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

DISPOSICIÓN Nº 1893

BUENOS AIRES, 30 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003222-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVASTIN / BEVACIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, 100 mg/4 ml; 400 mg/16 ml, aprobada por Certificado Nº 52.437.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 375 a 376 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVASTIN / BEVACIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, 100 mg/4 ml; 400 mg/16 ml, aprobada por Certificado Nº 52.437 y Disposición Nº 5027/05, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 65 a 244.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5027/05 los prospectos autorizados por las fojas 185 a 244, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 1893

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.437 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003222-12-2

DISPOSICIÓN Nº

nc

1893

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1893 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.437 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5027/05.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8485/11.-	Prospectos de fs. 65 a 244, corresponde desglosar de fs. 185 a 244, para las indicaciones: Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm); Cáncer de mama metastásico (CMm); Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM); Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm); Glioblastoma

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

		(Grado IV según la OMS); Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.437 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 30 MAR 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003222-12-2

DISPOSICIÓN Nº 1893

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT Nº 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.

Indicaciones

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

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

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.836.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 186 MESA DE ENTRADAS

Avastin está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas 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)

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

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

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

Glioblastoma (Grado IV según la OMS)

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Avastin está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer avanzado (estadios FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01X C07
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 8 9 3 A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

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 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Efectos farmacodinámicos

La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (*nude*) xenotransplantados (modelos experimentales 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 un esquema quimioterápico de primera línea basado en fluoropirimidinas. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

- **AVF2107g:** Un esquema semanal de irinotecan/5-fluorouracilo en bolo/ácido folínico (IFL) durante un total de 4 semanas conformando ciclos de 6 semanas (régimen de *Saltz*).

- **AVF0780g:** En combinación con 5-flourouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) en bolo durante un total de 6 semanas conformando ciclos de 8 semanas (régimen de *Roswell Park*).

- **AVF2192g:** En combinación con 5-FU/FA en bolo durante un total de 6 semanas conformando un ciclo de 8 semanas (régimen de *Roswell Park*) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecan.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

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

AVF2107g: En este ensayo clínico Fase III, aleatorizados, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Brazo 1), o IFL + Avastin (5 mg/kg, cada 2 semanas, Brazo 2), (Tabla 1). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU/FA en bolo + Avastin (Brazo 3).

De acuerdo con lo especificado previamente, la incorporación de pacientes al estudio en el Brazo 3 se interrumpió una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL. Todos los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala de estado de desempeño ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group),* el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía una ECOG 1 y el 0,4% una ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia.

La variable principal de eficacia del ensayo fue 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 (Tabla 1). El beneficio clínico, medido como sobrevida global, se observó en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, estado de desempeño, 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 1.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 5.000.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g.

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

[a] 5 mg/kg cada 2 semanas.
[b] Relativo al brazo control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 3 (5-FU/FA + Avastin), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este brazo, 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 de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 105 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta la progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuestas objetivas, prolongó significativamente la sobrevida libre de progresión y mostró una tendencia a una sobrevida más prolongada si se compara con 5-FU/FA solo.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.333.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

AVF0780g: Ensayo clínico de Fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, para la evaluación de Avastin en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimoterapia y el 14% radioterapia previas. 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 respuestas objetivas y la sobrevida libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FU/FA produjo un aumento en la tasa de respuestas objetivas, la prolongación de la sobrevida libre de progresión y una tendencia a sobrevida global más prolongada en comparación con 5-FU/FA solo (Tabla 2). Estos datos de eficacia concuerdan con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

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

Tabla 2. 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 (meses) Intervalo de confianza del 95%	13,6 -	17,7 -	15,2 -	12,9 10,35-16,95	16,6 13,63-19,32
Indice de riesgo[c]	-	0,52	1,01	-	0,79
Valor de p	-	0,073	0,978	-	0,16
Sobrevida libre de progresión					
Mediana (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Indice de riesgo	-	0,44	0,69	-	0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217	-	0,0002

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. 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 respuestas					
Global (%) Intervalo de confianza del 95%	16,7 7,0-33,5	40,0 24,4-57,8	24,2 11,7-42,6	15,2 9,2-23,9	26 18,1-35,6
Valor de p	-	0,029	0,43	-	0,055
Número de pacientes	36	35	33	105	104
Duración de la respuesta					
Mediana (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentilo 25-75 (meses)	5,5-NR	6,1-NR	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 brazo control.
NR = No alcanzado.

