de un régimen de tratamiento en primera línea que contenía bevacizumab (ITT = 819) (*véase Tabla 9*).

Tabla 9. Resultados de eficacia del ensayo ML18147 (población con intención de tratar)

	ML18147	
	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino + Avastin ^a
Número de pacientes	410	409
Sobrevida global		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Índice de riesgo (IC 95%)	0,81 (0,69 – 0,94) (valor de p = 0,0062)	
Sobrevida libre de progresión		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Índice de riesgo (IC 95%)	0,68 (0,59 – 0,78) (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes incluidos en análisis	406	404
Tasa	3,9%	5,4%
	(valor de p = 0,3113)	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas.

También se observó una mejoría estadísticamente significativa de la sobrevida libre de progresión. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y la diferencia no fue significativa.

En el ensayo E3200 se utilizó una dosis equivalente a 5 mg/kg/semana de bevacizumab en pacientes sin tratamiento previo con bevacizumab, mientras que en el ensayo ML18147 se empleó una dosis equivalente a 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab en pacientes pretratados con bevacizumab. La comparación entre los ensayos clínicos de los datos de eficacia y seguridad está limitada por las diferencias entre estos ensayos, las cuales fueron más notables en poblaciones de pacientes expuestos previamente a bevacizumab y a regímenes de quimioterapia.

Ambas dosis equivalentes de 5 mg/kg/semana y 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab proporcionaron un beneficio estadísticamente significativo en relación a la supervivencia global (índice de riesgo 0,751 en el ensayo E3200, índice de riesgo 0,81 en el ensayo ML18147) y a la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,518 en el ensayo E3200, índice de riesgo 0,68 en el ensayo ML18147). En términos de seguridad, hubo una mayor incidencia global de reacciones adversas de grados 3-5 en el ensayo E3200 con respecto al ensayo ML18147.

Cáncer de colon adyuvante (CCa)

BO17920: Este ensayo de fase III, aleatorizado, abierto, de 3 brazos, evaluó la seguridad y eficacia de Avastin administrado en una dosis equivalente a 2,5 mg/kg/semana, ya sea en un esquema de 2 semanas en combinación con FOLFOX4, o de 3 semanas asociado con XELOX en comparación con FOLFOX4 solo como quimioterapia adyuvante en 3.451 pacientes con estadio II de alto riesgo y estadio III de carcinoma de colon.

Se observaron más recaídas y muertes debido a la progresión de la enfermedad en ambos grupos de Avastin en comparación con el grupo control. No se logró el objetivo principal de prolongar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadio III de cáncer de colon ($n = 2.867$) mediante la adición de Avastin a cualquier régimen de quimioterapia. El índice de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad fue de 1,17 (IC 95%: 0,98 – 1,39) para el grupo FOLFOX4 + Avastin y de 1,07 (IC 95%: 0,90 - 1,28) para el grupo XELOX + Avastin.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Se diseñaron dos grandes ensayos fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento de Avastin en combinación con dos agentes quimioterápicos de forma individual, en los que se midió como variable principal la supervivencia libre de progresión (SLP). En ambos ensayos se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en SLP.

A continuación, se resumen los resultados de SLP para los agentes quimioterápicos de forma individual incluidos en la indicación:

- **Ensayo E2100 (paclitaxel):** Mediana de SLP aumenta 5,6 meses, índice de riesgo 0,421 (valor de $p < 0,0001$, IC del 95%: 0,343; 0,516).
- **Ensayo AVF3694g (capecitabina):** Mediana de SLP aumenta 2,9 meses, índice de riesgo 0,69 (valor de $p = 0,0002$, IC del 95%: 0,56; 0,84).

A continuación, se proporcionan los detalles de cada ensayo y sus resultados.

ECOG E2100: En este ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo, 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

aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² IV durante una hora una vez por semana, tres semanas consecutivas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en infusión IV cada dos semanas). Se permitió ingresar a los pacientes que hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se autorizó 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 eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número con estado HER2-desconocido (8%) o HER2positivo (2%), que había sido tratado previamente con trastuzumab o había sido considerado no apto para este tratamiento. Además, el 65% de los pacientes había recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales resecaadas.

En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la sobrevida libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable principal.

En la Tabla 10 se reúnen los resultados de este ensayo.

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo E2100

Sobrevida 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
Índice de riesgo (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)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

*Análisis principal.

Sobrevida global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel /Avastin (n = 368)
Mediana de sobrevida global (meses)	24,8	26,5
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos preespecificados 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]).

AVF3694g: Este ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Avastin en combinación con quimioterapia, comparado con quimioterapia más placebo, como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2-negativo.

La quimioterapia fue elegida a criterio del investigador antes de la aleatorización en una proporción 2:1, para recibir Avastin y quimioterapia, o quimioterapia y placebo. Las quimioterapias elegidas que se administraron cada 3 semanas incluyeron capecitabina, taxanos (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel), agentes basados en antraciclinas (doxorubicina/ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida, 5fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida). Avastin o placebo fueron administrados a una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Este ensayo incluyó una fase de tratamiento ciego, una fase opcional tras progresión abierta y una fase de seguimiento de sobrevida. Durante la fase de tratamiento ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y el medicamento de estudio (Avastin o placebo), cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento o fallecimiento. En caso de progresión de la enfermedad confirmada, los pacientes que entraron en la fase opcional abierta pudieron recibir Avastin, junto con una amplia gama de tratamientos de segunda línea.

Se realizaron análisis estadísticos en forma independiente para:

- 1) pacientes que recibieron capecitabina en combinación con Avastin o placebo;
- 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o en antraciclinas en combinación con Avastin o placebo.

La variable principal del ensayo fue la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador. Adicionalmente, la variable principal fue también evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI).

En la Tabla 11 se presentan los resultados de los análisis definidos en el protocolo final para la sobrevida libre de progresión y las tasas de respuesta para la cohorte de capecitabina analizados independientemente en el ensayo AVF3694g. También, se presentan los resultados de un análisis de sobrevida global exploratorio que incluye un seguimiento adicional de 7 meses (aproximadamente el 46% de los pacientes había fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron Avastin en la fase abierta fue del 62,1% en el grupo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el grupo de capecitabina + Avastin.

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo AVF3694g: Capecitabina^a y Avastin/placebo (Cap + Avastin/PI)

Sobrevida libre de progresión^b				
	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)
Mediana de SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Índice de riesgo frente a grupo placebo (IC del 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valor de p	0,0002		0,0011	
Tasa de respuesta (en pacientes con enfermedad medible)^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + Avastin (n = 325)	
% pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
Valor de p	0,0097			

Sobrevida global^b	
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,88 (0,69; 1,13)
Valor de p (exploratorio)	0,33

^a 1.000 mg/m² administrados vía oral dos veces por día durante 14 días cada 3 semanas.

^b El análisis estratificado incluyó todos los eventos de progresión y fallecimiento, excepto aquellos donde la terapia fuera de protocolo (NPT) se inició antes de que se confirmara la progresión de la enfermedad; los datos de estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera del protocolo.

Se realizó un análisis no estratificado de SLP (evaluado por el investigador) que no censuró para tratamiento fuera de protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados del objetivo principal de SLP.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso, en combinación con quimioterapia basada en platino

En los ensayos E4599 y BO17704 se investigaron la seguridad y eficacia de Avastin asociado con quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en 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 sobrevida global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada tres semanas. El ensayo BO17704 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 sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta.

E4599: En este ensayo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en 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 aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m²) 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. Después de la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o después de la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el grupo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron un total de 878 pacientes entre los dos grupos.

Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento en estudio, el 32,2% (136/422) de los pacientes recibió entre 7 - 12 administraciones de Avastin y el 21,1% (89/422) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Avastin.

El objetivo principal fue la duración de la sobrevida. En la Tabla 12 se presentan los resultados.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo E4599

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

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

BO17704: En este ensayo de fase III, aleatorizado, doble-ciego de Avastin asociado con cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o 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 sobrevida libre de progresión (SLP), las variables secundarias del ensayo incluyeron la duración de la sobrevida global.

Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión IV de 80 mg/m² de cisplatino en el día 1 y perfusión IV de 1.250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Avastin a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante infusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la toxicidad no fuera tolerable.

Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277/296) de los pacientes incluidos seguía recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuó 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 la Tabla 13.

Tabla 13. 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
Sobrevida libre de progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Índice de riesgo (<i>Hazard Ratio</i>)		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Tasa de mejor respuesta global^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio.

Sobrevida global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Índice de riesgo (<i>Hazard Ratio</i>)		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso, con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

JO25567: En este ensayo de fase II, aleatorizado, abierto, multicéntrico, llevado a cabo en Japón se evaluó la eficacia y seguridad de Avastin utilizado en combinación con erlotinib en pacientes con CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) que no habían recibido tratamiento sistémico anterior para estadio IIIB/IV o enfermedad recurrente.

La variable principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP) basada en la evaluación de un Comité de Revisión Independiente. Las variables secundarias incluyeron sobrevida global, tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta y seguridad.

El estado de la mutación EGFR se determinó para cada paciente previamente a su selección y se aleatorizaron 154 pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib + Avastin (150 mg diarios de erlotinib vía oral + Avastin [15 mg/kg IV cada 3 semanas]) o erlotinib en monoterapia (150 mg diarios vía oral) hasta la progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. En ausencia de PE, la interrupción de uno de los componentes del tratamiento en el grupo erlotinib + Avastin no dio lugar a la interrupción del otro componente del tratamiento como se especifica en el protocolo del estudio.

Los resultados de eficacia del estudio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Resultados de eficacia del ensayo JO25567

	Erlotinib n = 77[#]	Erlotinib + Avastin n = 75[#]
Sobrevida libre de progresión[^] (meses)		
Mediana	9,7	16,0
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valor de p	0,0015	
Tasa de respuestas global		
Tasa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valor de p	0,4951	
Sobrevida global* (meses)		
Mediana	47,4	47,08
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valor de p	0,3267	

[#] Se aleatorizó un total de 154 pacientes (Estado Funcional ECOG 0 o 1). Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados interrumpieron el estudio antes de recibir algún tratamiento. [^] Revisión Independiente ciega (análisis primario definido por protocolo).

* Análisis exploratorio. En el análisis final de SG actualizado con fecha de corte al 31 de octubre de 2017, el 59% de los pacientes había fallecido.

IC: intervalo de confianza; Índice de riesgo no estratificado del análisis de regresión de Cox.

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

BO17705: Se realizó un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble-ciego, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a frente a IFN alfa2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados

(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 hasta 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la

puntuación de Motzer y los grupos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico.

El objetivo principal fue la sobrevida global, y dentro de los objetivos secundarios del ensayo se incluía la sobrevida 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 incremento de 2 meses en la sobrevida global (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% Avastin/IFN) recibió después del ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, y que podrían haber impactado en el análisis de la sobrevida global.

Los resultados de eficacia se presentan en Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN^a	Bev^b + IFN^a
Número de pacientes	322	327
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Índice de riesgo (<i>Hazard Ratio</i>) [IC del 95%]	0,63 [0,52; 0,75] (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4% (valor de p < 0,0001)
Sobrevida global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Índice de riesgo (<i>Hazard Ratio</i>) [IC del 95%]	0,91 [0,76; 1,10] (valor de p = 0,3360)	

^a Interferón alfa-2a 9 MUI, 3 veces por semana.

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

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 glóbulos blancos, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores al ingreso en el ensayo, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntaje de Motzer. Cuando se realizó el ajuste de estos factores basales el resultado 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 grupo Avastin + IFN alfa-2a en comparación con los del grupo IFN alfa-2a.

En 97 pacientes en el grupo de IFN alfa-2a y en 131 en el grupo de Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a 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 e IFN alfa-2a, tal y como se demostró por un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el grupo 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, aleatorizado, 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 aleatorizados 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 grupo de Avastin + placebo y el grupo de Avastin + erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada grupo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejoría en la supervivencia global (SG), (índice 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 (índice de riesgo = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890: Se realizó un ensayo clínico de fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron 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 provisional 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 (índice de riesgo = 2,55; $p < 0,001$). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (índice 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: Estudio multicéntrico, abierto, randomizado y no comparativo (AVF3708g) que evaluó la eficacia y el perfil de seguridad de Avastin en el tratamiento de pacientes con glioblastoma.

Los pacientes que habían experimentado 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/m² por vía i.v. o para pacientes tratados simultáneamente con antiepilépticos inductores enzimáticos 340 mg/m² por vía i.v. cada dos semanas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la sobrevida libre de progresión a los 6 meses (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) 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 la sobrevida global.

La Tabla 16 presenta un resumen de los resultados de este estudio.

Tabla 16. Resultados de eficacia del estudio AVF3708g.

	Avastin	Avastin + irinotecán
Número de pacientes	85	82
Criterios de valoración primarios		
Sobrevida libre de progresión a los 6 meses (Intervalo de confianza 97,5%)	42,6% (29,6%; 55,5%)	50,3% (36,8%; 63,9%)
Tasa de respuesta objetiva ¹ (TRO) (Intervalo de confianza 97,5%)	28,2% (18,5%; 40,3%)	37,8% (26,5%; 50,8%)
Criterios de valoración secundarios		

¹ La TRO fue determinada con la ayuda de los criterios de Mac Donald modificados.

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

Sobrevida libre de progresión (meses)		
Mediana	4,2	5,6
(Intervalo de confianza 95%)	(2,9; 5,8)	(4,4; 6,2)
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
Mediana	5,6	4,3
(Intervalo de confianza 95%)	(3,0; 5,8)	(4,2; *)
Sobrevida global (meses)		
Mediana	9,3	8,8
(Intervalo de confianza 95%)	(8,2; *)	(7,8; *)

La tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses en ambos grupos de tratamiento fueron significativamente mejores que las de los controles históricos. La supervivencia 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.

La mayoría de los pacientes que estaban recibiendo esteroides al inicio del tratamiento, incluyendo respondedores y no respondedores, fueron capaces de reducir la utilización de los mismos durante todo el transcurso del tratamiento con bevacizumab. La mayoría experimentó una respuesta objetiva o prolongada en la supervivencia libre de progresión (en la semana 24) y pudo mantener o mejorar sus funciones neurocognitivas mientras continuaba con el tratamiento del estudio comparado con su condición al inicio del mismo. La mayor parte de los que permanecían en el estudio, y a las 24 semanas estaban libres de progresión, demostraron estabilidad en el estado funcional de Karnofsky.

Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio o Peritoneal Primario Tratamiento en primera línea de cáncer de ovario

Se ha estudiado la seguridad y eficacia de Avastin en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en dos ensayos fase III (GOG-0218 y BO17707) diseñados para evaluar el efecto de Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con un régimen de quimioterapia sola.

GOG-0218: Este ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo y de tres grupos, evaluó el efecto de la adición de Avastin a un régimen de

quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la versión de 1988 de clasificación FIGO) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

Se excluyeron del ensayo aquellas pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (por ejemplo, quimioterapia, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina quinasa, terapia hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.873 pacientes en los siguientes tres grupos:

- *Grupo CPP*: Cinco ciclos de placebo (comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- *Grupo CPB15*: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- *Brazo CPB15+*: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido del uso continuado de Avastin como monoterapia (15 mg/ kg cada tres semanas), hasta un total de 15 meses de tratamiento.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio fueron caucásicas (87% en los tres grupos); la mediana de la edad fue de 60 años en los grupos CPP y CPB15 y de 59 años en el grupo CPB15+; y el 29% de las pacientes en los grupos CPP o CPB15 y el 26% de las pacientes en el grupo CPB15+ tenían más de 65 años. En general, aproximadamente el 50% de las pacientes tenía al comienzo una puntuación de GOG PS de 0, el 43% tenía una puntuación de 1, y el 7% una puntuación de 2. La mayoría de las pacientes tenía cáncer de ovario epitelial (82% en los grupos CPP y CPB15, 85% en el grupo CPB15+), seguido de cáncer peritoneal primario (16% en el grupo CPP, 15% en el grupo CPB15, 13% en el grupo CPB15+) y cáncer de trompa de Falopio (1% en el grupo CPP, 3% en el grupo CPB15, 2% en el grupo CPB15+). La mayoría de las pacientes tenía una histología de adenocarcinoma seroso (85% en los grupos CPP y CPB15, 86% en el grupo CPB15+). En general, aproximadamente el 34% de las pacientes tenía un estadio FIGO III con enfermedad residual macroscópica después de una citorreducción óptima con enfermedad residual macroscópica, el 40% un estadio III con una citorreducción subóptima, y el 26% pacientes un estadio IV.