N016966: Ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado en ciclos cada 3 semanas, o Avastin en una dosis de 5 mg/kg en combinación con 5-FU/LV en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluororuracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrados en ciclos cada 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (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 brazos (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 brazos de la Parte II del ensayo clínico.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.358.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADAS

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

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4 **o** **FOLFOX-4 + Avastin**	Oxaliplatino Leucovorina 5-fluorouracilo	85 mg/m^2 IV 2 h 200 mg/m^2 IV 2 h 400 mg/m^2 IV en bolo 600 mg/m^2 IV 22 h	Oxaliplatino el Día 1 Leucovorina los Días 1 y 2 5-fluorouracilo IV en bolo y perfusión, 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 Capecitabina	130 mg/m^2 IV 2 h 1.000 mg/m^2 oral 2 veces por día	Oxaliplatino el Día 1 Capecitabina oral 2 veces por día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg IV 30-90 min.	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina			

La variable principal de eficacia 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 FOLFOX-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales:

- En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

- En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avastin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de sobrevida libre de progresión (Tabla 4)

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 (Tabla 4), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N.: 13.136.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 1919 MESA DE ENTRADAS

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

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de P
Variable principal			
Mediana de SLP (meses)**	8,0	9,4	0,0023
Indice de riesgo (IC del 97,5%)[a]	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias			
Mediana de SLP (durante el tratamiento, meses)**	7,9	10,4	< 0,0001
Indice 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
Indice 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 brazo 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 sobrevida global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab HR = 0,94, IC del 97,5% = [0,75; 1,16], valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 19,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68;1,04]; valor de p = 0,0698.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

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 5-FU/LV en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en ciclos cada 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en Tabla 3 para el ensayo N016966.

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 como monoterapia). La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la sobrevida global estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la sobrevida libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo E3200.

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

[a] 10 mg/kg cada 2 semanas.
[b] Referente al brazo control.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 195 MESA DE ENTRADAS

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

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

Cáncer de colon adyuvante (CCa)

BO17920: El ensayo BO17920, de Fase III, aleatorizado, abierto, de 3 brazos, en el que se 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 en un esquema de 3 semanas en combinación 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 de control. No se logró el objetivo principal de prolongar la sobrevida 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 riesgos para la sobrevida libre de enfermedad fue 1,17 (IC 95%: 0,98 – 1,39) para el grupo FOLFOX4 + Avastin y 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 sobrevida libre de progresión. En ambos ensayos se observó una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión.

A continuación se resumen los resultados de la sobrevida libre de progresión para los agentes quimioterápicos de forma individual incluidos en la indicación:

- Ensayo E2100 (paclitaxel):

  - Mediana de sobrevida libre de progesión 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 sobrevida libre de progresión aumenta 2,9 meses, índice de riesgo 0,69 (valor de p = 0,0002, IC del 95%: 0,56 ; 0,84).

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 1910 MESA DE ENTRADAS

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

ECOG E2100: El ensayo E2100, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica o localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m^2 IV durante una hora una vez por semana, tres semanas consecutivas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en perfusión 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 permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada por lo menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo.

De las 722 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número fueron pacientes con estado HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), que habían sido tratadas previamente con trastuzumab o bien haber sido considerados no aptas para este tratamiento. Además, el 65% de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante, incluyendo un 19% con taxanos y un 49% con antraciclinas. Las características de las pacientes fueron similares entre los brazos del estudio. Se excluyeron aquellas pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo las tratadas previamente o con lesiones cerebrales resecadas.

En el ensayo E2100, las 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 como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la sobrevida libre de progresión (SLP), evaluada por los investigadores del ensayo. También se realizó una revisión independiente de la variable principal.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.456.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6. 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
Indice 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 mensurable)				
	Evaluación de los investigadores		**Evaluación del Comité de Revisión Independiente**	
	Paclitaxel (n = 273)	**Paclitaxel/Avastin (n= 252)**	**Paclitaxel (n = 243)**	**Paclitaxel/Avastin (n = 229)**
Tasa de respuestas 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
Indice de riesgo (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la sobrevida libre de progresión, 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: El ensayo AVF3694g 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 (doxorrubicina/ ciclofosfamida, epirrubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/doxorrubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida). Avastin o placebo fueron administrados en 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 abiertamente.