La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador como progresión de la enfermedad y en base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o al deterioro sintomático por protocolo. Además, se realizó un análisis preespecificado de los datos censurados para los eventos de progresión por CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por las exploraciones radiológicas.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Las pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 15 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15+) tuvieron una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la SLP en comparación con las pacientes tratadas sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el tratamiento de primera línea.

En las pacientes que sólo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y que no continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15), no se observó una mejoría clínicamente significativa.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218

Sobrevida libre de progresión¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ²	10,6	11,6 0,89 (0,78; 1,02)	14,7 0,70 (0,61; 0,81)
Valor de p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% de pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
Valor de p		0,2341	0,2041
Sobrevida global⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Relativo al grupo control; índice de riesgo estratificado.

³ Valor de p de *log-rank* unilateral.

⁴ Sujeto a un límite del valor de p de 0,0116.

⁵ Pacientes con enfermedad medible al inicio.

⁶ Análisis final de sobrevida global realizado cuando el 46,9% de las pacientes había fallecido.

Mediana SG (meses)	40,6	38,8	43,8
Índice de riesgo (IC del 95%) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
Valor de p ³		0,2197	0,0641

Se llevaron a cabo análisis preespecificados de SLP, todos ellos con fecha de corte de datos clínicos del 29 de septiembre de 2009. Los resultados de estos análisis predefinidos fueron los siguientes:

- El análisis de la SLP evaluada por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 o NPT) muestra un índice de riesgo estratificado de 0,71 (IC del 95%: 0,61-0,83, valor de p de *log-rank* unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el grupo CPP y de 14,1 meses en el grupo CPB15+.
- El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador (censurando la progresión por CA125 y NPT) muestra un índice de riesgo estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75, valor de p de *log-rank* unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el grupo CPP y de 18,2 meses en el grupo CPB15+.
- El análisis de la SLP determinada por el Comité de Revisión Independiente (censurando para NPT) muestra un índice de riesgo estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,50-0,77, valor de p de *log-rank* unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 meses en el grupo CPP y de 19,1 meses en el grupo CPB15+.

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 18. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la SLP que se detallan en la Tabla 17.

Tabla 18. Resultados de SLP¹ del ensayo GOG-0218 por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción

Pacientes aleatorizadas con estadio III y citorreducción óptima^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	12,4	14,3 0,81 (0,62; 1,05)	17,5 0,66 (0,50; 0,86)
Pacientes aleatorizadas con estadio III y citorreducción subóptima³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	10,1	10,9 0,93 (0,77; 1,14)	13,9 0,78 (0,63; 0,96)
Pacientes aleatorizadas con estadio IV de la enfermedad			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	9,5	10,4 0,90 (0,70; 1,16)	12,8 0,64 (0,49; 0,82)

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Con enfermedad residual macroscópica.

³ 3,7% de todas las pacientes aleatorizadas tenía estadio IIIB de la enfermedad. ⁴ Relativo al grupo control.

BO17707 (ICON7): Este ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos grupos evaluó el efecto de la adición de Avastin a carboplatino más paclitaxel después de cirugía, en pacientes con estadio FIGO I o IIA (grado 3 o sólo histología celular clara; n=142), o estadio FIGO IIB-IV (todos los grados y todos los tipos de histología, n=1.386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (NCI-CTCAE v.3). Se utilizó la versión de 1988 de clasificación FIGO en este ensayo.

Se excluyeron del ensayo aquellas pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (por ejemplo, quimioterapia, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina quinasa o terapia hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.528 pacientes en los siguientes dos grupos:

- *Grupo CP*: Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración.
- *Grupo CPB 7,5+*: Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más Avastin (7,5 mg/kg cada tres semanas) hasta 12 meses (el tratamiento con Avastin comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia, si el tratamiento se inició en las 4 semanas de la cirugía, o en el ciclo 1, si el tratamiento se inició con más de cuatro semanas después de la cirugía).

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio fueron caucásicas (96%), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos grupos de tratamiento, el 25% de las pacientes tenía 65 años o más en cada grupo de tratamiento, y aproximadamente el 50% de las pacientes tenía una puntuación de ECOG PS 1; el 7% de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de las pacientes tenía cáncer de ovario epitelial (87,7%) seguido de cáncer peritoneal primario (6,9%) y cáncer de trompa de Falopio (3,7%) o una mezcla de los tres tipos de cáncer (1,7%). La mayoría de las pacientes tenía estadio FIGO III (68% en ambos grupos) seguido de estadio FIGO IV (13% y 14%), estadio FIGO II (10% y 11%) y estadio FIGO I (9% y 7%). Al inicio del estudio, la mayoría de las pacientes en cada grupo de tratamiento (74% y 71%) tenía tumores primarios poco diferenciados (grado 3). La incidencia de los subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los grupos de tratamiento; el 69% de las pacientes en cada grupo tenía histología de adenocarcinoma seroso.

La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador usando criterios RECIST.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Las pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 7,5 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia hasta 18 ciclos, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP, en comparación con las pacientes tratadas sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en primera línea.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19. Resultados de eficacia del ensayo BO17707 (ICON7)

Sobrevida libre de progresión

	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana SLP (meses)²	16,9	19,3
Índice de riesgo [IC del 95%] ²	0,86 [0,75; 0,98] (valor de p = 0,0185)	
Tasa de respuesta objetiva¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Tasa de respuesta	54,9%	64,7%
	(valor de p = 0,0188)	
Sobrevida global³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Índice de riesgo [IC del 95%] ³	0,99 [0,85; 1,15] (valor de p = 0,8910)	

¹ En pacientes con enfermedad medible al inicio.

² Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010. ³ El análisis final de la sobrevida global se realizó cuando el 46,7% de las pacientes había fallecido con los datos de la fecha de corte del 31 de marzo de 2013.

El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador en la fecha de corte de datos del 28 de febrero de 2010, muestra un índice de riesgo no estratificado de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91, valor de p de *log-rank* unilateral 0,0010), con una mediana de SLP de 16,0 meses en el grupo CP y de 18,3 meses en el grupo CPB7,5+.

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 20. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la SLP que se muestra en la Tabla 19.

Tabla 20. Resultados de SLP¹ del ensayo BO17707 (ICON7) por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción

Pacientes aleatorizadas con estadio III y citorreducción óptima^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	17,7	19,3 0,89 (0,74; 1,07)
Pacientes aleatorizadas con estadio III y citorreducción subóptima³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	10,1	16,9 0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes aleatorizadas con estadio IV de la enfermedad		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediana SLP (meses) Índice de riesgo (IC del 95%) ⁴	10,1	13,5 0,74 (0,55; 1,01)

¹ Análisis de la SLP evaluada por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.

² Con o sin enfermedad residual macroscópica.

³ 5,8% de todas las pacientes aleatorizadas tenía estadio IIIB de la enfermedad. ⁴ Relativo al grupo control.

Cáncer de ovario recurrente

La seguridad y eficacia de Avastin en el tratamiento del cáncer de ovario epitelial recurrente, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario se evaluó en tres ensayos clínicos fase III (AVF4095g, MO22224 y GOG-0213) con diferentes poblaciones de pacientes y regímenes de quimioterapia.

- AVF4095g evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y gemcitabina, seguido de bevacizumab en monoterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino sensible, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario.
- GOG-0213 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab en monoterapia en pacientes con cáncer de ovario

epitelial recurrente platino sensible, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario.

- MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino resistente, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario.

AVF4095g: En este ensayo de fase III, randomizado, doble-ciego y controlado con placebo, se ha estudiado la seguridad y eficacia de Avastin en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino sensible, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no habían recibido previamente quimioterapia o tratamiento previo con bevacizumab. El estudio comparó el efecto de agregar Avastin a la quimioterapia de carboplatino y gemcitabina y continuar el tratamiento con Avastin en monoterapia hasta progresión, frente a la combinación de carboplatino y gemcitabina.

En el estudio sólo se incluyeron pacientes con carcinoma de ovario, peritoneal primario o de trompa de Falopio confirmado histológicamente que habían recaído después de > 6 meses del tratamiento con quimioterapia basada en platino, que no habían recibido quimioterapia durante la recaída ni tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Un total de 484 pacientes con enfermedad medible fueron aleatorizadas en proporciones 1:1 en los siguientes dos grupos:

- Carboplatino (ABC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y placebo en forma concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, seguidos de placebo solo (cada 3 semanas) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (ABC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y Avastin en forma concurrente (15 mg/kg día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos de Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal fue la SLP basada en la evaluación del investigador usando los criterios modificados RECIST 1.0. Otras variables adicionales fueron respuesta objetiva, duración de la respuesta, sobrevida global y seguridad. También se llevó a cabo una revisión independiente de la variable principal.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados de eficacia del ensayo AVF4095

Sobrevida libre de progresión

	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
<i>No censurado por NPT</i>				
Mediana SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Censurado por NPT</i>				
Mediana SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
% pacientes con respuesta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

Tabla 21. Resultados de eficacia del ensayo AVF4095 (continuación)

Sobrevida libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Sobrevida Global				

	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Mediana SG (meses)	32,9	33,6
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,952 [0,771; 1,176]	
Valor de p	0,6479	

Los análisis de la SLP por subgrupos dependiendo de la recaída desde el último tratamiento con platino se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22. Sobrevida libre de progresión clasificada por tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída

	Evaluación de los investigadores	
Tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
6-12 meses (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 meses (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213: En este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, abierto, se estudió la seguridad y eficacia de Avastin en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino sensible, carcinoma de trompa de Falopio y carcinoma peritoneal primario, que no recibieron quimioterapia previa durante la recaída. No se excluyeron pacientes que habían sido tratadas previamente con terapia antiangiogénica. El ensayo evaluó el efecto de la adición de Avastin a carboplatino + paclitaxel y la continuación de Avastin en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en comparación con carboplatino + paclitaxel solo.

Se aleatorizaron un total de 673 pacientes en proporciones iguales a los siguientes dos grupos de tratamiento:

- Grupo CP: Carboplatino (ABC 5) y paclitaxel (175 mg/m² IV) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos.
- Grupo CPB: Carboplatino (ABC 5) y paclitaxel (175 mg/m² IV) y Avastin concomitante (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mayoría de las pacientes, tanto en el grupo CP (80,4%) como en el grupo CPB (78,9%) eran caucásicas. La mediana de edad era de 60 años en el grupo CP y 59,0 años en el grupo CPB. La mayoría de las pacientes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) tenía < 65 años de edad. Al inicio, la mayoría de las pacientes tenía un GOG PS 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) o 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Al inicio, se notificó un GOG PS 2 en el 0,9% de pacientes en el grupo CP y un 1,2% de pacientes en el grupo CPB.

La variable primaria de eficacia fue la sobrevida global (SG). La principal variable secundaria de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Los resultados se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23. Resultados de eficacia^{1,2} del ensayo GOG-0213

Variable primaria		
Sobrevida global (SG)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediana de SG (meses)	37,3	42,6
Índice de riesgo (IC del 95%) (eCRF) ^a	0,823 (IC: 0,680; 0,996)	
Valor de p	0,0447	
Índice de riesgo (IC del 95%) (Formulario de inscripción) ^b	0,838 (IC: 0,693; 1,014)	
Valor de p	0,0683	
Variable secundaria		
Sobrevida libre de progresión (SLP)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediana de SLP (meses)	10,2	13,8

Índice de riesgo (IC del 95%)	0,613 (IC: 0,521; 0,721)	
Valor de p	< 0,0001	

¹ Análisis final.

² Se determinaron valoraciones de tumor y evaluaciones de la respuesta por parte de los investigadores utilizando el criterio GOG RESIST (guía revisada RECIST [versión 1.1] *Eur J. Cancer*, 2009; 45: 228 y 247).

^a Se estimó el índice de riesgo a partir de modelos de índices proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino antes de inscribirse en este ensayo por eCRF (formulario electrónico del informe del caso) y condición de la extirpación quirúrgica secundaria *Yes/No* (*Yes* = aleatorizado para someterse a citorreducción o aleatorizado para no someterse a citorreducción; *No* = no candidato o no aceptó la citorreducción).

^b Estratificado por la duración del tratamiento de intervalo libre antes de inscribirse en este ensayo por el formulario de registro, y la condición de la extirpación quirúrgica secundaria Si/No.

El ensayo cumplió su objetivo principal de mejorar la SG. El tratamiento con 15 mg/kg de Avastin cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de Avastin hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, resultó en una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la SG comparada con el tratamiento con carboplatino y paclitaxel solo, de acuerdo con los datos derivados de sCRF.

MO22224 (AURELIA): En este ensayo se evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente platino resistente, carcinoma de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario. Este ensayo clínico fue diseñado como fase III, abierto, aleatorizado y de dos grupos para la evaluación de bevacizumab más quimioterapia (QT + BV) en comparación con quimioterapia sola (QT).

En este ensayo clínico se incorporó un total de 361 pacientes a las cuales se les administró o bien quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada [DLP]) sola o en combinación con bevacizumab:

- Grupo QT (quimioterapia sola):
 - Paclitaxel 80 mg/m² en infusión intravenosa durante 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.
 - Topotecán 4 mg/m² en infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. Alternativamente, se puede administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos los días 1 – 5 cada 3 semanas.
 - DLP 40 mg/m² en infusión intravenosa de 1 mg/min sólo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el fármaco se puede administrar como infusión durante 1 hora.
- Grupo QT + BV (quimioterapia más bevacizumab):
 - La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se usa **en combinación** con topotecán 1,25 mg/m² los días 1 – 5 cada 3 semanas).

Las pacientes seleccionadas tenían cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario, que mejoraron dentro de los 6 meses de terapia previa con platino consistente en un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Las pacientes debían tener una expectativa de vida mayor o igual a 12 semanas y ninguna radioterapia previa sobre la pelvis o el abdomen. La mayoría de las pacientes era FIGO estadio IIIC o IV. La mayoría de las pacientes en ambos grupos tenía una puntuación de ECOG PS 0 (QT: 56,4% en comparación con QT + BV: 61,2%). El porcentaje de pacientes con una puntuación de ECOG PS 1 o ≥ 2 fue del 38,7% y de un 5,0% en el grupo QT, y de 29,8% y 9,0% en el grupo QT + BV. Se dispone de información sobre la raza del 29,3% de las pacientes y casi todas ellas eran caucásicas. La edad media de las pacientes era de 61,0 años (rango: 25 – 84). Un total de 16 pacientes (4,4%) era mayor de 75 años de edad. La tasa global de interrupción, debido a eventos adversos fue del 8,8% en el grupo QT y del 43,6% en el grupo QT + BV (principalmente debido a eventos adversos de grados 2-3) y el tiempo medio de interrupción en el grupo QT + BV fue de 5,2 meses comparado con los 2,4 meses del grupo QT. La tasa de interrupción debida a eventos adversos en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años de edad fue del 8,8% en el grupo QT y del 50,0% en el grupo QT + BV. El índice de riesgo (HR) para la SLP fue de 0,47 (IC del 95%: 0,35, 0,62) y de 0,45 (IC del 95%: 0,31, 0,67) para los subgrupos de menores de 65 años y mayores de 65 años, respectivamente.

La variable principal fue la SLP, con variables secundarias que incluyen tasa de respuesta objetiva y sobrevida global. Los resultados se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24. Resultados de eficacia del ensayo MO22224 (AURELIA)

Variable primaria		
Sobrevida libre de progresión*		
	QT (n = 182)	QT + BV (n = 179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Índice de riesgo [IC del 95%] Valor de p	0,379 [0,296; 0,485] < 0,0001	
Variables secundarias		
Tasa de respuesta objetiva**		
	QT (n = 144)	QT + BV (n = 142)
% de pacientes con respuesta objetiva Valor de p	18 (12,5%)	40 (28,2%) 0,0007
Sobrevida global (análisis final)***		

	QT (n = 182)	QT + BV (n = 179)
Mediana de supervivencia global (meses)	13,3	16,6
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,870 [0,678; 1,116]	
Valor de p	0,2711	

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados.

* El análisis primario se realizó con una fecha de corte del 14 de noviembre de 2011.

** Pacientes aleatorizados con enfermedad medible al inicio.

*** El análisis final de la supervivencia global se realizó cuando se observaron 266 muertes, que representan el 73,7% de las pacientes participantes.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Las pacientes recurrentes platino resistentes tratadas únicamente con quimioterapia (paclitaxel, topotecán o DLP) en comparación con las pacientes que recibieron bevacizumab en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas si se usaba en combinación con 1,25 mg/m² de topotecán los días 1–5 cada 3 semanas) en combinación con quimioterapia y que continuaron con bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP. Los análisis exploratorios de la SLP y de SG en la cohorte con quimioterapia mostraron mejoría en todas las cohortes (paclitaxel, topotecán y DLP) con la adición de bevacizumab. Los resultados se resumen en la Tabla 25.

Tabla 25. Análisis exploratorio de la SLP y la SG en la cohorte con quimioterapia

	QT	QT + BV
Paclitaxel	n = 115	
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	3,9	9,2
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,47 [0,31; 0,72]	
Mediana de supervivencia global (meses)	13,2	22,4
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecán	n = 120	
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	2,1	6,2
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,28 [0,18; 0,44]	
Mediana de supervivencia global (meses)	13,3	13,8
Índice de riesgos [IC del 95%]	1,07 [0,70; 1,63]	
DLP	n = 126	

Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	3,5	5,1
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,53 [0,36; 0,77]	
Mediana de supervivencia global (meses)	14,1	13,7
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,91 [0,61; 1,35]	

Cáncer de cuello uterino

GOG-0240: En este ensayo fase III, aleatorizado, de cuatro grupos, abierto y multicéntrico se ha evaluado la eficacia y seguridad de Avastin en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

Un total de 452 pacientes fueron aleatorizadas para recibir ya sea:

- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 1 (cada 3 semanas).
- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 1 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso el día 1 (cada 3 semanas).
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos los días 1 - 3 (cada 3 semanas).
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos los días 1 – 3 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas).

Las pacientes seleccionadas tenían carcinoma de células escamosas persistente, recurrente o metastásico, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma de cuello uterino, que no fuese susceptible de tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia, y que no hubieran recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

La media de edad era de 46,0 años (rango: 20–83) en el grupo de quimioterapia sola y de 48 años (rango: 22–85) en el grupo de quimioterapia más Avastin; y mayores de 65 años, un 9,3%

de las pacientes del grupo de quimioterapia sola y un 7,5% de las pacientes del grupo de quimioterapia más Avastin.

De las 452 pacientes aleatorizadas al inicio del estudio, la mayoría era caucásica (80,0% en el grupo de quimioterapia sola y 75,3% en el grupo de quimioterapia más Avastin), tenían carcinoma de células escamosas (67,1% en el grupo de quimioterapia sola y 69,6% en el grupo de quimioterapia más Avastin), enfermedad persistente/recurrente (83,6% en el grupo de quimioterapia sola y 82,8% en el grupo de quimioterapia más Avastin), 1–2 localizaciones metastásicas (72,0% en el grupo de quimioterapia sola y 76,2% en el grupo de quimioterapia más Avastin), implicación de los ganglios linfáticos (50,2% en el grupo de quimioterapia sola y 56,4%

en el grupo de quimioterapia más Avastin), y con un intervalo libre de platino ≥ 6 meses (72,5% en el grupo de quimioterapia sola y 64,4% en el grupo de quimioterapia más Avastin).

La variable principal de eficacia fue la sobrevida global. Las variables secundarias de eficacia incluían sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva. Los resultados del análisis primario y del análisis de seguimiento se presentan para el tratamiento con Avastin y para el tratamiento de ensayo en las Tablas 26 y 27, respectivamente.

Tabla 26. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0240 del tratamiento con Avastin

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + Avastin (n = 227)
Variable primaria		
Sobrevida global – Análisis primario⁶		
Mediana (meses) ¹	12,9	16,8
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,74 [0,58; 0,94] (valor-p ⁵ = 0,0132)	
Sobrevida global – Análisis de seguimiento⁷		
Mediana (meses) ¹	13,3	16,8
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,76 [0,62; 0,94] (valor-p ^{5,8} = 0,0126)	
Variabes secundarias		
Sobrevida libre de progresión – Análisis primario⁶		
Mediana SLP (meses) ¹	6,0	8,3
Índice de riesgo [IC del 95%]	0,66 [0,54; 0,81] (valor-p ⁵ < 0,0001)	
Mejor respuesta global – Análisis primario⁶		
Respuestas (Tasa de respuesta) ²	76 (33,8%)	103 (45,4%)
IC del 95% para tasas de respuesta ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Diferencia en tasas de respuesta	11,60%	
IC del 95% para la diferencia en tasas de respuesta ⁴	[2,4%; 20,8%]	
Valor-p (prueba de <i>Chi-cuadrado</i>)	0,0117	

¹ Estimaciones *Kaplan-Meier*.

² Pacientes y porcentaje de pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP, porcentaje calculado en pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio.

³ IC del 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de *Pearson-Clopper*.

⁴ IC del 95% aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de *Hauck-Anderson*.

⁵ *Log-rank test* (estratificado).

⁶ El análisis primario se realizó con fecha de corte el 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final.

⁷ El análisis de seguimiento se realizó con fecha de corte el 7 de marzo de 2014.

⁸ Se muestra el valor-p sólo con propósito descriptivo.

Tabla 27. Resultados de sobrevida global del ensayo GOG-0240 del tratamiento de ensayo

Comparación de tratamientos	Otro factor	Sobrevida global – Análisis primario ¹ Índice de riesgo (IC del 95%)	Sobrevida global – Análisis de seguimiento ² Índice de riesgo (IC del 95%)
Avastin versus No Avastin	Cisplatino + Paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 meses; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 meses; p = 0,0584)
	Topotecán + Paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 meses; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 meses; p = 0,1342)
Topotecán + Paclitaxel versus Cisplatino + Paclitaxel	Avastin	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 meses; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 meses; p = 0,3769)
	No Avastin	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 meses; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 meses; p = 0,6267)

¹ El análisis primario se realizó con fecha de corte el 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final.

² El análisis de seguimiento se realizó con fecha de corte el 7 de marzo de 2014, todos los valores-p se muestran sólo con propósito descriptivo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bevacizumab en los diferentes grupos de la población pediátrica, en carcinoma de mama, adenocarcinoma del colon y del recto, carcinoma de pulmón (carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas), carcinoma de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma de la médula renal y tumor rabdoide del riñón), carcinoma ovárico (excluyendo rhabdomiosarcoma y tumores de células germinales), carcinoma de trompa de Falopio (excluyendo rhabdomiosarcoma y tumores de células germinales), carcinoma peritoneal (excluyendo blastomas y sarcomas) y cérvix y carcinoma de cuerpo uterino.

Glioma de alto grado

En dos estudios previos con un total de 30 niños mayores de 3 años con glioma de alto grado recidivante o progresivo no se observó actividad antitumoral cuando fueron tratados con bevacizumab e irinotecán (CPT-11). No se dispone de información suficiente para determinar la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños con glioma de alto grado recién diagnosticado.