Se realizaron análisis estadísticos de 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 7 se presentan los resultados de los análisis definidos en el protocolo final para la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuestas 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 habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron Avastin en la fase abierta fue del 62,1% en el brazo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el brazo de capecitabina + Avastin.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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
Indice de riesgo frente brazo 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 respuestas (pacientes con enfermedad mensurable)[b]				
	Cap + PI (n = 161)		**Cap + Avastin (n = 325)**	
Tasa de respuestas objetiva (%)	23,6		35,4	
Valor de p	0,0097			

Sobrevida global[b]		
	Cap + PI (n = 161)	**Cap + Avastin (n = 325)**
Indice de riesgo (IC del 95%)	0,88 (0,69; 1,13)	
Valor de p (exploratorio)	0,33	

a . 1.000 mg/m^2 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.

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

ANDREA R. MARGARITOF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 200 MESA DE ENTRADAS

Se realizó un análisis no estratificado de la sobrevida libre de progresión (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 la sobrevida libre de progresión.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

En los ensayos E4599 y BO17704 se investigaron la seguridad y la eficacia de Avastin asociado con quimioterapia basada en platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la sobrevida global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada tres semanas. El ensayo B017704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada 3 semanas de bevacizumab aumentan la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuestas.

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

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m^2 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 perfusión 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 brazo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin como monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron un total de 878 pacientes entre los dos brazos.

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 ó más administraciones de Avastin.

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8. Resultados de eficacia del ensayo E4599.

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

En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la sobrevida global fue más pronunciado en el subgrupo de pacientes que 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 o supraclaviculares con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la 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 de 80 mg/m^2 IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1.250 mg/m^2 IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) con placebo o CG con Avastin en una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin como monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18 139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 202 MESA DE ENTRADAS

Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277/296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab como monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuaron recibiendo diferentes terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la sobrevida global.

Los resultados de eficacia se presentan en Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de eficacia del ensayo BO17704.

	Cisplatino/gemcitabina + placebo	**Cisplatino/gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas**	**Cisplatino/gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas**
Número de pacientes	347	345	351
Sobrevida libre de progresión			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Indice de riesgo		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)
Indice de riesgo		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.759

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 203 MESA DE ENTRADAS

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

BO17705: Se realizó un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con interferon (IFN) alfa-2a (Roferon®) frente a IFN alfa-2a como monoterapia en el tratamiento de primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 pacientes tratados) con carcinoma de células renales metastásico tenían un estado de desempeño de Karnofsky (KPS) ≥ 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes habían sido 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 brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronósticos.

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 sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 2 meses en la sobrevida global (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% Avastin/IFN) recibieron 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 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo BO17705.

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bev[b] + IFN[a]**
Número de pacientes	322	327
Sobrevida libre de progresión		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Indice de riesgo [IC del 95%]	0,63 [0,52; 0,75] (valor de p < 0,0001)	

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo BO17705. (Continuación).

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bev[b] + IFN[a]**
Número de pacientes	322	327
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
n	289	306
Tasa de respuestas	12,8%	31,4%
	(valor de p < 0,0001)	
Sobrevida global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Indice de riesgo [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 multivariado de Cox exploratorio retrospectivo se observó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la sobrevida independiente del tratamiento: género, recuento de glóbulos blancos, recuento de 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, puntuación 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 brazo Avastin + IFN alfa-2a en comparación con los del brazo IFN alfa-2a.

En 97 pacientes en el brazo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el brazo Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de sobrevida 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 brazo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 o 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de sobrevida 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 208 MESA DE ENTRADAS

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 brazo de Avastin + placebo y el brazo de Avastin + erlotinib (mediana de sobrevida libre de progesión 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva.

La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejoría en la sobrevida 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 la 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 a 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: Un estudio multicéntrico, abierto, randomizado y no comparativo (AVF3708g) evaluó la eficacia y el perfil de seguridad de Avastin en el tratamiento de pacientes con glioblastoma.

Pacientes que hubieran 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 + irinotecan (125 mg/m^2 por vía IV o para pacientes tratados simultáneamente con antiepilépticos inductores enzimáticos 340 mg/m^2 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 respuestas objetivas (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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA DE ENTRADAS

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

Tabla 11. Resultados de eficacia del estudio AVF3708g.

	Avastin	**Avastin + irinotecan**
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 respuestas objetivas[1] (TRO) (intervalo de confianza 97,5%)	28,2% (18,5%; 40,3%)	37,8% (26,5%; 50,8%)
Criterios de valoración secundarios		
Sobrevida libre de progresión (meses) Mediana (intervalo de confianza 95%)	4,2 (2,9; 5,8)	5,6 (4,4; 6,2)
Duración de la respuesta objetiva (meses) Mediana (intervalo de confianza 95%)	5,6 (3,0; 5,8)	4,3 (4,2; *)
Sobrevida global (meses) Mediana (intervalo de confianza 95%)	9,3 (8,2; *)	8,8 (7,8; *)

[1] La TRO fue determinada con la ayuda de los criterios de MacDonald modificados.
* El límite superior del intervalo de confianza no pudo ser establecido.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1893
A.N.M.A.T. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

Las tasas de respuestas objetivas y sobrevida libre de progresión (SLP) a los 6 meses en ambos brazos de tratamiento fueron significativamente mejores que las de los controles históricos. La sobrevida global mediana fue más prolongada en el grupo Avastin que en el de la asociación Avastin + irinotecan 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 de los pacientes experimentaron una respuesta objetiva o prolongada en la sobrevida libre de progresión (en la semana 24) y pudieron mantener o mejorar sus funciones neurocognitivas mientras continuaban con el tratamiento del estudio comparados con su condición al inicio del mismo. La mayoría de los pacientes que continuaban en el estudio, y a las 24 semanas estaban libres de progresión, demostraron estabilidad en el estado de desempeño de Karnofsky.

Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio, o Peritoneal Primario

Se ha estudiado la seguridad y la 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: El ensayo GOG-0218 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres brazos, que evaluó el efecto de la adición de Avastin a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer avanzado (estadios FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

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

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1873 pacientes en los siguientes tres brazos:

- *Brazo 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 sólo, 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 de placebo sólo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.396.779

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 308 MESA DE ENTRADAS

- *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 los pacientes incluidos en el estudio fueron caucásicos (87% en los tres brazos); la mediana de la edad fue de 60 años en los brazos CPP y CPB15 y de 59 años en el brazo CPB15+; y el 29% de los pacientes en los brazos CPP o CPB15 y el 26% de los pacientes en el brazo CPB15+ tenían más de 65 años. En general, aproximadamente el 50% de los pacientes tenían al comienzo una puntuación de GOG PS 0, el 43% tenían una puntuación de GOG PS de 1, y el 7% una puntuación de GOG PS de 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (82% en los brazos CPP y CPB15, 85% en el brazo CPB15+), seguido de cáncer peritoneal primario (16% en el brazo CPP, 15% en el brazo CPB15, 13% en el brazo CPB15+) y cáncer de trompa de Falopio (1% en el brazo CPP, 3% en el brazo CPB15, 2% en el brazo CPB15+). La mayoría de los pacientes tenían una histología de adenocarcinoma seroso (85% en los brazos CPP y CPB15, 86% en el brazo CPB15+). En general, aproximadamente el 34% de los pacientes tenían 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% de los pacientes un estadio IV.

La variable principal fue la sobrevida libre de progresión 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 sobrevida libre de progresión determinada por las exploraciones radiológicas.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la sobrevida libre de progresión. Los 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 clínicamente y estadísticamente significativa de la sobrevida libre de progresión en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y plaquitaxel) en el tratamiento de primera línea.

En los 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 12.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 309 MESA DE ENTRADAS

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218.

Sobrevida libre de progresión[1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana SLP (meses) Razón de riesgos (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 objetiva [5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pts con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
Valor de p		0,2341	0,2041
Sobrevida global[6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana SG (meses)	39,4	37,9	43,4
Razón de riesgos (IC del 95%) [2]		1,14 (0,95; 1,37)	0,90 (0,74; 1,08)
Valor de p [3]		0,0809	0,1253

[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 brazo control; razón de riesgos 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 de sobrevida global realizado cuando aproximadamente el 36% de los pacientes habían fallecido.

RA
CZ

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 240 MESA DE ENTRADAS

Se llevaron a cabo análisis preespecificados de sobrevida libre de progresión, 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 sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador según se específica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 o NPT) muestra una razón de riesgos estratificada 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 sobrevida libre de progresión de 10,4 meses en el brazo CPP y de 14,1 meses en el brazo CPB15+.