- En un estudio de un solo grupo (PBTC-022), 18 niños con glioma de alto grado no pontino recurrente o progresivo (incluyendo 8 con glioblastoma [grado 4 de la OMS], 9 con

astrocitoma anaplásico [grado 3] y 1 con oligodendroglioma anaplásico [grado 3]) fueron tratados con bevacizumab (10 mg/kg) dos semanas y luego con bevacizumab en combinación con CPT-11 (125-350 mg/m²), una vez cada dos semanas hasta la progresión. No se lograron respuestas radiológicas parciales o totales objetivas (criterios de Mac Donald). La toxicidad y las reacciones adversas fueron hipertensión arterial y fatiga, así como isquemia del sistema nervioso central con déficit neurológico agudo.

- En una serie retrospectiva realizada en una única Institución, 12 niños con glioma de alto grado recidivante o progresivo (3 con grado 4 de la OMS, 9 con grado 3) fueron tratados consecutivamente (de 2005 a 2008) con bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecán (125 mg/m²) cada 2 semanas. Se registraron 2 respuestas parciales y ninguna completa (criterios de Mac Donald).

BO25041: En este estudio de fase II, aleatorizado, un total de 121 pacientes con edades entre \geq 3 años y $<$ 18 años, con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado, recibieron radioterapia (RT) posoperatoria y temozolomida (T) adyuvante con y sin bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa.

El estudio no cumplió con la variable primaria de demostrar una mejora significativa de la sobrevida libre de enfermedad (evaluada por el Comité Central de Revisión Radiológica [CCRR]) cuando bevacizumab se añadió al grupo RT/T comparado con RT/T solo (índice de riesgo = 1,44; IC del 95%: 0,90-2,30). Estos resultados son consistentes con los de diversos análisis de sensibilidad y en subgrupos clínicamente relevantes. Los resultados para todas las variables secundarias (sobrevida libre de enfermedad evaluada por el investigador, tasa de respuesta objetivas y sobrevida global) son consistentes en no mostrar mejoría asociada a la adición de bevacizumab al grupo RT/T comparado con el grupo RT/T solo.

La adición de Avastin a RT/T no demostró beneficio clínico en el estudio BO25041 en 60 pacientes pediátricos evaluables con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado (*véase Posología y formas de administración* para información sobre el uso pediátrico).

Sarcoma de tejidos blandos

BO20924: Estudio aleatorizado, fase II, un total de 154 pacientes con edades entre \geq 6 meses y $<$ 18 años, con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-rabdomiosarcoma recién diagnosticado, recibieron el tratamiento estándar (inducción IVADO/IVA +/- terapia local seguido de vinorelbina y ciclofosfamida en mantenimiento) con o sin bevacizumab (2,5 mg/kg/semana) con una duración total de tratamiento de 18 meses aproximadamente.

En el momento del análisis primario final, la variable principal de sobrevida libre de enfermedad no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento conforme un revisor independiente, con índice de riesgo de 0,93 (IC del 95%: 0,61-1,41; valor de $p = 0,72$). La diferencia en la tasa de respuesta objetiva según un revisor independiente fue del 18% (IC del 95%: 0,6%, 35,3%) entre los dos grupos de tratamiento en los pocos pacientes que presentaron tumor evaluable al inicio y tuvieron una respuesta confirmada antes de recibir cualquier terapia local: 27/75 pacientes (36,0%, IC del 95%: 25,2%, 47,9%) en el grupo de quimioterapia y 34/63 pacientes (54,0%, IC del 95%: 40,9%, 66,6%) en el grupo de bevacizumab más quimioterapia. Los análisis de sobrevida global (SG) final no mostraron un

beneficio clínico significativo en la adición de bevacizumab a quimioterapia en esta población de pacientes.

La adición de Avastin al tratamiento estándar no demostró beneficio clínico en el ensayo clínico BO20924, en 71 pacientes pediátricos evaluables (desde los 6 meses hasta los menores de 18 años de edad) con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y no-rhabdomyosarcoma (véase *Posología y formas de administración* para información sobre el uso pediátrico).

La incidencia de reacciones adversas, incluyendo reacciones adversas y reacciones adversas graves de grado ≥ 3 , fue similar entre los dos grupos de tratamiento. No sucedieron reacciones adversas que condujeran a la muerte en ninguno de los grupos de tratamiento; todas las muertes fueron atribuidas a la progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab al tratamiento estándar multimodal fue tolerado en esta población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 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 en base a 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.

Distribución

El valor medio del volumen central (V_c) fue de 2,73 litros para mujeres y de 3,28 litros para hombres, los cuales están en el rango descripto 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.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, después de 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 pacientes 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 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 en pacientes adultos y pediátricos para determinar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de bevacizumab fue evaluada en 152 niños, adolescentes y adultos (de 7 meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) a través de 4 ensayos clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los datos farmacocinéticos resultantes muestran que el volumen de distribución y el clearance de bevacizumab, son comparables entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes, cuando son normalizados según el peso corporal, con una tendencia de exposición a la baja a medida que disminuye el peso corporal. No se asoció la edad con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo de farmacocinética poblacional pediátrico para 70 pacientes en el estudio BO20924 (de 1,4 a 17,6 años; de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en el estudio BO25041 (de 1 a 17 años; de 11,2 a 82,3 kg). En el estudio BO20924, la exposición a bevacizumab fue, generalmente, inferior a la de un paciente adulto estándar con la misma dosis. En el estudio BO25041, la exposición a bevacizumab fue similar comparada a la de un adulto estándar con la misma dosis. En ambos estudios, la exposición a bevacizumab tendió a bajar a medida que disminuía el peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que el riñón no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han efectuado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cynomolgus) se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, a 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 a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado 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 al peso de ovarios y útero, así como una disminución 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 aumento 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. Se proporciona más información sobre malformaciones fetales observadas en la experiencia poscomercialización en *Precauciones y advertencias*, *Fertilidad, embarazo y lactancia*, y en *Reacciones adversas*.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto los mencionados en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

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

Período de validez

Medicamento diluido

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 especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase “*Periodo de validez*”.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar el vial.

Avastin debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Debe usarse una aguja y jeringa estéril para preparar Avastin.

Se deberá extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (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 a 16,5 mg/ml. En la mayoría de las ocasiones la cantidad necesaria de Avastin puede ser diluida con una solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección hasta un volumen total de 100 ml.

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

Avastin es de uso único, debido a que el producto no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Avastin y el equipo de infusión o las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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° 52.437.

Fabricado por: F. Hoffmann-La Roche S. A. Basilea,
Suiza

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: octubre 2021.

*RI+EMA(1B0118+1B0125)+ANMAT(Nvos links Roche y ANMAT para RA+rca 1)+CDS:
36.0N/A+37.0N/A+38.0C.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 81 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.05 10:49:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.05 10:49:39 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Avastin® 100 mg y 400 mg
Concentrado para solución para infusión
Bevacizumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente*.

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Avastin y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Avastin
3. Cómo es el tratamiento con Avastin
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Avastin
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES AVASTIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de Avastin es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (un tipo de proteína que normalmente es producida por el sistema inmune para ayudar al organismo a defenderse de infecciones y cáncer). Bevacizumab se une en forma selectiva a una proteína que se llama factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, siglas en inglés), que se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. La proteína VEGF provoca que los vasos sanguíneos crezcan dentro del tumor, que lo suplen con nutrientes y oxígeno. Cuando bevacizumab se une al VEGF previene el crecimiento del tumor al bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos, los cuales aportan los nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor.