- El análisis principal de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (censurando la progresión por CA-125 y NPT) muestra una razón de riesgos estratificada 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 sobrevida libre de progresión de 12,0 meses en el brazo CPP y de 18,2 meses en el brazo CPB15+.

- El análisis de la sobrevida libre de progresión determinada por el comité de revisión independiente (censurando para NPT) muestra una razón de riesgos estratificada 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 sobrevida libre de progresión de 13,1 meses en el brazo CPP y de 19,1 meses en el brazo CPB15+.

El análisis por subgrupos de la sobrevida libre de progresión según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 13. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la sobrevida libre de progresión que se muestran en la Tabla 12.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 211 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Resultados de sobrevida libre de progresión[1] del ensayo GOG-0218 por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción.

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

[1] Análisis de la sobrevida libre de progresión 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 macroscopica.
[3] 3,7% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.
[4] Relativo al brazo control.

BO17707 (ICON7): El ensayo BO17707 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos brazos que 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=1386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 212 MESA DE ENTRADAS

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

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

- *Brazo CP:* Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración.

- *Brazo CPB 7,5+:* Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m^2) 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 los pacientes incluidos en el estudio fueron caucásicos (96%), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos brazos de tratamiento, el 25% de los pacientes tenía 65 años o más en cada brazo de tratamiento, y aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una puntuación de ECOG PS 1; el 7% de los pacientes en cada brazo de tratamiento tenían una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de los pacientes tenían 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 los pacientes tenían estadio FIGO III (68% en ambos brazos) 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 los pacientes en cada brazo de tratamiento (74% y 71%) tenían tumores primarios poco diferenciados (Grado 3) al inicio del estudio. La incidencia de cada subtipo histológico de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los brazos de tratamiento; el 69% de los pacientes en cada brazo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso.

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

El ensayo alcanzó su varible principal de mejoría en la sobrevida libre de progresión. Los 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 sobrevida libre de progresión, en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) de primera línea.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 14.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.334.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 213 MESA DE ENTRADAS

Tabla 14. Resultados de eficacia del ensayo BO17707 (ICON7).

	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana SLP (meses)[2]	16,9	19,3
Razón de riesgos [IC del 95%] [2]	0,86 [0,75; 0,98] (valor de p = 0,0185)	
Tasa de respuesta objetiva[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Tasa de respuesta	54,9%	64,7%
	(valor de p = 0,0188)	
Sobrevida global[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	No alcanzada	No alcanzada
Razón de riesgos [IC del 95%] [2]		0,85 [0,70; 1,04] (valor de p = 0,1167)

[1] En pacientes con enfermedad medible al inicio.
[2] Análisis de la sobrevida libre de progresión evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.
[3] Análisis exploratorio de la sobrevida global realizado cuando aproximadamente el 25% de los pacientes habían fallecido.

El análisis principal de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador en la fecha de corte de datos el 28 de febrero de 2010, muestra una razón de riesgos no estratificada de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91, valor de p de log-rank unilateral 0,0010), con una mediana de sobrevida libre de progresión de 16,0 meses en el brazo CP y de 18,3 meses en el brazo CPB7,5+.

El análisis por subgrupos de la sobrevida libre de progresión según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 15. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la sobrevida libre de progresión que se muestran en la Tabla 14.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.3[illegible].789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1893
A.N.M.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

Tabla 15. Resultados de sobrevida libre de progresión[1] del ensayo BO17707 (ICON7) por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción.

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

[1] Análisis de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.
[2] Con o sin enfermedad residual macroscopica.
[3] 5,8% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.
[4] Relativo al brazo control.

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 rabdomiosarcoma y tumores de células germinales), carcinoma de trompa de Falopio (excluyendo rabdomiosarcoma y tumores de células germinales) y carcinoma peritoneal (excluyendo blastomas y sarcomas).

LUIS A. ORESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.136.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 245 MESA DE ENTRADAS

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.

Como se observó con otros anticuerpos, los datos farmacocinéticos de bevacizumab son descriptos por un modelo de dos compartimientos. En términos generales, en todos los ensayos clínicos, la disposición de bevacizumab estaba caracterizada por un clearance lento, un volumen de distribución limitado del compartimiento central (V_c), y una vida media de eliminación prolongada. Estos parámetros aseguran la presencia de niveles plasmáticos terapéuticos de bevacizumab estables, con un amplio rango de esquemas de administración (tales como, una vez cada 2 o cada 3 semanas).

En el análisis farmacocinético poblacional no se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de bevacizumab con respecto a la edad (ninguna correlación entre el clearance de bevacizumab y la edad de los pacientes [la mediana de la edad fue de 59 años, y los percentilos 5 y 95 de 37 y 76 años, respectivamente]).

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.

Metabolismo

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.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 246 MESA DE ENTRADAS

Eliminación

La farmacocinética de bevacizumab es lineal en las dosis que oscilan entre los 1,5 y 10 mg/kg/semana. 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 unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

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 realizado 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 *cinomolgus*) se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, en concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización en dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.739

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 247 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

Posología y formas de administración

General

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

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

Carcinoma metastásico de colon o de recto (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1893

A.N.M.A.T. FOLIO 218 MESA DE ENTRADAS

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

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

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

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

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

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

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.356.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOJA 949 MESA DE ENTRADAS

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

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 perfusión intravenosa.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. Bevacizumab no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones aprobadas. Los datos actualmente disponibles se incluyen en *"Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas y Datos preclínicos sobre seguridad"*, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Avastin no está formulado para uso intravítreo *(véase Precauciones y advertencias).*

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

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 perfusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa, *(véase Observaciones particulares; Incompatibilidades).* Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos 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).*
- Uso en oftalmología.

Precauciones y advertencias

Perforaciones gastrointestinales *(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 de recto, el proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 294 MESA DE ENTRADAS

Fístulas *(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 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 presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avastin.

Complicaciones en la cicatrización *(véase Reacciones adversas)*

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

Hipertensión *(véase Reacciones adversas)*

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avastin. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Avastin. No existe información 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 controlar la hipertensión. El tratamiento con Avastin debe interrumpirse en forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.783

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 222 MESA DE ENTRADAS

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

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

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 [(*US National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC), versión 3.0)] puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico).

Tromboembolismo arterial *(véase Reacciones adversas)*

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

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

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 323 MESA DE ENTRADAS

Tromboembolismo venoso *(véase Reacciones adversas)*

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar. El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con acontecimientos tromboembólicos venosos, que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con acontecimientos tromboembólicos ≤ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Hemorragia

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

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

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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 10.536.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 224 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) *(véase Reacciones adversas)*

En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los síntomas oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antracicilinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían 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 solo con antraciclinas.Los eventos 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 solo 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 *(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 solo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en CMm.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 225 MESA DE ENTRADAS

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión *(véase Reacciones adversas)*

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

Osteonecrosis del maxilar *(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 bisfosfonatos 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 bisfosfonatos i.v.

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 bisfosfonatos i.v. deben evitarse los procesos dentales invasivos siempre que sea posible.

Trastornos oculares severos por administración intravítrea no aprobada

Se han notificado reacciones adversas después del uso intravítreo fuera de indicación, a partir del fraccionamiento de viales aprobados para 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, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas se manifestaron como reacciones adversas graves: tales como pérdida de la visión en diferente grado, incluyendo ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / Fertilidad

Avastin puede afectar la fertilidad femenina *(véase 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 para mantener la fertilidad.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

1093

A.N.M.A.T. FOLIO 226 MESA DE ENTRADAS

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con Avastin produzca un aumento de las reacciones adversas que podrían provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir y utilizar máquinas.

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 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 sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el embarazo *(véase Contraindicaciones)*.

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente 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 por lo 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 indicencia 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 297 MESA DE ENTRADAS

Interacciones

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

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

En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el clearance de Avastin en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

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

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

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

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

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 228 MESA DE ENTRADAS

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

Se han 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

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, panitumamab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a 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 sólo bevacizumab más regímenes de quimioterapia.

Reacciones adversas

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

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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.768

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 229 MESA DE ENTRADAS

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

La Tabla 16 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avastin con una frecuencia superior a la del brazo control, por lo menos con una diferencia del 2% (reacciones NCI-CTC de grado 3-5) o del 10% (reacciones NCI-CTC de grado 1-5), en por lo menos uno de los ensayos clínicos pivotales.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 16 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10) y frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivotales.

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 (por ejemplo, el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con capecitabina y la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avastin.

Tabla 16. Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes.