Avastin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- *Cáncer de colon o recto avanzado*: Se administrará en combinación con un tratamiento de quimioterapia que contenga un medicamento fluoropirimidínico.
- *Cáncer de mama metastásico*: Se administrará con un medicamento quimioterápico llamado paclitaxel o capecitabina.
- *Cáncer de pulmón no microcítico (de células no pequeñas) avanzado*: Se administrará combinado con un régimen de quimioterapia con platino.
- *Cáncer de pulmón no microcítico (de células no pequeñas) avanzado cuando las células cancerígenas tienen mutaciones específicas en una proteína llamada receptor de crecimiento epidérmico (EGFR)*: Se administrará en combinación con erlotinib.
- *Cáncer renal avanzado y/o metastásico*: Se administrará con otro tipo de medicamento llamado interferón.
- *Glioblastoma (Grado IV según la OMS)*: Se administrará como monoterapia después de un tratamiento anterior con temozolomida.
- *Cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario*: Se administrará en combinación con carboplatino y paclitaxel (tratamiento de primera línea).
- *Cáncer avanzado de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario en pacientes que padezcan recaída de su enfermedad sensible al platino (con el intervalo libre de quimioterapia con platino de por lo menos 6 meses)*: Se administrará en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel (tratamiento de la enfermedad recurrente platino sensible).
- *Cáncer avanzado de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario en pacientes que padezcan recaída de su enfermedad antes de los 6 meses desde la última vez que fueron tratadas con un régimen de quimioterapia con platino resistente*: Se administrará en combinación con paclitaxel, o topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada (tratamiento de la enfermedad recurrente platino resistente).
- *Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino*: Se administrará en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir terapia con platino.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR AVASTIN No debe recibir Avastin si

- Es alérgico (hipersensible) a bevacizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*véase Contenido del envase e información adicional*).
- Es alérgico (hipersensible) a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

- Está embarazada.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de recibir Avastin

- Es posible que Avastin pueda aumentar el riesgo de provocar perforaciones en la pared del intestino. Si tiene alguna enfermedad que cause inflamación en el abdomen (por ejemplo, diverticulitis, úlcera de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico.
- Avastin puede incrementar el riesgo de que se origine un conducto anormal entre dos órganos o vesículas. La posibilidad de desarrollar conexiones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si usted padece carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.
- Este medicamento puede elevar el riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas. Si va a ser operado, ha sido intervenido con cirugía mayor en los últimos 28 días o tiene una herida operatoria sin cicatrizar, no debe usar este medicamento.
- Avastin puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones graves de piel o de las capas profundas de la piel, especialmente si tuvo perforaciones en la pared del intestino o problemas de cicatrización.
- Avastin puede incrementar el riesgo de hipertensión arterial. Si tiene la tensión arterial alta no controlada adecuadamente con los medicamentos antihipertensivos, consulte con su médico; es importante asegurarse de que su tensión esté estable antes de comenzar el tratamiento con Avastin.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
- Este medicamento aumenta el riesgo de eliminar proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la tensión arterial alta.
- El riesgo de desarrollar trombos o coágulos dentro de sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo) puede aumentar si es mayor de 65 años, si tiene diabetes o si ha tenido en el pasado trombos o coágulos en sus arterias. Consulte con su médico, ya que los trombos o coágulos pueden provocar un ataque al corazón y apoplejía.
- Avastin también puede incrementar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en de las venas (un tipo de vaso sanguíneo).
- Este medicamento puede provocar hemorragias, especialmente relacionadas con el tumor. Consulte con su médico si tiene tendencia o antecedentes familiares de trastornos de la coagulación (hemorragias) o está tomando medicamentos que diluyen la sangre por cualquier razón.

- Es posible que Avastin provoque hemorragias en, o alrededor, de su cerebro. Consulte con su médico si tiene cáncer metastásico que afecte a su cerebro.
- Es posible que Avastin pueda aumentar el riesgo de hemorragia en sus pulmones, incluyendo tos o expectoración con sangre. Consulte con su médico si ha notado estos síntomas previamente.
- Avastin puede incrementar el riesgo de que el corazón se debilite. Es importante que informe a su médico si alguna vez ha sido tratado con antraciclinas (un tipo específico de quimioterapia utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como por ejemplo doxorubicina) o ha recibido radioterapia en el tórax, o si tiene una enfermedad cardíaca.
- Este medicamento puede provocar infecciones y disminuir el número de glóbulos blancos denominados neutrófilos (un tipo de células sanguíneas importantes para su protección contra las bacterias).
- Es posible que Avastin pueda causar hipersensibilidad y/o reacciones después de la infusión (relacionadas con la inyección del medicamento). Consulte con su médico, si ha experimentado previamente problemas después de inyecciones, como mareo/sensación de desvanecimiento, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea.
- Una reacción adversa neurológica rara llamada Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) ha sido asociada con el tratamiento con Avastin. Consulte con su médico, si tiene dolor de cabeza, alteraciones en la visión, estado de confusión o crisis de movimientos involuntarios (convulsiones) con o sin tensión arterial alta.

Por favor, consulte con su médico, incluso si cualquiera de las situaciones anteriormente mencionadas le afectan o le han ocurrido en el pasado.

Antes de comenzar o durante el tratamiento con Avastin si

- Tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente, informe inmediatamente a su médico y a su dentista.
- Necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o a una cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Avastin, en particular cuando también esté recibiendo o haya recibido una inyección de bifosfonatos en su sangre.

Antes de comenzar el tratamiento con Avastin es aconsejable hacerse un examen dental.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Avastin en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

Se han notificado casos de muerte del tejido óseo (osteonecrosis) en huesos distintos de la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con Avastin.

Otros medicamentos y Avastin

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos.

La combinación de Avastin con otro fármaco llamado mabeato de sunitinib (prescrito para cáncer renal y gastrointestinal) puede provocar graves reacciones adversas. Consulte con su médico para asegurarse de que no se establezca esta asociación.

Consulte con su médico si está recibiendo tratamiento basado en platino o taxanos para cáncer metastásico de mama o pulmón. Estas terapias en combinación con Avastin pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas graves.

Informe a su médico si ha recibido recientemente o está recibiendo radioterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No debe recibir Avastin si está embarazada. Avastin puede dañar al feto, al impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos. Su médico le debe advertir que utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento con Avastin y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de Avastin.

Informe de inmediato a su médico si ya está embarazada, si queda embarazada durante el tratamiento con Avastin o si planea estarlo en un futuro próximo.

No amamante durante el tratamiento con Avastin y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de Avastin, ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

Avastin puede afectar la fertilidad femenina. Para mayor información, consulte con su médico antes de recibir cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se ha observado que Avastin pueda disminuir su capacidad para conducir o manejar herramientas o máquinas. Sin embargo, se han comunicado somnolencia y desmayos con el uso de Avastin. Si usted experimenta síntomas que afectan su visión o concentración, o su capacidad de reacción, no conduzca ni utilice máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Información importante sobre alguno de los componentes de Avastin

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente "exento de sodio".

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON AVASTIN Dosis y frecuencia de administración

La dosis necesaria de Avastin depende de su peso y del tipo de cáncer a ser tratado. Las dosis recomendadas son de: 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico le recetará la dosis de Avastin más adecuada para su caso, y será tratado con Avastin una vez cada 2 o 3 semanas. El número de infusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento y debe continuarlo hasta que Avastin deje de ser útil para frenar el crecimiento del tumor. Su médico le comentará estos aspectos.

Forma y vía de administración

No agitar el vial. Avastin es un concentrado para solución para infusión. Dependiendo de la dosis que le hayan recetado, una fracción o todo el contenido del vial de Avastin se diluirá con solución de cloruro sódico antes de su administración. Un profesional de la salud le administrará esta solución diluida de Avastin como infusión intravenosa (por goteo en sus venas). La primera infusión se administrará durante de 90 minutos. Si tolera bien esta infusión, la segunda se podrá administrar durante 60 minutos. Las infusiones posteriores se podrán administrar durante 30 minutos.

La administración de Avastin debe interrumpirse temporalmente si

- Desarrolla hipertensión arterial grave que requiera tratamiento con antihipertensivos.
- Tiene problemas de cicatrización de heridas después de la cirugía.
- Lo han operado.

La administración de Avastin debe suspenderse de forma permanente si tiene

- Hipertensión arterial grave que no pueda ser controlada con medicamentos antihipertensivos; o en caso de que se produzca una subida repentina y grave de la tensión arterial.
- Eliminación de proteínas en la orina acompañada de hinchazón del cuerpo.
- Perforación en la pared del intestino.
- Comunicación anormal de tipo tubular o fistuloso entre la tráquea y el esófago (conducto que va al estómago), entre órganos internos y la piel, entre la vagina y cualquier parte del intestino, o entre otros tejidos que normalmente no están conectados (fístula), y que su médico considera grave.
- Infecciones graves de piel o profundas de la piel.
- Trombosis (coágulo de sangre) dentro de las arterias.

- Embolia en los vasos sanguíneos pulmonares.
- Cualquier hemorragia grave.

Si recibe más Avastin del que debiera

Puede tener migraña grave. Si esto ocurriera, debe advertir inmediatamente a su médico.

Si omite un tratamiento con Avastin

Si olvida u omite una cita para el tratamiento con Avastin, debe informarle a su médico y él decidirá cuándo se le debe administrar la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Avastin

La interrupción del tratamiento con Avastin puede suprimir su efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con Avastin a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este fármaco puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las padecen.

Si experimenta reacciones adversas, consulte con su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no se mencionan en esta *Información para el paciente*.

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación se han observado cuando se administra Avastin con quimioterapia. Esto no significa necesariamente que estas reacciones adversas sean estrictamente causadas por Avastin.

Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica consulte con su médico. Los signos pueden incluir: dificultad al respirar o dolor en el pecho. También podría experimentar enrojecimiento o rubor de la piel o erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo y náuseas o sensación de malestar (vómitos).

Debe buscar ayuda médica inmediatamente si sufre cualquiera de las reacciones adversas que se mencionan a continuación.

Las reacciones adversas graves, que pueden ser muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Tensión arterial elevada.
- Sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies.
- Disminución del número de células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos que contribuyen a luchar contra las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas que ayudan a la coagulación de la sangre.
- Sensación de debilidad y falta de energía.
- Cansancio.
- Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Las reacciones adversas graves, que pueden ser frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Perforación del intestino.
- Sangrado, incluyendo hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (de células no pequeñas).
- Bloqueo de las arterias por trombosis o embolia.
- Bloqueo de las venas por trombosis o embolia.
- Bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por embolia.
- Bloqueo de las venas de las piernas por trombosis.
- Paro cardíaco.
- Problemas con la cicatrización de heridas después de la cirugía.
- Enrojecimiento, descamación, sensibilidad, dolor o formación de ampollas en los dedos de los pies.
- Disminución del número de glóbulos rojos.
- Falta de energía.
- Trastornos estomacales e intestinales.
- Dolor muscular y articular, debilidad muscular.
- Sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro.
- Inflamación de la mucosa de la boca y los intestinos, los pulmones y vías respiratorias, y del aparato reproductor y tracto urinario.
- Llagas en la boca y en el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar.
- Dolor, incluyendo dolor de cabeza, de espalda, en la pelvis y en la región anal.
- Focos localizados de pus.
- Infección, y en particular infección sanguínea o urinaria.
- Disminución del riego sanguíneo al cerebro o apoplejía.
- Somnolencia.
- Sangrado por la nariz.
- Aumento del ritmo cardíaco (aumento del pulso, taquicardia).
- Obstrucción intestinal.
- Prueba de orina anormal (aumento de proteínas en la orina).
- Dificultad al respirar o disminución de los niveles de oxígeno en sangre.
- Infecciones de la piel o de las capas más profundas bajo la piel.
- Fístula: comunicación anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluyendo conexiones entre la vagina y los intestinos en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

Las reacciones adversas graves, de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si usted tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización de heridas.
- Reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento facial, erupción cutánea, disminución o elevación de la tensión arterial, bajo nivel de oxígeno en la sangre, dolor de pecho o náuseas/vómitos).
- Efecto negativo en la capacidad de la mujer para quedar embarazada (*véanse los párrafos referidos sobre este tema*).
- Enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (Síndrome de encefalopatía posterior reversible o SEPR).
- Síntomas que sugieren alteraciones en la función normal cerebral (dolores de cabeza, cambios en la visión, confusión o convulsiones), e hipertensión.
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón.
- Tensión anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón se esfuerce más de lo normal.
- Perforación en la pared del cartílago que separa las fosas nasales.
- Perforación en el estómago o intestinos.
- Úlcera o perforación en el recubrimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces de color oscuro, o sangre en las heces o el vómito).
- Sangrado de la parte inferior del intestino grueso.
- Lesiones en las encías, con exposición del hueso de la mandíbula que no se cura, y que pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (*véase información más detallada a continuación*).
- Perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre y náuseas/vómitos).

Debe buscar ayuda médica inmediatamente si sufre cualquiera de las reacciones adversas que se mencionan a continuación.

Las reacciones adversas que no fueron graves y pueden ser muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Estreñimiento.
- Pérdida del apetito.
- Fiebre.
- Problemas oculares (incluido aumento en la producción de lágrimas).
- Trastornos del habla.
- Cambios en el sentido del gusto.
- Secreción nasal.
- Piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambio del color de la piel.
- Pérdida de peso.
- Sangrado de nariz.

Las reacciones adversas que no fueron graves y pueden ser frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Cambios en la voz, ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años de edad tienen un mayor riesgo de experimentar las siguientes reacciones adversas:

- Embolia en las arterias que puede provocar apoplejía o un ataque cardíaco.
- Reducción del número de glóbulos blancos y plaquetas, que ayudan a la coagulación de la sangre.
- Diarrea.
- Malestar.
- Dolor de cabeza.
- Fatiga.
- Hipertensión arterial.

Avastin también puede causar alteraciones en las pruebas de laboratorio que le solicite su médico. Estos cambios pueden incluir una reducción del número de glóbulos blancos sanguíneos, en particular neutrófilos (un tipo de células blancas que facilitan la protección contra las infecciones), presencia de proteínas en la orina, disminución del potasio, sodio o fósforo en sangre, aumento del azúcar en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en sangre, disminución de la hemoglobina (que se encuentra en los glóbulos rojos y transporta el oxígeno), que puede ser grave.

Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su médico y a su dentista si sufre cualquiera de ellos.

Las mujeres premenopáusicas (que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus períodos se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar problemas de fertilidad. Si está planeando quedar embarazada, debe consultarlo con su médico antes de comenzar su tratamiento.

Avastin ha sido desarrollado y elaborado para tratar el cáncer mediante inyección en el torrente sanguíneo. No se ha desarrollado ni elaborado para su inyección en el ojo. Por lo tanto, no está aprobado para ser usado de esta manera. Cuando Avastin se inyecta directamente en el ojo (uso no autorizado), pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas:

- Infección o inflamación del globo ocular.
- Enrojecimiento del ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (puntos flotantes), dolor ocular.
- Visión de destellos de luz con puntos flotantes, con progresión a una pérdida de parte de la visión.
- Aumento de la presión ocular.
- Sangrado del ojo.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Avastin® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o
llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE AVASTIN

- Mantenga el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Avastin después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- No congelar. No agitar.
- La solución para infusión debe administrarse inmediatamente después de su dilución. 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.
- No utilice Avastin si observa partículas extrañas o una decoloración antes de la administración.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL Qué contiene Avastin

- El principio activo es bevacizumab. Cada vial de 4 ml contiene 100 mg (25 mg/ml) y cada vial de 16 ml contiene 400 mg (25 mg/ml) de bevacizumab, respectivamente.
- Los demás componentes son: trehalosa dihidrato, fosfato disódico, fosfato monosódico monohidratado, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Apariencia de Avastin y contenido del envase

- Avastin es un concentrado para solución para infusión. El concentrado es un líquido transparente de incoloro a marrón pálido contenido en un vial de cristal con un tapón de goma.
- Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de solución o 400 mg de bevacizumab en 16 ml de solución. Cada envase de Avastin contiene un vial.

Fecha de última revisión: octubre 2021.

*RI+EMA(IB0118+IB0125)+ANMAT(Nvos links Roche y ANMAT para RA+ rcp 1)+CDS:
36.0N/A+37.0N/A+38.0C.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.05 10:50:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.05 10:50:34 -03:00