Clasificación por órganos y sistemas	***Reacciones NCI-CTC de grados 3-5 (diferencia ≥ 2% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)***		***Reacciones de todos los grados (diferencia ≥ 10% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)***
	Muy frecuente	***Frecuente***	***Muy frecuente***
Infecciones e infestaciones	-	Sepsis Absceso Infección	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Anemia	-

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 230 MESA DE ENTRADAS

Tabla 16. Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	***Reacciones NCI-CTC de grados 3-5 (diferencia ≥ 2% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)***		***Reacciones de todos los grados (diferencia ≥ 10% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)***
	Muy frecuente	***Frecuente***	***Muy frecuente***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Deshidratación	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares	-	-	Trastomo ocular Aumento del lagrimeo
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicadia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial)* Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

Tabla 16. Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	*Reacciones NCI-CTC de grados 3-5 (diferencia ≥ 2% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)*		*Reacciones de todos los grados (diferencia ≥ 10% entre los brazos de tratamiento en por lo menos uno de los ensayos clínicos)*
	Muy frecuente	*Frecuente*	*Muy frecuente*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vômitos	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Dolor abdominal Trastorno gastrointestinal Estomatitis	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endócrinos	-	-	Insuficiencia ovárica**
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	-	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Debilidad muscular Mialgia Artralgia	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	-	Proteinuria Infección del tracto urinario	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de la mucosa	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de la mucosa

*Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales.
Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos en tratamiento.
** Basado en un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) con 295 pacientes.

LUIS A. CHESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.709

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1897

A.N.M.A.T. FOLIO 232 MESA DE ENTRADAS

Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (véase Precauciones y advertencias)

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

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia menor del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o en pacientes con cáncer de ovario que reciben tratamiento en primera línea. Se han observado también casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con glioblastoma recaído.

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

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

Fístulas (véase Precauciones y advertencias)

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

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

Los casos 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.300

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 233 MESA DE ENTRADAS

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).

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

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

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de las heridas de grao 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión (véase Precauciones y advertencias)

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (que requieren medicación antihipertensiva oral) 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% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

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, alguno de los cuales fueron mortales.

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

LUIS A. CHESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.430.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 234 MESA DE ENTRADAS

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)(véase Precauciones y advertencias)

En un ensayo clínico se reportaron 2 casos confirmados de SLPR (0,8%). Los síntomas generalmente se resuelven o mejoran en cuestión de días, aunque algunos pacientes presentaron secuelas neurológicas.

Proteinuria (véase Precauciones y advertencias)

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avastin.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1. Se registró proteinuria de grado 3 en hasta el 8,1% 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 con insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron $\geq$ 2 g/24 horas, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles $<$ 2 g/24 horas.

Hemorragia (véase Precauciones y advertencias)

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de grado 3-5 según la escala NCI-CTC, osciló desde 0,4% hasta 6,5% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes del grupo de quimioterapia control.

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

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

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 235 MESA DE ENTRADAS

En pacientes con CPNM, excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% en los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse en forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace 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 en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC *(véase Contraindicaciones)* 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 pacientes 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 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab. En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC.

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 irinotecan (grado 1, 2 y 4).

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

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 236 MESA DE ENTRADAS

Tromboembolismo (véase Precauciones y advertencias)

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

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

En 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 irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 237 MESA DE ENTRADAS

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 en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los brazos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el brazo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el brazo de antraciclina más placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el brazo 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 grado 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 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 doxorrubicina superior a 300 mg/m^2. Este ensayo clínico de Fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorrubicina/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 doxorrubicina, 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 doxorrubicina acumuladas mayores de 300 mg/m^2 cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión (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).

LUIS A. CRUSTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 16.339.759

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 238 MESA DE ENTRADAS

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de Avastin en niños y adolescentes.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad (véase Precauciones y advertencias)

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 ≥ 30 MUI/ml y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Nuevos casos de insuficiencia ovárica se notificaron en un 2,6% de los pacientes de 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 discontinuar el 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.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 239 MESA DE ENTRADAS

Experiencia poscomercialización

Tabla 17. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) *(véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas, Hipertensión).* Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rara) *(véase Precauciones y advertencias).*
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib *(véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas, Proteinuria).*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida). Hipertensión pulmonar (no conocida). Disfonía (frecuente).
Trastornos gastrointestinales	Ulcera gastrointestinal (no conocida).
Trastornos hepatobiliares	Perforación de vesícula biliar (no conocida)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (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 Precaucions y advertencias; Reacciones adversas, Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión).*

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 240 MESA DE ENTRADAS

Tabla 17. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos oculares (informados con el uso intravítreo no aprobado)	Endoftalmitis infecciosa[4] (en algunos casos produciendo ceguera permanente) (no conocida). Inflamación intraocular[1, 5] (en algunos casos produciendo ceguera permanente), tal como endoftalmitis estéril, uveítis y vitreítis. Desprendimiento de retina (no conocida). Desgarramiento epitelial del pigmento retinal (no conocida). Aumento de la presión intraocular (no conocida). Hemorragia intraocular, tal como hemorragia vítrea o hemorragia retinal (no conocida) Hemorragia conjuntival (no conocida). En un estudio observacional de base de datos[1] de los reclamos del uso intravítreo no aprobado de Avastin, comparados con un tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular húmeda relacionada con la edad, se ha reportado un incremento del riesgo de inflamación intraocular con el uso de Avastin (HR ajustado: 1,82; IC 99% : 1,20, 2,76). (Incidencia 0,46 eventos por 100 pacientes por año; comparador 0,26 eventos por 100 pacientes por año), así como un aumento del riesgo de cirugía de cataratas (HR ajustado: 1,11; IC 99%: 1,01, 1,23). (Incidencia 6,33 eventos por 100 pacientes por año; comparador 5,64 eventos por 100 pacientes por año). Debido al uso de métodos variables y no validados de fraccionamiento[5], almacenamiento y manipuleo de Avastin, se han reportado serios eventos adversos oculares (incluyendo endoftalmitis infecciosa y otras condiciones inflamatorias oculares) que han afectado a múltiples pacientes.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.330.739

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

1893
A.N.M.A.T. FOLIO 241 MESA DE ENTRADAS

Tabla 17. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia*)
Eventos sistémicos (informados con el uso intravítreo no aprobado)	En un estudio observacional de base de datos[1] de los reclamos del uso intravítreo no aprobado de Avastin, comparados con un tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular relacionada con la edad, se ha reportado un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con el uso de Avastin (HR ajustado: 1,57; IC 99% : 1,04, 2,37). (Incidencia 0,41 eventos por 100 pacientes por año; comparador 0,26 eventos por 100 pacientes por año), así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustado: 1,11; IC 99%: 1,01, 1,23). (Incidencia 6,03 eventos por 100 pacientes por año; comparador 5,51 eventos por 100 pacientes por año). Un segundo estudio observacional halló resultados similares para todas las causas de mortalidad[2]. En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, que compara el uso intravítreo no aprobado de Avastin con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada con la edad[3], se ha reportado un incremento del riesgo de eventos adversos sistémicos graves con el uso de Avastin, la mayoría de los cuales resultó en la hospitalización (HR ajustado 1,29; IC95%: 1,01, 1,66). (Incidencia 24,1%; comparador 19,0%).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	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 bisfosfonatos i.v. y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos *(véase Precauciones y advertencias).*

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

[1] Gower y col. Tasas de eventos adversos después de la inyección intravítrea de Avastin o Lucentis para el tratamiento de la degeneración macular húmeda relacionada con la edad. ARVO 2011, Poster 6644, Datos en archivo.

[2] Curtis, L. H. y col. Riesgos de mortalidad, infarto de miocardio, hemorragia, y accidente cerebro vascular asociados con terapias para la degeneración macular relacionada con la edad. Arch Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1273 – 1279.

[3] CATT Grupo de Investigación. Ranibizumab y Bevacizumab para la Degeneración Macular Neovasular relacionada con la edad.10.1056/NEJMoa1102673.

[4] Un caso reportado de extensión de la infección extraocular resultando en meningoencefalitis.

5 Incluyendo un conjunto de inflamaciones oculares graves que conducen a la ceguera después de utilizar un producto anticancerígeno quimioterápico para administración i.v.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 2421 MESA DE ENTRADAS

Sobredosificación

La dosis más alta ensayada en 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos 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

24 meses.

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 "Período de validez"*.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.160

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 243 MESA DE ENTRADAS

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Avastin debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada.

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 – 16,5 mg/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.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

No se han observado incompatibilidades entre Avastin y el equipo de perfusión 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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.395.749

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1893

N.M.A.T. FOLIO 244 MESA DE ENTRADAS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.437.

Elaborado 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

Fecha de la última revisión: *Febrero 2012.*
NI

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA