
Avastin[®]



Bevacizumab

100mg/ 4mL - 400mg/ 16mL - Concentrado para Solución para Perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Agente antineoplásico/Anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01FG01

1.2 Vía de administración

Perfusión intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Avastin (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de IgG1 que contiene regiones del marco humano y regiones murinas determinantes de complementariedad. Bevacizumab es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular. Bevacizumab tiene un peso molecular aproximado de 149 kDa.

Bevacizumab es producido en un sistema de expresión de células de mamífero (Ovario de Hámster Chino).

Un vial de 4 mL de concentrado contiene 100 mg de bevacizumab, que corresponde a una concentración antes de la dilución de 25 mg/mL.

Un vial de 16 mL de concentrado contiene 400 mg de bevacizumab que corresponde a una concentración antes de la dilución de 25 mg/mL.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer Colorrectal Metastásico

Avastin, en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC - por sus siglas en inglés).

Avastin, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina - irinotecán o en fluoropirimidinas - oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con mCRC que han progresado en un régimen de primera línea que contiene el producto bevacizumab.

Limitaciones de uso: Avastin no está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de colon (véase la sección 3.1).

Primera Línea en Cáncer de Pulmón No Microcítico No Escamoso

Avastin, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC – por sus siglas en inglés), no escamoso, no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico.

Glioblastoma Recurrente

Avastin está indicado para el tratamiento de glioblastoma recurrente (GBM) en adultos.

Carcinoma de Células Renales Metastásico

Avastin, en combinación con interferón alfa, está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (mRCC – por sus siglas en inglés).

Cáncer Cervical Persistente, Recurrente o Metastásico

Avastin, en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico

Cáncer de Ovario Epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Avastin, en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de Avastin como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en estadio III o IV, luego de la resección quirúrgica inicial.

Avastin, en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario recurrente resistente al platino que no recibieron más de 2 regímenes previos de quimioterapia

Avastin, en combinación con carboplatino y paclitaxel, o con carboplatino y gemcitabina, seguido de Avastin como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario recurrente sensible a platino.

Carcinoma Hepatocelular

Avastin, en combinación con atezolizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) metastásico o no resecable que no han recibido terapia sistémica previa.

2.2 Posología y forma de administración

Información importante para la Administración

Suspenda durante al menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre Avastin hasta al menos 28 días después de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente.

Cáncer colorrectal metastásico

La dosis recomendada cuando se administra Avastin en combinación con quimioterapia basada en fluorouracilo intravenosa es:

- 5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con bolo-IFL.
- 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con FOLFOX4.
- 5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o 7,5 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas - oxaliplatino o fluoropirimidina – irinotecán en pacientes que han progresado en un régimen de primera línea que contiene el producto bevacizumab.

Primera Línea en Cáncer de Pulmón No Microcítico No Escamoso

La dosificación recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma Recurrente

La dosificación recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

Carcinoma de Células Renales Metastásico

La dosificación recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

Cáncer Cervical Persistente, Recurrente o Metastásico

La dosificación recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con paclitaxel y cisplatino o en combinación con paclitaxel y topotecán.

Cáncer de Ovario Epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Enfermedad en estadio III o IV después de la resección quirúrgica inicial

La dosificación recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos, seguido de Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único para un total de hasta 22 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.

La enfermedad recurrente

Resistente al platino

La dosificación recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán (cada semana).

La dosificación recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con topotecán (cada 3 semanas).

Sensible a platino

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 a 8 ciclos, seguido de Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguido de Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

Carcinoma hepatocelular

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa tras la administración de 1200 mg de atezolizumab por vía intravenosa el mismo día, cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Consulte la información de prescripción de atezolizumab antes del inicio para obtener información sobre la dosis recomendada.

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

La Tabla 1 describe las modificaciones de dosis para reacciones adversas específicas. No se recomienda reducciones de dosis para Avastin.

Tabla 1: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción Adversa	Severidad	Modificación de Dosis
Perforaciones gastrointestinales y Fístulas (véase la sección 2.4)	<ul style="list-style-type: none">• Perforación gastrointestinal, cualquier grado• Fístula traqueoesofágica, cualquier grado• Fístula, Grado 4• Formación de fístula involucrando cualquier órgano interno	Descontinuar Avastin
Complicaciones de la Cicatrización de Heridas (véase la sección 2.4)	<ul style="list-style-type: none">• Cualquiera	Suspender Avastin hasta una adecuada cicatrización de heridas. La seguridad de reanudación de AVASTIN después de la resolución de complicaciones de cicatrización de heridas no ha sido establecido
	<ul style="list-style-type: none">• Fascitis necrotizante	Descontinuar Avastin

Hemorragia (véase la sección 2.4)	• Grado 3 o 4	Descontinuar Avastin
	• Historial reciente de hemoptisis de 1/2 cucharadita (2.5 mL) o más	Suspender Avastin
Eventos Tromboembólicos (véase la sección 2.4)	• Tromboembolismo arterial, severo	Descontinuar Avastin
	• Tromboembolismo venoso , Grado 4	Descontinuar Avastin
Hipertensión (véase la sección 2.4)	• Crisis hipertensiva	Descontinuar Avastin
	• Encefalopatía hipertensiva	Suspender Avastin si no es controlada con manejo médico; reiniciar una vez controlada
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (véase la sección 2.4)	• Cualquiera	Descontinuar Avastin
	• Síndrome nefrótico	Descontinuar Avastin
Daño renal y proteinuria (véase la sección 2.4)	• Proteinuria mayor o igual a 2 gramos por 24 horas en ausencia de síndrome nefrótico	Suspender Avastin hasta proteinuria menor de 2 gramos por 24 horas
	• Severa	Descontinuar Avastin
Reacciones relacionadas con la perfusión (véase la sección 2.4)	• Clínicamente insignificante	Interrumpir la perfusión: reiniciar a una velocidad de perfusión disminuida luego de que los síntomas se resuelvan
	• Leve, clínicamente insignificante	Disminuir la velocidad de perfusión
	• Cualquiera	Descontinuar Avastin
Insuficiencia cardíaca congestiva (véase la sección 2.4)	Cualquiera	Descontinuar Avastin

Preparación y Administración

Preparación

- Use una técnica aséptica apropiada.
- Usa una aguja y jeringa estéril para preparar Avastin.
- Inspeccione visualmente el vial por materia particulada y decoloración antes de la preparación para la administración. Deseche el vial si la solución está turbia, decolorada o contiene materia particulada.
- Descargue la cantidad necesaria de Avastin y diluya en un volumen total de 100 mL de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %. NO ADMINISTRAR O MEZCLAR CON SOLUCIÓN DE DEXTROSA.
- Descarte cualquier porción restante no utilizado que quede en el vial, ya que el producto no contiene conservantes.
- La solución de Avastin se puede almacenar a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) durante un máximo de 8 horas, si no se usa de inmediato.
- No han sido observadas incompatibilidades entre Avastin y bolsas de polivinilcloruro o de poliolefina.

Administración

- Administrar como una perfusión intravenosa.
- Primera perfusión: Administrar la perfusión durante 90 minutos.
- Perfusiones subsecuentes: Administrar la segunda perfusión durante 60 minutos si la primera perfusión es tolerada. Administrar todas las perfusiones subsecuentes durante 30 minutos si es tolerada la segunda perfusión durante 60 minutos.

2.3 Contraindicaciones

Ninguna.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Perforaciones Gastrointestinales y Fístulas

Las perforaciones intestinales serias y algunas veces fatales ocurrieron con mayor incidencia en pacientes que recibieron Avastin comparado con pacientes que recibieron quimioterapia. La incidencia estuvo en el rango de 0.3 % a 3 % a lo largo de los estudios clínicos, con la mayor incidencia en pacientes con historia de radiación pélvica previa. La perforación puede estar complicada por absceso intra-abdominal, formación de fístula y la necesidad de ostomías de desviación. La mayoría de las perforaciones ocurrieron dentro de los 50 días posteriores a la primera dosis (véase la sección 2.8).

Las fístulas serias (incluyendo localizaciones traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) ocurrieron en una mayor incidencia en pacientes que recibieron Avastin comparado con pacientes que recibieron quimioterapia. La incidencia estuvo en el rango de < 1 % a 1.8 % a lo largo de los estudios clínicos, con la mayor incidencia en pacientes con cáncer cervical. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de 6 meses posteriores a la primera dosis. Las pacientes que desarrollan una fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal y requerir intervención quirúrgica, así como una ostomía de desviación.

Evite Avastin en pacientes con cáncer de ovario que tengan evidencia de afectación recto-sigmoidea por examen pélvico o afectación intestinal en la tomografía computarizada o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica o cualquier fístula Grado 4. Descontinuar en pacientes con formación de fístula que involucre cualquier órgano interno.

Complicaciones Quirúrgicas y Cicatrización de Heridas

En un estudio clínico controlado en el cual Avastin no fue administrado dentro de 28 días posteriores a los procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de cicatrización de heridas, incluyendo complicaciones serias y fatales, fue 15 % en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras estaban recibiendo Avastin y 4 % en pacientes que no recibieron Avastin. En un estudio clínico controlado en pacientes con GBM recurrente o con recaída, la incidencia de eventos de cicatrización de heridas fue 5 % en pacientes que recibieron Avastin y 0.7 % en pacientes que no recibieron Avastin (véase la sección 2.8).

Suspender Avastin hasta una adecuada cicatrización de heridas en pacientes que experimentaron complicaciones de cicatrización de heridas durante el tratamiento con Avastin. Suspender por al menos 28 días antes de cirugía electiva. No administrar por al menos 28 días luego de una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización de heridas. La seguridad de reanudación de Avastin después de la resolución de complicaciones de cicatrización de heridas no ha sido establecida (véase la sección 2.2).

Ha sido reportada fascitis necrotizante incluyendo casos fatales en pacientes que recibieron Avastin, usualmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Descontinuar en pacientes quienes desarrollen fascitis necrotizante

Hemorragia

Avastin puede resultar en dos patrones distintos de sangrado: hemorragia menor, más comúnmente epistaxis Grado 1; y hemorragias serias, en algunos casos fatales. La hemorragia severa o fatal, incluyendo hemoptisis, sangrado gastrointestinal, hematemesis, hemorragia de SNC, epistaxis y sangrado vaginal, ocurrió hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que recibieron Avastin en comparación con pacientes que recibieron quimioterapia sola. A lo largo de los estudios clínicos, la incidencia de eventos de hemorragia Grados 3 - 5 estuvo en el rango de 0.4 % a 7 % en pacientes que recibieron Avastin (véase la sección 2.8).

La hemorragia seria o fatal ocurrió en 31 % de los pacientes con NSCLC escamoso y en el 4 % de los pacientes con NSCLC no escamoso que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con ninguno de los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

Se recomienda una evaluación de la presencia de várices esofágicas dentro de los 6 meses posteriores al inicio de Avastin en pacientes con CHC. Se carece de datos clínicos que respalden la seguridad de Avastin en pacientes con hemorragia por várices esofágicas en los 6 meses anteriores al tratamiento, várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con hemorragia o alto riesgo de hemorragia porque estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos de Avastin en CHC (véase la sección 3.1).

No administrar Avastin a los pacientes con historia reciente de hemoptisis de 1/2 cucharadita o más de sangre roja. Descontinuar en pacientes que desarrollan hemorragia Grado 3 - 4.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

Los eventos tromboembólicos arteriales serios (ATE – por sus siglas en inglés), algunas veces fatales, incluyendo infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios, infarto al miocardio y angina, ocurrieron en una incidencia mayor en pacientes que recibieron Avastin comparado con pacientes que recibieron quimioterapia. A lo largo de los estudios clínicos, la incidencia de los ATE Grados 3 - 5 fue 5 % en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con ≤ 2 % en pacientes que recibieron quimioterapia sola; la más alta incidencia ocurrió en pacientes con GBM. El riesgo de desarrollo de ATE aumentó en los pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o mayores de 65 años de edad (véase la sección 2.4).

Descontinuar en pacientes que desarrollen un ATE severo. La seguridad de reiniciar Avastin luego de que un ATE se ha resuelto no es conocida.

Eventos Tromboembólicos Venosos

Se observó un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos (VTE – por sus siglas en inglés) a lo largo de los estudios clínicos (véase la sección 2.8). En el Estudio GOG-0240, se notificó VTE Grados 3 - 4 en 11 % de los pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con el 5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En el EORTC 26101, la incidencia de VTE Grados 3 - 4 fue del 5 % en los pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con el 2 % en pacientes recibiendo quimioterapia sola.

Descontinuar Avastin en pacientes con un VTE Grado 4, incluyendo embolismo pulmonar.

Hipertensión

La hipertensión grave se produjo con mayor incidencia en los pacientes que recibieron Avastin en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En todos los estudios clínicos, la incidencia de hipertensión Grados 3 – 4 estuvo en el rango de 5 % a 18 %.

Monitorear la presión arterial cada dos a tres semanas durante el tratamiento con Avastin. Tratar con terapia antihipertensiva apropiada y monitorear la presión arterial regularmente. Continúe monitoreando la presión arterial a intervalos regulares en pacientes con hipertensión inducida o exacerbada por Avastin luego de discontinuar Avastin. Suspender Avastin en pacientes con hipertensión severa que no es controlada con tratamiento médico; reiniciar una vez controlada con tratamiento médico. Descontinuar en pacientes que desarrollen crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

El SEPR fue reportado en $< 0.5\%$ de los pacientes a lo largo de los estudios clínicos. El inicio de los síntomas ocurrió desde las 16 horas a 1 año luego de la primera dosis. SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsión, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede estar presente hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de SEPR.

Descontinuar Avastin en pacientes que desarrollen SEPR. Los síntomas usualmente se resuelven o mejoran en cuestión de días luego de discontinuar Avastin, aunque algunos pacientes han experimentado

secuelas neurológicas en curso. La seguridad de reiniciar Avastin en pacientes que desarrollaron SEPR no es conocida.

Lesión Renal y Proteinuria

La incidencia y severidad de proteinuria es mayor en pacientes que recibieron Avastin al ser comparadas con los pacientes que recibieron quimioterapia. La proteinuria Grado 3 (definida como tira reactiva de orina con 4+ o > 3.5 gramos de proteína por 24 horas) a Grado 4 (definido como síndrome nefrótico) estuvo en el rango de 0.7 % a 7 % en estudios clínicos. La incidencia general de proteinuria (todos los grados) fue solo evaluada adecuadamente en el Estudio BO17705, en el cual la incidencia fue del 20 %. La mediana del inicio de proteinuria fue 5.6 meses (15 días a 37 meses) luego de iniciar Avastin. El tiempo medio para la resolución fue de 6.1 meses (95 % IC: 2.8, 11.3). La proteinuria no se resolvió en 40 % de los pacientes luego de una mediana de seguimiento de 11.2 meses y requirió discontinuación de Avastin en 30 % de los pacientes que desarrollaron proteinuria (véase la sección 2.8).

En un análisis agrupado, exploratorio, de los pacientes de siete estudios clínicos aleatorizados, 5 % de los pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia experimentaron proteinuria Grados 2-4 (definido como varilla de medición de orina 2+ o mayor, o > 1 gramo de proteína por 24 horas, o síndrome nefrótico). La proteinuria Grados 2 – 4 se resolvió en 74 % de los pacientes. Avastin fue reiniciado en 42 % de los pacientes. De los 113 pacientes que reiniciaron Avastin, 48 % experimentaron un segundo episodio de proteinuria Grado 2 - 4.

El síndrome nefrótico ocurrió en < 1 % de los pacientes que recibieron Avastin a lo largo de los estudios clínicos, en algunos casos con resultado fatal. En una serie de casos publicados, la biopsia renal de 6 pacientes con proteinuria mostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Los resultados de un análisis prospectivo de 5805 pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia y 3713 pacientes que recibieron quimioterapia sola, demostraron mayores tasas de niveles elevados de creatinina sérica (entre 1.5 a 1.9 veces los niveles basales) en pacientes que recibieron Avastin. Los niveles de creatinina sérica no regresaron al nivel basal en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Avastin.

Monitorear la proteinuria por análisis con tira reactiva de orina para detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria con análisis de orina seriales durante la terapia con Avastin. Los pacientes con una lectura de tira reactiva de orina de 2+ o mayor deben someterse a evaluación adicional con una recolección de orina por 24 horas. Suspender por proteinuria mayor o igual a 2 gramos por 24 horas y reiniciar cuando sea menor de 2 gramos por 24 horas. Descontinuar en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Los datos de un estudio de seguridad post-comercialización demostraron una pobre correlación entre UPCR (Relación Proteína / Creatinina en Orina) y proteína en orina por 24 horas [Correlación de Pearson 0.39 (95% IC: 0.17, 0.57)].

Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Las reacciones relacionadas a la perfusión notificadas a lo largo de los estudios clínicos y en la experiencia post comercialización incluyen hipertensión, crisis hipertensivas asociadas con signos y síntomas neurológicos, sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad Grado 3, reacciones anafilactoides/anafilácticas, dolor de pecho, cefaleas, rigidez y diaforesis. En los estudios clínicos, las reacciones relacionadas a la perfusión con la primera dosis ocurrieron en < 3 % de los pacientes y las reacciones severas ocurrieron en 0.4 % de los pacientes.

Disminuir la velocidad de perfusión para reacciones leves relacionadas con la perfusión, clínicamente no significativas. Interrumpir la perfusión en pacientes con reacciones a la perfusión clínicamente significativas y considerar reiniciar a una velocidad más lenta luego de la resolución. Descontinuar en pacientes que desarrollen una reacción severa a la perfusión y administrar terapia médica apropiada (p. ej., epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/u oxígeno).

Toxicidad Embrío - Fetal

Basada en su mecanismo de acción y en los hallazgos en estudios de animales, Avastin puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Fueron observadas malformaciones congénitas con

la administración de bevacizumab a conejos preñados durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg/kg. Más aún, los modelos animales vinculan la angiogénesis y VEGF y VEGFR2 a aspectos críticos de la reproducción femenina, desarrollo embrio-fetal, y desarrollo post-natal. Advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Avastin y por 6 meses después de la última dosis (véase la sección 2.6).

Fallo ovárico

La incidencia de fallo ovárico fue del 34 % vs. 2 % en mujeres pre-menopáusicas que recibieron Avastin con quimioterapia al ser comparada con aquellos que recibieron quimioterapia sola para el tratamiento adyuvante de un tumor sólido. Luego de la discontinuación de Avastin, se demostró la recuperación de la función ovárica en todos los puntos de tiempo durante el período de tratamiento en 22 % de las mujeres que recibieron Avastin. La recuperación de la función ovárica es definida como reanudación de menstruaciones, una prueba sérica de embarazo β -HCG positiva, o un nivel de FSH < 30 mIU/mL durante el período post-tratamiento. Los efectos a largo plazo de Avastin sobre la fertilidad son desconocidos. Informar a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo de fallo ovárico antes de iniciar Avastin (véase las secciones 2.8 y 2.6).

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)

Avastin no está indicado para el uso con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda Grado ≥ 3 fue 1 % en pacientes que recibieron Avastin comparado con 0.6 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Entre los pacientes que recibieron tratamiento previo con antraciclina, la tasa de ICC fue del 4 % para pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia al ser comparada con 0.6 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

En pacientes no tratados previamente con neoplasia hematológica, la incidencia de ICC y la declinación en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) estuvieron incrementadas en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia basada en antraciclina comparado con pacientes que recibieron placebo con el mismo régimen de quimioterapia. La proporción de pacientes con una declinación en la FEVI a partir del inicio fue de ≥ 20 % o una declinación a partir del inicio de 10 % a < 50 %, fue 10 % en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con 5 % en pacientes que recibieron quimioterapia sola. El tiempo para el inicio de la disfunción ventricular izquierda o ICC fue 1 a 6 meses luego de la primera dosis en al menos 85 % de los pacientes y se resolvió en 62 % de los pacientes que desarrollaron ICC en el brazo Avastin comparado con 82 % en el brazo placebo. Descontinuar Avastin en pacientes que desarrollan ICC.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Avastin en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

En los reportes publicados en la literatura, han sido observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años de edad que recibieron Avastin. Avastin no está aprobado para el uso en pacientes menores de 18 años de edad.

No se observó actividad antitumoral entre ocho pacientes pediátricos con glioblastoma recurrente que recibieron bevacizumab e irinotecan. La adición de Avastin al cuidado estándar no resultó en la mejoría de la supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos enrolados en dos estudios clínicos aleatorizados, uno en glioma de alto grado (n= 121) y uno en rabdomiosarcoma metastásico o sarcoma de tejido blando distinto de rabdomiosarcoma (n= 154).

Basado en el análisis de la población de farmacocinética de los datos de 152 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con cáncer (7 meses a 21 años de edad), la depuración de bevacizumab normalizada por peso corporal en los pacientes pediátricos fue comparable a la de los adultos

Datos de toxicidad en Animales Jóvenes

Los monos cynomolgus jóvenes con placas de crecimiento abierto mostraron displasia físeal después de 4 - 26 semanas de exposición de 0.4 a 20 veces la dosis recomendada para los humanos (basado en mg/kg y la exposición). La incidencia y severidad de la displasia físeal estuvieron relacionadas con la dosis y fueron parcialmente reversibles tras el cese del tratamiento.

Uso Geriátrico

En un análisis agrupado exploratorio de 1745 pacientes de cinco estudios controlados aleatorizados, 35% de los pacientes eran de ≥ 65 años de edad. La incidencia general de ATE estuvo incrementada en todos los pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia sola, independientemente de la edad; sin embargo, el incremento en la incidencia de ATE fue mayor en pacientes de ≥ 65 años (8% vs. 3%) comparado con pacientes < 65 años de edad (2% vs. 1%) (véase la sección 2.4).

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de Avastin sobre Otros Fármacos

No se observó efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de irinotecan o de su metabolito activo SN38, interferón alfa, carboplatino o paclitaxel cuando Avastin fue administrado en combinación con estos fármacos; sin embargo, 3 de los 8 pacientes que recibieron Avastin con paclitaxel y carboplatino tuvieron menor exposición a paclitaxel luego de cuatro ciclos de tratamiento (en el Día 63) que aquellos en el Día 0, mientras que los pacientes que recibieron paclitaxel y carboplatino solo tuvieron una mayor exposición a paclitaxel en el Día 63 que en el Día 0.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de Riesgo

Basado en hallazgos de estudios en animales y debido a su mecanismo de acción (véase la sección 3.1), Avastin puede causar daños fetales en mujeres embarazadas. Pocos reportes post-comercialización describen casos de malformaciones fetales con el uso de Avastin en el Embarazo; sin embargo, estos reportes son insuficientes para determinar los riesgos asociados al fármaco. En los estudios de reproducción de animales, la administración intravenosa de bevacizumab a conejas preñadas cada 3 días durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 1 a 10 veces la dosis clínica de 10 mg/kg produjo reabsorciones fetales, disminución en la ganancia de peso fetal y materno, y múltiples malformaciones congénitas incluyendo opacidades en la córnea y osificación anormal del cráneo y del esqueleto incluyendo los defectos de las extremidades y de las falanges [ver Datos]. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con VEGF y VEGFR2 con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrionario y el desarrollo postnatal. Se debe advertir a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos graves de nacimiento, así como de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos Animales

Las conejas embarazadas dosificadas con 10 mg/kg a 100 mg/kg de bevacizumab (aproximadamente 1 de 10 veces el tiempo la dosis clínica de 10 mg/kg) cada tres días durante el período de la organogénesis (día de gestación 6 - 18) exhibieron disminución en los pesos corporales materno y fetal, y un número elevado de reabsorciones fetales. Se vieron incrementos relacionados con la dosis en el número de camadas que contenían fetos con cualquier tipo de malformación (42 % para la dosis de 0 mg/kg, 76 % para la dosis de 30 mg/kg, y 95 % para la dosis de 100 mg/kg) o alteraciones fetales (9 % para la dosis de 0 mg/kg, 15 % para la dosis 30 mg/kg, y 61 % para la dosis de 100 mg/kg). Se observaron deformidades en el esqueleto en todos los niveles de dosis, con algunas anomalías incluyendo meningocele observado solo en el nivel de dosis de 100 mg/kg. Los efectos teratogénicos incluyeron: osificación reducida o irregularidad del cráneo, mandíbula, columna, costillas, tibia y huesos de las patas; deformaciones en la fontanela, costillas y de las extremidades posteriores; opacidad corneal, y ausencia de falanges en miembros posteriores

Lactancia

Resumen de Riesgo

No se tienen datos disponibles con relación a la presencia de bevacizumab en la leche humana, los efectos en los lactantes, o los efectos sobre la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche humana, pero los datos publicados sugieren que los anticuerpos en la leche materna no entran en la

circulación neonatal o del infante en cantidades importantes. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se le debe advertir a las mujeres de no dar de lactar durante el tratamiento con Avastin y por 6 meses luego de la dosis final.

Mujeres y hombres con Potencial Reproductivo

Anticonceptivo

Mujeres

Avastin puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas (véase la sección 2.6). Se debe advertir a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que deben utilizar anticonceptivos eficaces durante su tratamiento con Avastin y hasta por 6 meses después de la última dosis de Avastin.

Infertilidad

Mujeres

Avastin incrementa el riesgo de fallo ovárico y puede alterar la fertilidad. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo de fallo ovárico antes de la primera dosis de Avastin. Los efectos a largo plazo de Avastin sobre la fertilidad no son conocidos.

En un estudio clínico de 179 mujeres pre-menopáusicas aleatorizadas a recibir quimioterapia con o sin Avastin, la incidencia de falla ovárica fue mayor en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia (34 %) comparado con pacientes que recibieron quimioterapia sola (2 %). Luego de discontinuar Avastin con quimioterapia, la recuperación de la función ovárica ocurrió en el 22 % de estas pacientes (véase las secciones 2.4 y 2.8).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible.

2.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra parte de la ficha técnica.

- Perforaciones Gastrointestinales y Fístulas.
- Complicaciones Quirúrgicas y Cicatrización de Heridas.
- Hemorragia.
- Eventos Tromboembólicos Arteriales.
- Eventos Tromboembólicos Venosos.
- Hipertensión.
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.
- Lesión Renal y Proteinuria.
- Reacciones relacionadas a la perfusión
- Fallo Ovárico.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad en Advertencias y Precauciones que se describen a continuación reflejan la exposición a Avastin en 4463 pacientes, incluyendo aquellos con mCRC (AVF2107g, E3200), NSCLC no escamoso (E4599), GBM (EORTC 26101), mRCC (BO17705), cáncer cervical (GOG-0240), y cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (MO22224, AVF4095, GOG-0213, and GOG-0218), o CHC (IMbrave150) a la dosis recomendada y programada para una media de 6 a 23 dosis. Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes que recibieron Avastin como agente único o en combinación con otras terapias anti-cancerígenas a una tasa > 10 %, fueron epistaxis, cefalea,

hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, sequedad de la piel, hemorragia, trastorno del lagrimeo, dolor de espalda, y dermatitis exfoliativa.

A lo largo de los estudios clínicos, Avastin fue discontinuado en 8 % a 22 % de los pacientes debido a reacciones adversas (véase la sección 3.1).

Cáncer Colorrectal Metastásico

En combinación con IFL en bolo

La seguridad de Avastin fue evaluada en 392 pacientes quienes recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio doble ciego controlado (AVF2107g), que comparó Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas) con IFL en bolo y placebo con IFL en bolo en pacientes con mCRC (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a placebo con IFL en bolo, Avastin con IFL en bolo o Avastin con fluorouracilo y leucovorina. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia. Todas las reacciones adversas Grados 3 - 4 y las reacciones adversas Grados 1 - 2 seleccionadas (p. ej., hipertensión, proteinuria, eventos tromboembólicos) fueron recolectadas en la población de estudio completa. Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas de grados 3-4 que ocurrieron con mayor incidencia (≥ 2%) en pacientes que recibieron Avastin vs. Placebo en el estudio AVF2107g

Reacción adversa*	Avastin con IFL (N=392)	Placebo con IFL (N=396)
Hematología		
Leucopenia	37%	31%
Neutropenia	21%	14%
Gastrointestinal		
Diarrea	34%	25%
Dolor abdominal	8%	5%
Estreñimiento	4%	2%
Vascular		
Hipertensión	12%	2%
Trombosis venosa profunda	9%	5%
Trombosis intra-abdominal	3%	1%
Sincope	3%	1%
General		
Astenia	10%	7%
Dolor	8%	5%

* NCI-CTC versión 3

En combinación con FOLFOX4

La seguridad de Avastin fue evaluada en 521 pacientes en un estudio abierto y controlado (E3200) en pacientes que fueron tratados previamente con irinotecan y fluorouracilo para terapia inicial para mCRC. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para FOLFOX4, Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas antes de FOLFOX4 en el Día 1) con FOLFOX4, o Avastin solo (10 mg/kg cada 2 semanas). Se continuó con Avastin hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3-5 no hematológicas y Grados 4-5 hematológicas seleccionadas que ocurrieron con mayor incidencia (≥ 2 %) en pacientes que recibieron Avastin con FOLFOX4 comparado con

solo FOLFOX4 fueron fatiga (19 % vs. 13 %), diarrea (18 % vs. 13 %), neuropatía sensorial (17 % vs. 9 %), náusea (12 % vs. 5 %), vómitos (11 % vs. 4 %), deshidratación (10 % vs. 5 %), hipertensión (9 % vs. 2 %), dolor abdominal (8 % vs. 5 %), hemorragia (5 % vs. 1 %), otros neurológicos (5 % vs. 3 %), íleo (4 % vs. 1 %) y cefalea (3 % vs. 0 %). Estos datos es probable que subestimen las tasas de evento adverso verdadero debido a los mecanismos de notificación.

Primera Línea en Cáncer de Pulmón No Microcítico No Escamoso

La seguridad de Avastin fue evaluada como tratamiento de primera línea en 422 pacientes con NSCLC no resecable quienes recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio multicéntrico, abierto y controlado (E4599) (véase la sección 3.1). Los pacientes sin tratamiento previo a quimioterapia con NSCLC no escamoso, localmente avanzado, metastásico o recurrente fueron aleatorizados (1:1) a recibir seis ciclos de 21 días de paclitaxel y carboplatino con o sin Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas). Después de la suspensión o finalización a la quimioterapia, los pacientes aleatorizados para recibir Avastin continuaron recibiendo Avastin solo hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. El estudio excluyó a los pacientes con histología escamosa predominante (solo tumores tipo celular mixta), metástasis en SNC, hemoptisis macroscópica (1/2 cucharadita o más de sangre roja), angina inestable o recibiendo anticoagulación terapéutica. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Solo fueron recolectadas las reacciones adversas Grados 3 - 5 no hematológicas y Grado 4-5 hematológicas. Las reacciones adversas Grado 3 - 5 no hematológicas y Grado 4 - 5 hematológicas que ocurrieron con mayor incidencia (≥ 2 %) en pacientes que recibieron Avastin con paclitaxel y carboplatino comparado con pacientes que recibieron quimioterapia sola fueron neutropenia (27 % vs. 17 %), fatiga (16 % vs. 13 %), hipertensión (8 % vs. 0.7 %), infección sin neutropenia (7 % vs. 3 %), tromboembolismo venoso (5 % vs. 3 %), neutropenia febril (5 % vs. 2 %), neumonitis / infiltrados pulmonares (5 % vs. 3 %), infección con neutropenia Grados 3 o 4 (4 % vs. 2 %), hiponatremia (4 % vs. 1 %), cefalea (3 % vs. 1 %) y proteinuria (3 % vs. 0 %).

Glioblastoma Recurrente

Se evaluó la seguridad de Avastin en un estudio (EORTC 26101) multicéntrico, aleatorizado, abierto, en pacientes con GBM recurrente luego de radioterapia y temozolomida de los cuales 278 pacientes recibieron al menos una dosis de Avastin y son considerados evaluables por seguridad (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas) con lomustina o lomustina sola hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia. En el brazo Avastin con lomustina, 22 % de los pacientes descontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas comparado con 10 % de los pacientes en el brazo de lomustina. En pacientes que recibieron Avastin con lomustina el perfil de reacción adversa fue similar a aquel observado en otras indicaciones aprobadas.

Carcinoma de células renales metastásico

La seguridad de Avastin fue evaluada en 337 pacientes quienes recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio multicéntrico, doble ciego (BO17705) en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. Los pacientes que se habían sometido a una nefrectomía fueron aleatorizados (1:1) a recibir bien fuera Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo con interferón alfa. (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3 - 5 que ocurrieron con mayor incidencia (> 2 %) fueron fatiga (13 % vs. 8 %), astenia (10 % vs. 7 %), proteinuria (7 % vs. 0 %), hipertensión (6 % vs. 1 %; incluyendo hipertensión y crisis hipertensiva), y hemorragia (3 % vs. 0.3 %; incluyendo epistaxis, hemorragia en el intestino delgado, ruptura de aneurisma, hemorragia por úlcera gástrica, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hemorragia en el intestino grueso, hemorragia de tracto respiratorio y hematoma traumático). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas de grados 1-5 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin vs. Placebo con interferón alfa en el Estudio BO17705

Reacción adversa*	Avastin con Interferón Alfa (N=337)	Placebo con Interferón Alfa (N=304)
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	36%	31%
Pérdida de peso	20%	15%
General		
Fatiga	33%	27%
Vascular		
Hipertensión	28%	9%
Respiratorio, torácico y mediastino		
Epistaxis	27%	4%
Disfonía	5%	0%
Sistema nervioso		
Cefalea	24%	16%
Gastrointestinal		
Diarrea	21%	16%
Renal y urinario		
Proteinuria	20%	3%
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Mialgia	19%	14%
Dolor de espalda	12%	6%

*NCI-CTC version 3

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con una incidencia 5 veces mayor en pacientes que recibieron Avastin con interferón alfa comparado con pacientes que recibieron placebo con interferón alfa y no están representados en la Tabla 3: sangrado gingival (13 pacientes vs. 1 paciente); rinitis (9 vs. 0); visión borrosa (8 vs. 0); gingivitis (8 vs. 1); enfermedad de reflujo gastroesofágico (8 vs. 1); tinnitus (7 vs. 1); absceso dental (7 vs. 0); ulceración de boca (6 vs. 0); acné (5 vs. 0); sordera (5 vs. 0); gastritis (5 vs. 0); dolor gingival (5 vs. 0) y embolia pulmonar (5 vs. 1).

Cáncer Cervical Persistente, Recurrente o Metastásico

La seguridad de Avastin fue evaluada en 218 pacientes quienes recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio multicéntrico (GOG-0240) en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir paclitaxel y cisplatino con o sin Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas), o paclitaxel y topotecán con o sin Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas). Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de Grados 3 - 4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 2\%$) en 218 pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con 222 pacientes que recibieron quimioterapia sola fueron dolor abdominal (12 % vs. 10 %), hipertensión (11 % vs. 0.5 %), trombosis (8 % vs. 3 %), diarrea (6 % vs. 3 %), fístula anal (4 % vs. 0 %), proctalgia (3 % vs. 0 %), infección del tracto urinario (8 % vs. 6 %), celulitis (3 % vs. 0.5 %), fatiga (14 % vs. 10 %), hipopotasemia (7 % vs. 4 %), hiponatremia (4 % vs. 1 %), deshidratación (4 % vs. 0.5 %), neutropenia (8 % vs. 4 %), linfopenia (6 % vs. 3 %), dolor de espalda (6 % vs. 3 %) y dolor pélvico (6 % vs. 1 %). Las reacciones adversas son presentadas en la Tabla 4.

Tabla 4: Las reacciones adversas de grados 1-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia vs. quimioterapia sola en el estudio GOG-0240

Reacción adversa*	Avastin con Quimioterapia (N=218)	Quimioterapia (N=222)
General		
Fatiga	80%	75%
Edema periférico	15%	22%
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	34%	26%
Hiperglicemia	26%	19%
Hipomagnesemia	24%	15%
Pérdida de peso	21%	7%
Hiponatremia	19%	10%
Hipoalbuminemia	16%	11%
Vascular		
Hipertensión	29%	6%
Trombosis	10%	3%
Infección		
Infección del tracto urinario	22%	14%
Infección	10%	5%
Sistema Nervioso		
Cefalea	22%	13%
Disartria	8%	1%
Psiquiátrico		
Ansiedad	17%	10%
Respiratorio, Torácico y Mediastino		
Epistaxis	17%	1%
Renal y Urinario		
Incremento de creatinina en sangre	16%	10%
Proteinuria	10%	3%
Gastrointestinal		
Estomatitis	15%	10%
Proctalgia	6%	1%
Fístula anal	6%	0%
Sistema reproductivo y mama		
Dolor pélvico	14%	8%
Hematología		
Neutropenia	12%	6%
Linfopenia	12%	5%

*NCI-CTC versión 3

Cáncer de Ovario Epitelial, Trompas de Falopio o Peritoneal Primario

Estadio III o IV Luego de Resección Quirúrgica Inicial

La seguridad de Avastin se evaluó en GOG-0218, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, que evaluó la adición de Avastin a carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompas de falopio o peritoneal primario estadio III o IV luego de la resección quirúrgica inicial (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron

aleatorizados (1:1:1) para ser tratados con carboplatino y paclitaxel sin Avastin (CPP), carboplatino y paclitaxel con Avastin por hasta seis ciclos (CPB15), o carboplatino y paclitaxel con Avastin por seis ciclos seguido por Avastin como un agente único por hasta 16 dosis adicionales (CPB15+). Avastin se administró a 15 mg/kg cada tres semanas. En este estudio 1215 pacientes recibieron al menos una dosis de Avastin. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 2\%$) en cualquiera de los brazos de Avastin versus el brazo control fueron fatiga (CPB15+ - 9 %, CPB15 - 6 %, CPP - 6 %), hipertensión (CPB15+ - 10 %, CPB15 - 6 %, CPP - 2 %), trombocitopenia (CPB15+ - 21 %, CPB15 - 20 %, CPP - 15 %) y leucopenia (CPB15+ - 51 %, CPB15 - 53 %, CPP - 50 %). Las reacciones adversas son presentadas en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas de grados 1-5 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia vs. quimioterapias sola en el estudio GOG-0218.

Reacción Adversa ^a	Avastin con carboplatino y paclitaxel seguido de Avastin solo* (N=608)	Avastin con carboplatino y paclitaxel** (N= 607)	Carboplatino y paclitaxel*** (N= 602)
General			
Fatiga	80%	72%	73%
Gastrointestinal			
Náusea	58%	53%	51%
Diarrea	38%	40%	34%
Estomatitis	25%	19%	14%
Musculoesquelético y Tejido Conectivo			
Artralgia	41%	33%	35%
Dolor en la extremidad	25%	19%	17%
Debilidad muscular	15%	13%	9%
Sistema Nervioso			
Cefalea	34%	26%	21%
Disartria	12%	10%	2%
Vascular			
Hipertensión	32%	24%	14%
Respiratorio, Torácico Mediastino			
Epistaxis	31%	30%	9%
Disnea	26%	28%	20%
Trastornos de la mucosa nasal	10%	7%	4%

^a NCI-CTC versión 3, * CPB15+, ** CPB15, ***CPP

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente resistente a platino

La seguridad de Avastin fue evaluada en 179 pacientes que recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio multicéntrico y abierto (MO22224) en el cual los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a Avastin con quimioterapia o quimioterapia sola en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente resistente al platino que recurrió dentro de < 6 meses desde la terapia basada en platino más reciente (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas). Los pacientes no habían recibido más de 2 regímenes de quimioterapia previos. El estudio excluyó a los pacientes con evidencia de involucramiento recto-sigmoideo por examen pélvico o involucramiento intestinal por exploración en una tomografía computarizada o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Cuarenta por ciento de los pacientes en el brazo de

quimioterapia sola recibieron Avastin solo tras la progresión. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 2\%$) en 179 pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparados con 181 pacientes que recibieron quimioterapia sola fueron hipertensión (6.7 % vs. 1.1 %) y síndrome de eritrodisestesia palmar - plantar (4.5 % vs. 1.7 %).

Las reacciones adversas son presentadas en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacción adversa de Grados 2-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia vs quimioterapia sola en el estudio MO22224

Reacción Adversa*	Avastin con Quimioterapia (N=179)	Quimioterapia (N=181)
Hematología		
Neutropenia	31%	25%
Vascular		
Hipertensión	19%	6%
Sistema Nervioso		
Neuropatía sensorial periférica	18%	7%
General		
Inflamación de mucosa	13%	6%
Renal y Urinario		
Proteinuria	12%	0.6%
Piel y Tejido Subcutáneo		
Eritrodisestesia palmo-plantar	11%	5%
Infección		
Infección	11%	4%
Respiratorio, Torácico y Mediastino		
Epistaxis	5%	0%

*NCI-CTC version 3

*Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino
Estudio AVF4095g*

La seguridad de Avastin fue evaluada en 247 pacientes que recibieron al menos una dosis de Avastin en un estudio doble ciego (AVF4095g) en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompas de falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino. (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Avastin (15 mg/kg) o placebo cada 3 semanas con carboplatino y gemcitabina por 6 a 10 ciclos seguido por Avastin o placebo solo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 2\%$) en pacientes que reciben Avastin con quimioterapia comparado con placebo y quimioterapia fueron: trombocitopenia (40 % vs. 34 %), náusea (4 % vs. 1.3 %), fatiga (6 % vs. 4 %), cefalea (4 % vs. 0.9 %), proteinuria (10 % vs. 0.4 %), disnea (4 % vs. 1.7 %), epistaxis (5 % vs. 0.4 %), e hipertensión (17 % vs. 0.9 %). Las reacciones Adversas son presentadas en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas Grados 1-5 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin con Quimioterapia vs. placebo con Quimioterapia en el estudio AVF4095g

Reacción adversa*	Avastin con Carboplatino y Gemcitabina (N=247)	Placebo con Carboplatino y Gemcitabina (N=233)
General		
Fatiga	82%	75%
Inflamación de mucosa	15%	10%
Gastrointestinal		
Náusea	72%	66%
Diarrea	38%	29%
Estomatitis	15%	7%
Hemorroides	8%	3%
Sangrado gingival	7%	0%
Hemorragia		
Trombocitopenia	58%	51%
Respiratorio, Torácico y Mediastino		
Epistaxis	55%	14%
Disnea	30%	24%
Tos	26%	18%
Dolor orofaríngeo	16%	10%
Disfonía	13%	3%
Rinorrea	10%	4%
Congestión sinusal	8%	2%
Sistema Nervioso		
Cefalea	49%	30%
Mareo	23%	17%
Vascular		
Hipertensión	42%	9%
Tejido Musculoesquelético y Conectivo		
Artralgia	28%	19%
Dolor de espalda	21%	13%
Psiquiátrico		
Insomnio	21%	15%
Renal y urinario		
Proteinuria	20%	3%
Lesiones y procedimientos		
Contusión	17%	9%
Infecciones		
Sinusitis	15%	9%

*NCI-CTC versión 3

Estudio GOG-0213

La seguridad de Avastin fue evaluada en un estudio abierto, controlado, (GOG-0213) en 325 pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino, quienes no habían recibido más de un régimen de quimioterapia previo. (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir carboplatino y paclitaxel por 6 a 8 ciclos o Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) con carboplatino y paclitaxel por 6 a 8 ciclos seguido por Avastin como un agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de la población de seguridad fueron similares a los datos demográficos de la población de eficacia.

Las reacciones adversas Grados 3-4 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 2\%$) en pacientes que reciben Avastin con quimioterapia comparado con quimioterapia sola fueron: hipertensión (11 % vs. 0.6 %), fatiga

(8 % vs. 3 %), neutropenia febril (6 % vs. 3 %), proteinuria (8 % vs. 0 %), dolor abdominal (6 % vs. 0.9 %), hiponatremia (4 % vs. 0.9 %), cefalea (3 % vs. 0.9 %) y dolor en extremidad (3 % vs. 0 %). Las reacciones adversas son presentadas en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversa Grados 1-5 que ocurrieron con mayor incidencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia vs quimioterapia sola en el estudio GOG-0213

Reacción Adversa*	Avastin con Carboplatino y Paclitaxel (N=325)	Carboplatino y Paclitaxel (N=332)
Tejido Muscoloesquelético y conectivo		
Artralgia	45%	30%
Mialgia	29%	18%
Dolor en la extremidad	25%	14%
Dolor de espalda	17%	10%
Debilidad muscular	13%	8%
Dolor de cuello	9%	0%
Vascular		
Hipertensión	42%	3%
Gastrointestinal		
Diarrea	39%	32%
Dolor abdominal	33%	28%
Vómito	33%	25%
Estomatitis	33%	16%
Sistema Nervioso		
Cefalea	38%	20%
Disartria	14%	2%
Mareo	13%	8%
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	35%	25%
Hiperglicemia	31%	24%
Hipomagnesemia	27%	17%
Hiponatremia	17%	6%
Pérdida de peso	15%	4%
Hipocalcemia	12%	5%
Hipoalbuminemia	11%	6%
Hiperpotasemia	9%	3%
Respiratorio, Torácico y mediastino		
Epistaxis	33%	2%
Disnea	30%	25%
Tos	30%	17%
Rinitis alérgica	17%	4%
Trastornos de la mucosa nasal	14%	3%
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción exfoliativa	23%	16%
Trastornos de la uñas	10%	2%
Piel seca	7%	2%
Renal y Urinario		

Proteinuria	17%	1%
Incremento de creatinina en sangre	13%	5%
Hepático		
Incremento del Aspartato Aminotransferasa	15%	9%
General		
Dolor torácico	8%	2%
Infecciones		
Sinusitis	7%	2%

*NCI-CTC versión 3

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

La seguridad de Avastin en combinación con atezolizumab fue evaluada en el IMbrave150, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado, metastásico o irreseccable quienes no han recibido tratamiento sistémico previo (véase la sección 3.1). Los pacientes recibieron 1200 mg de atezolizumab por vía intravenosa seguidos por 15 mg/kg de Avastin (n = 329) cada 3 semanas, o 400 mg de sorafenib (n=156) suministrados por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a Avastin fue 6.9 meses (rango: 0-16 meses) y la de atezolizumab fue 7.4 meses (rango: 0-16 meses).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en 4.6 % de los pacientes en el brazo de Avastin y atezolizumab. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la muerte fueron vrices hemorrágicas esofágicas y gastrointestinales (1.2 %) e infecciones (1.2 %).

Las reacciones adversas serias ocurrieron en 38 % de los pacientes en el brazo de Avastin y atezolizumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron hemorragia gastrointestinal (7 %), infecciones (6 %), y pirexia (2.1 %).

Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de Avastin ocurrieron en 15 % de los pacientes en el brazo de Avastin y atezolizumab. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de Avastin fueron hemorragias (4.9 %), incluyendo sangramiento de vena varicosa, hemorragia gastrointestinal, subaracnoidea y pulmonar; e incremento de transaminasas o bilirrubina (0.9 %).

Las reacciones adversas que llevaron a interrupción de Avastin ocurrieron en 46 % de los pacientes en el brazo de Avastin y atezolizumab; las más comunes (≥ 2 %) fueron proteinuria (6 %); infecciones (6 %); hipertensión (6 %); anomalías de laboratorio de función hepática incluyendo incremento en transaminasas, bilirrubina, o fosfatasa alcalina (4.6 %); hemorragias gastrointestinales (3 %); trombocitopenia / disminución en recuento de plaquetas (4.3 %); y pirexia (2.4 %).

Las Tablas 9 y 10 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron Avastin y atezolizumab en IMbrave150.

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 10 % de los Pacientes con CHC Recibiendo Avastin en el IMbrave150

Reacción Adversa	Avastin en combinación con atezolizumab (n = 329)		Sorafenib (n=156)	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4* (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4* (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	30	15	24	12

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de la Administración				
Fatiga / astenia*	26	2	32	6
Pirexia	18	0	10	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	20	3	7	0.6
Investigaciones				
Disminución de Peso	11	0	10	0
Trastornos de Piel y de Tejido Subcutáneo				
Prurito	19	0	10	0
Rash	12	0	17	2.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	19	1.8	49	5
Constipación	13	0	14	0
Dolor Abdominal	12	0	17	0
Nausea	12	0	16	0
Vómito	10	0	8	0
Trastornos de Metabolismo y de Nutrición				
Disminución de Apetito	18	1.2	24	3.8
Trastornos Respiratorios, Torácicos y de Mediastino				
Tos	12	0	10	0
Epistaxis	10	0	4.5	0
Daño, Envenenamiento, y Complicaciones de Procedimiento				
Reacción Relacionada con la Infusión	11	2.4	0	0

²Clasificado según el NCI CTCAE v4.0

*Incluye fatiga y astenia

Tabla 10: Anomalías de Laboratorio Empeorando a partir de la Línea Basal Ocurriendo en $\geq 20\%$ de los Pacientes con CHC Recibiendo Avastin en IMbrave150

Anomalía de Laboratorio	Avastin en combinación con atezolizumab (n=329)		Sorafenib (n=156)	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4* (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4* (%)
Química				
Incremento de AST	86	16	90	16
Incremento de Fosfatasa Alcalina	70	4	76	4.6
Incremento de ALT	62	8	70	4.6
Disminución de Albúmina	60	1.5	54	0.7
Disminución de Sodio	54	13	49	9
Incremento de Glucosa	48	9	43	4.6

Disminución de Calcio	30	0.3	35	1.3
Disminución de Fósforo	26	4.7	58	16
Incremento de Potasio	23	1.9	16	2
Hipomagnesemia	22	0	22	0
Hematología				
Disminución de Plaquetas	68	7	63	4.6
Disminución de Linfocitos	62	13	58	11
Disminución de Hemoglobina	58	3.1	62	3.9
Incremento de Bilirrubina	57	8	59	14
Disminución de Leucocitos	32	3.4	29	1.3
Disminución de Neutrófilos	23	2.3	16	1.1

Cada incidencia en los test está basada en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición en la línea basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: Avastin más atezolizumab (222-323) y sorafenib (90-153) NA = No aplica.

**Clasificado según el NCI CTCAE v4.0*

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, manejo de muestras, momento de la recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra bevacizumab en los estudios descritos a continuación, con la incidencia de anticuerpos en otros estudios, o con otros productos, puede llevar a confusión.

En estudios clínicos para el tratamiento adyuvante de un tumor sólido, 0.6 % (14/2233) de los pacientes dieron test positivo para anticuerpos anti-bevacizumab emergentes del tratamiento según fueron detectados por un ensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL – por sus siglas en inglés). Entre estos 14 pacientes, tres dieron test positivo por anticuerpos neutralizantes contra bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). La significancia clínica de estos anticuerpos anti-bevacizumab no es conocido

Experiencia Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de Avastin. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de cierto tamaño, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

General: Poliserositis

Cardiovascular: Hipertensión Pulmonar, Oclusión venosa mesentérica

Gastrointestinal: Úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hemático y linfático: Pancitopenia

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la Vesícula Biliar

Trastornos musculoesqueléticos y de Tejido Conectivo: Osteonecrosis de la mandíbula

Renal: Microangiopatía trombotica renal (manifestada como proteinuria severa)

Respiratorio: Perforación de septum nasal

Vascular: Aneurisma arterial (incluyendo aortica), disecciones y ruptura

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

No está disponible información concerniente a sobredosis con Avastin.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismos de Acción

Bevacizumab se une a VEGF y previene la interacción de VEGF con sus receptores (Flt-1 y KDR) en la superficie de las células endoteliales. La interacción de VEGF con sus receptores lleva a la proliferación de células endoteliales y a la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos in vitro de angiogénesis. La administración de bevacizumab a modelos de xeno-trasplante de cáncer de colon en ratones nude (sin timo) causó reducción del crecimiento microvascular e inhibición de la progresión metastásica de la enfermedad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer colorrectal metastásico

Estudio AVF2107g

La seguridad y eficacia de Avastin fue evaluada en un estudio doble ciego, controlado [AVF2107g (NCT00109070)] en 923 pacientes con mCRC sin tratar previamente quienes fueron aleatorizados (1:1:1) a placebo con IFL en bolo (irinotecan 125 mg/m², fluorouracilo 500 mg/m², y leucovorina 20 mg/m² suministrado una vez por semana por 4 semanas cada 6 semanas), Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas) con IFL en bolo, o Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas) con fluorouracilo y leucovorina. El enrolamiento en el brazo de Avastin con fluorouracilo y leucovorina fue descontinuado luego del ingreso de 110 pacientes de conformidad con el diseño adaptativo especificado en el protocolo. Avastin fue continuado hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o por un máximo de 96 semanas. La medición de resultado principal fue la supervivencia global (SG).

La mediana de la edad fue 60 años; 60% eran hombres, 79% eran Blancos, 57% tenía un estatus de desempeño de ECOG de 0, 21% tenía un primario rectal y 28% recibieron quimioterapia adyuvante previa. El sitio dominante de la enfermedad fue extra-abdominal en 56% de los pacientes y era el hígado en 38% de los pacientes.

La adición de Avastin mejoró la supervivencia a través de subgrupos definidos por edad (< 65 años, ≥ 65 años) y sexo. Los resultados se presentan en la Tabla 11 y en la Figura 1.

Tabla 11: Resultados de eficacia en el Estudio AVF2107g

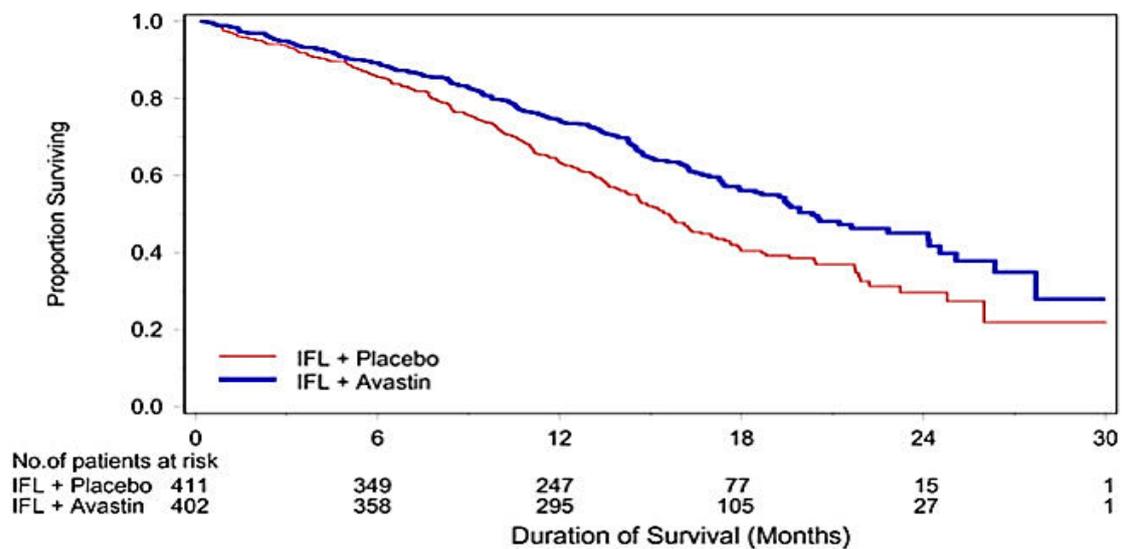
Parámetros de Eficacia	Avastin con IFL en bolo (N=402)	Placebo con IFL en bolo (N=411)
Supervivencia global		
Mediana, en meses	20.3	15.6
Hazard ratio (95% IC)	0.66 (0.54, 0.81)	
Valor p ^a	< 0.001	

Supervivencia libre de progresión		
Mediana, en meses	10.6	6.2
Hazard ratio (95% IC)	0.54 (0.45, 0.66)	
Valor p^a	< 0.001	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	45%	35%
Valor p^b	< 0.01	
Duración de respuesta		
Mediana en meses	10.4	7.1

^apor test log rank estratificado.

^bpor test χ^2

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier para Duración de Supervivencia de Cáncer Colorrectal Metastásico en el Estudio AVF2107g



Entre los 110 pacientes aleatorizados a Avastin con fluorouracilo y leucovorina, la mediana de SG fue 18.3 meses, la mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue 8.8 meses, la tasa de respuesta global (ORR – por sus siglas en inglés) fue 39 %, y la mediana de la duración de respuesta fue 8.5 meses.

Estudio E3200

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluados en un estudio aleatorizado, abierto, controlado [E3200 (NCT00025337)] en 829 pacientes que fueron tratados previamente con irinotecan y fluorouracilo para terapia inicial por enfermedad metastásica o como terapia adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a FOLFOX4 (Día 1: oxaliplatino 85 mg/m² y leucovorina 200 mg/m² concurrentemente, luego fluorouracilo 400 mg/m² en bolo seguido por 600 mg/m² continuamente; Día 2: leucovorina 200 mg/m², luego fluorouracilo 400 mg/m² en bolo seguido por 600 mg/m² continuamente; cada 2 semanas), Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas antes de FOLFOX4 en el Día 1) con FOLFOX4, o Avastin solo (10 mg/kg cada 2 semanas). Avastin fue continuado hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medición de resultado principal fue la SG.

El brazo de solo Avastin fue cerrado a la acumulación luego del ingreso de 244 de los 290 pacientes planificados después de un análisis interino por el comité de monitoreo de datos basado en evidencia de supervivencia disminuida comparado con FOLFOX4 solo.

La mediana de la edad fue 61 años; 60% eran hombres, 87% eran Blancos, 49% tenían un estatus de desempeño de ECOG de 0, 26% recibieron terapia de radiación previa, y 80% recibieron quimioterapia

adyuvante previa, 99% recibieron irinotecan previo con o sin fluorouracilo para enfermedad metastásica, y 1% recibió irinotecan y fluorouracilo previo como terapia adyuvante.

La adición de Avastin a FOLFOX4 resultó en supervivencia significativamente más larga al ser comparada con FOLFOX4 solo; la mediana de la SG fue 13.0 meses vs. 10.8 meses [Cociente de Riesgos (HR) 0.75 (95% IC: 0.63, 0.89), valor p de 0.001 test log rank estratificado] con beneficio clínico visto en subgrupos definidos por edad (<65 años, ≥ 65 años) y sexo. La PFS y la ORR basadas en la evaluación del investigador fueron mayores en pacientes que recibieron Avastin con FOLFOX4.

Estudio TRC-0301

La actividad de Avastin con fluorouracilo (como bolo o perfusión) y leucovorina fue evaluada en un estudio de brazo único [TRC-0301 (NCT00066846)] enrolando 339 pacientes con mCRC con progresión de la enfermedad seguido tanto en quimioterapia basada en irinotecan y en oxaliplatino. Setenta y tres por ciento de los pacientes recibieron bolo concurrente de fluorouracilo y leucovorina. Fue verificada una respuesta parcial objetiva en los primeros 100 pacientes evaluables por una ORR de 1% (95% IC: 0%, 5.5%).

Estudio ML18147

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluados en un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multinacional, controlado [ML18147 (NCT00700102)], en 820 pacientes con mCRC confirmado histológicamente quienes habían progresado en un régimen de primera línea que contenía Avastin. Los pacientes fueron excluidos si ellos progresaron dentro de 3 meses del inicio de quimioterapia de primera línea y si ellos recibieron Avastin por menos de 3 meses consecutivos en el escenario en primera línea. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) dentro de 3 meses luego de discontinuar Avastin como terapia de primera línea para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina - irinotecan o fluoropirimidina – oxaliplatino con o sin Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas o 7.5 mg/kg cada 3 semanas). La elección de la terapia de segunda línea estaba supeditada a la quimioterapia de primera línea. La terapia de segunda línea fue administrada hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La medición del resultado principal fue la SG. Un resultado secundario de medición fue la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés).

La mediana de la edad fue 63 años (21 a 84 años); 64% eran hombres, 52% tenían un estatus de desempeño de ECOG de 1, 44% tenían un estatus de desempeño de ECOG de 0, 58% recibieron terapia basada en irinotecan como tratamiento de primera línea, 55% progresaron en tratamiento de primera línea dentro de 9 meses, y 77% recibieron su última dosis de Avastin como tratamiento de primera línea dentro de 42 días de haber sido aleatorizados. Los regímenes de quimioterapia de segunda línea estuvieron generalmente balanceados entre cada brazo.

La adición de Avastin a quimioterapia basada en fluoropirimidina resultó en una prolongación estadísticamente significativa de la SG y de la PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés). No hubo diferencia significativa en la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés). Los resultados se presentan en la Tabla 12 y en la Figura 2.

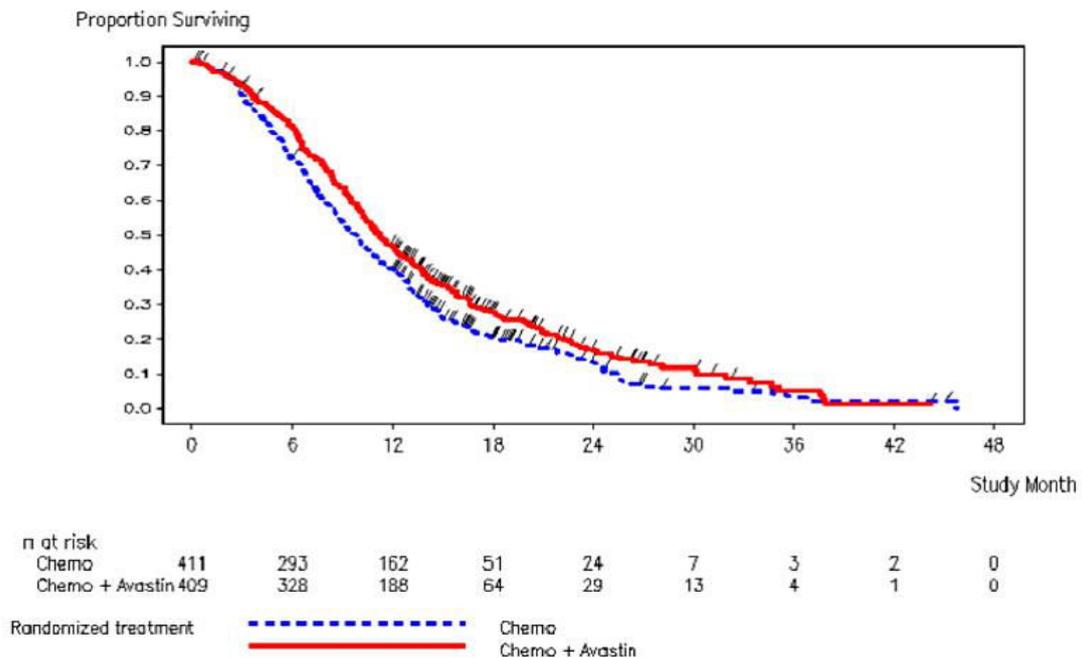
Tabla 12: Resultados de eficacia en el Estudio ML18147

Parámetros de Eficacia	Avastin con Quimioterapia (N=409)	Quimioterapia (N=411)
Supervivencia global^a		
Mediana en meses	11.2	9.8
Hazard ratio (95% IC)	0.81 (0.69, 0.94)	
Supervivencia libre de progresión^b		
Mediana en meses	5.7	4.0
Hazard ratio (95% IC)	0.68 (0.59, 0.78)	

^ap = 0.0057 por test log rank no estratificado.

^bvalor p < 0.0001 por test log rank no estratificado.

Figura 2: Curvas Kaplan-Meier para Duración de Supervivencia en Cáncer Colorrectal Metastásico en el Estudio ML18147



Falta de Eficacia en el Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon

La falta de eficacia de Avastin como un adyuvante a la quimioterapia estándar para el tratamiento del cáncer de colon fue determinada en dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, multicéntricos.

El primer estudio [BO17920 (NCT00112918)] fue conducido en 3451 pacientes con cáncer de colon de alto riesgo estadio II y III, quienes se habían sometido a cirugía para cáncer de colon con intención curativa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Avastin a una dosis equivalente a 2.5 mg/kg/semana bien en un programa cada 2 semanas con FOLFOX4 (N=1155), o en un programa cada 3 semanas con XELOX (N=1145) o FOLFOX4 solo (N=1151). La medición de resultado principal fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en pacientes con cáncer de colon estadio III.

La mediana de la edad fue 58 años; 54% eran hombres, 84% eran Blancos y 29% eran ≥ 65 años. Ochenta y tres por ciento tenían enfermedad estadio III.

La adición de Avastin a la quimioterapia no mejoró la DFS. Al ser comparado con FOLFOX4 solo, la proporción de pacientes estadio III con recurrencia de la enfermedad o con muerte debido a la progresión de la enfermedad fue numéricamente mayor para pacientes que recibieron Avastin con FOLFOX4 o con XELOX. Los cocientes de riesgo para la DFS fueron 1.17 (95% IC: 0.98, 1.39) para Avastin con FOLFOX4 versus FOLFOX4 solo y 1.07 (95% IC: 0.90, 1.28) para Avastin con XELOX versus FOLFOX4 solo. Los cocientes de riesgo para la SG fueron 1.31 (95% IC: 1.03, 1.67) y 1.27 (95% IC: 1, 1.62) para la comparación de Avastin con FOLFOX4 versus FOLFOX4 solo y Avastin con XELOX versus FOLFOX4 solo, respectivamente. Fueron observadas faltas de eficacia similares para las DFS en los brazos que contenían Avastin comparado con FOLFOX4 solo en la cohorte de alto riesgo estadio II.

En un segundo estudio [NSABP-C-08 (NCT00096278)], los pacientes con cáncer de colon con estadio II y III quienes se habían sometido a cirugía con intención curativa, fueron aleatorizados a recibir bien fuera Avastin administrado a una dosis equivalente a 2.5 mg/kg/semana con mFOLFOX6 (N=1354) o mFOLFOX6 solo (N=1356). La mediana de edad fue 57 años, 50% eran hombres y 87% Blancos. Setenta y cinco por ciento tenía enfermedad estadio III. El resultado principal fue la DFS entre los pacientes estadio III. El HR para la DFS fue 0.92 (95% IC: 0.77, 1.10). La SG no estuvo mejorada significativamente con la adición de Avastin a mFOLFOX6 [HR 0.96 (95% IC: 0.75,1.22)].

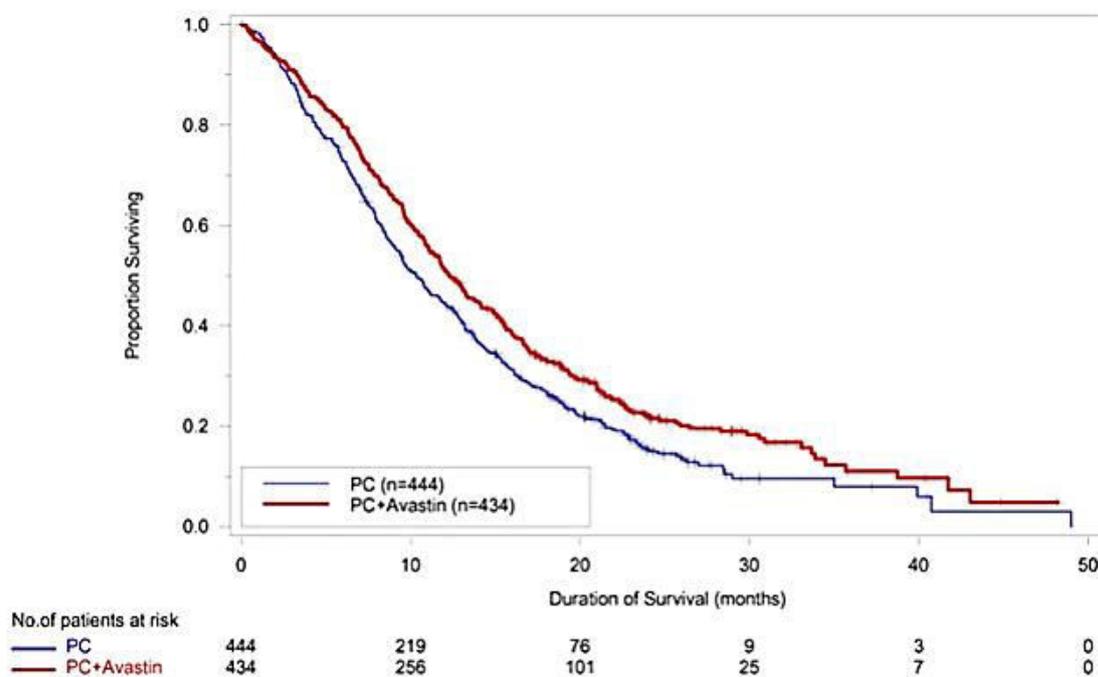
Primera Línea en Cáncer de Pulmón No microcítico No Escamoso
Estudio E4599

La seguridad y eficacia de Avastin como tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso localmente avanzado, metastásico, o recurrente, fueron estudiadas en un estudio multicéntrico, abierto único, controlado, aleatorizado, amplio y único [E4599 (NCT00021060)]. Un total de 878 pacientes sin tratamiento previo a quimioterapia con NSCLC no escamoso, localmente avanzado, metastásico o recurrente, fueron aleatorizados (1:1) a recibir seis ciclos de 21 días de paclitaxel (200 mg/m²) y carboplatino (AUC 6) con o sin Avastin 15 mg/kg. Luego de completar o discontinuar la quimioterapia, los pacientes aleatorizados a recibir Avastin continuaron recibiendo Avastin solo hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. El estudio excluyó pacientes con histología escamosa predominante (solo tumores tipo celular mixta), metástasis en SNC, hemoptisis macroscópica (1/2 cucharadita o más de sangre roja), angina inestable, o que recibieron anticoagulación terapéutica. La medición de resultado principal fue la duración de la supervivencia.

La mediana de la edad fue 63 años; 54% eran hombres, 43% eran de ≥ 65 años, y 28% tenía pérdida de peso de ≥ 5% al ingreso en el estudio. Once por ciento tenía enfermedad recurrente. Del 89% con NSCLC recientemente diagnosticado, 12% tenía Estadio IIIB con efusión pleural maligna y 76% tenía enfermedad Estadio IV.

La SG fue estadística y significativamente más larga para pacientes que recibieron Avastin con paclitaxel y carboplatino comparado con aquellos que recibieron quimioterapia sola. La mediana de la SG fue 12.3 meses vs. 10.3 meses [HR 0.80 (95% IC: 0.68, 0.94), valor p final de 0.013, test log – rank estratificado]. Basado en la evaluación del investigador que no fue verificado independientemente, los pacientes fueron reportados por tener PFS más larga con Avastin más paclitaxel y carboplatino comparado con quimioterapia sola. Los resultados se presentan en la Figura 3.

Figura 3: Curvas Kaplan-Meier para la Duración de la supervivencia en Primera Línea en Cáncer de Pulmón No microcítico No Escamoso en el Estudio E4599



En un análisis exploratorio a través de subgrupos de pacientes, el impacto de Avastin sobre la SG fue menos robusto en los siguientes subgrupos: mujeres [HR 0.99 (95% IC: 0.79, 1.25)], pacientes ≥ 65 años [HR 0.91 (95% IC: 0.72, 1.14)] y pacientes con pérdida de peso ≥ 5% al ingreso en el estudio [HR 0.96 (95% IC: 0.73, 1.26)].

Estudio BO17704

La seguridad y eficacia de Avastin en pacientes con NSCLC no escamoso, localmente avanzado, metastásico, o recurrente, quienes no habían recibido quimioterapia previa, fueron estudiadas en otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo [BO17704 (NCT00806923)]. Un total de 1043 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir cisplatino y gemcitabina con placebo, Avastin 7.5 mg/kg o Avastin 15 mg/kg. La medición de resultado principal fue la PFS. La medición de resultado secundario fue la SG.

La mediana de edad fue 58 años; 36% eran mujeres y 29% eran de ≥ 65 años. Ocho por ciento tenían enfermedad recurrente y 77% tenía enfermedad Estadio IV.

La PFS fue significativamente mayor en ambos brazos conteniendo Avastin comparado con el brazo placebo [HR 0.75 (95% IC: 0.62, 0.91), valor p de 0.0026 para Avastin 7.5 mg/kg y HR 0.82 (95% IC: 0.68; 0.98), valor p de 0.0301 para Avastin 15 mg/kg]. La adición de Avastin a cisplatino y gemcitabina falló en demostrar una mejoría en la duración de la SG [HR 0.93 (95% IC: 0.78; 1.11), valor p de 0.420 para Avastin 7.5 mg/kg y HR 1.03 (95% IC: 0.86, 1.23), valor p de 0.761 para Avastin 15 mg/kg].

Glioblastoma recurrente

Estudio EORTC 26101

La seguridad y la eficacia de Avastin fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), abierto, en pacientes con GBM recurrente (EORTC 26101, NCT01290939). Los pacientes con primera progresión luego de radioterapia y temozolomida fueron aleatorizados (2:1) a recibir Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas) con lomustina (90 mg/m² cada 6 semanas) o lomustina (110 mg/m² cada 6 semanas) sola hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el estatus de desempeño de la Organización Mundial de la Salud (0 vs. >0), uso de esteroide (si vs. no), diámetro de tumor más grande (≤ 40 vs. > 40 mm), e institución. La medición de resultado principal fue la SG. Las mediciones de resultado secundarias fueron la PFS evaluada por el investigador y la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) según el criterio de la Evaluación de Respuesta en Neuro-Oncología (RANO), calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), función cognitiva, y uso de corticosteroides.

Un total de 432 pacientes fueron aleatorizados a recibir lomustina sola (N=149) o Avastin con lomustina (N=283). La mediana de edad fue 57 años; 24.8% de los pacientes fueron ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (61%); 66% tenía una puntuación de estatus de desempeño de la OMS > 0 ; y en 56% el diámetro del tumor más grande era ≤ 40 mm. Aproximadamente 33% de los pacientes aleatorizados a recibir lomustina recibieron Avastin luego de la progresión documentada.

No fue observada diferencia en la SG (HR 0.91, valor p de 0.4578) entre los brazos; por lo tanto, todas las mediciones de resultado secundarias son descriptivas solamente. La PFS fue más larga en el brazo Avastin con lomustina [HR 0.52 (95% IC: 0.41, 0.64)] con una mediana de PFS de 4.2 meses en el brazo Avastin con lomustina y 1.5 meses en el brazo lomustina. Entre el 50% de los pacientes que recibieron corticosteroides en el momento de la aleatorización, un mayor porcentaje de pacientes en el brazo Avastin con lomustina discontinuó los corticosteroides (23% vs. 12%).

Estudio AVF3708g y Estudio NCI 06-C-0064E

Un estudio de brazo único en centro único (NCI 06-C-0064E) y un estudio aleatorizado, multicéntrico, no comparativo [AVF3708g (NCT00345163)] evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con GBM tratado previamente. Las tasas de respuesta en ambos estudios fueron evaluadas con base en el criterio modificado de la OMS que consideró el uso de corticosteroides. En el AVF3708g, la tasa de respuesta fue 25.9% (95% IC: 17%, 36.1%) con una mediana de duración de respuesta de 4.2 meses (95% IC: 3, 5.7). En el Estudio NCI 06-C-0064E, la tasa de respuesta fue 19.6% (95% IC: 10.9%, 31.3%) con una mediana de duración de la respuesta de 3.9 meses (95% IC: 2.4, 17.4).

Carcinoma de células renales metastásico

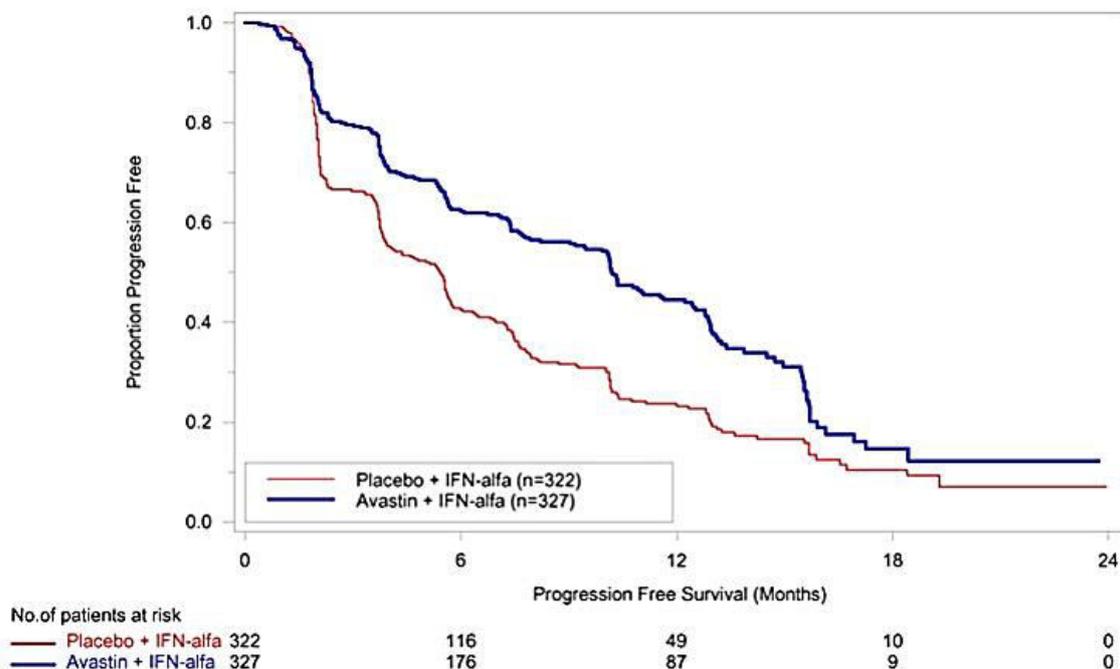
Estudio BO17705

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluadas en pacientes con mRCC tratamiento naïve en un estudio [BO17705 (NCT00738530)] multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, internacional comparando interferón alfa y Avastin versus interferón alfa y placebo. Un total de 649 pacientes que se habían sometido a nefrectomía fueron aleatorizados (1:1) a recibir bien Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas; N = 327) o placebo (cada 2 semanas; N = 322) con interferón alfa (9 MIU por vía subcutánea tres veces por semana por un máximo de 52 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medición de resultado principal fue la PFS evaluada por el investigador. Las mediciones de resultado secundarias fueron la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) y la SG.

La mediana de edad fue 60 años (18 a 82 años); 70% eran hombres y 96% eran Blancos. La población de estudio fue caracterizada por puntuaciones de Motzer como sigue: 28% favorable (0), 56% intermedia (1 - 2), 8% pobre (3 - 5) y 7% faltante.

La PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) estuvo prolongada de manera estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron Avastin comparado con placebo; la mediana de la PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) fue 10.2 meses vs. 5.4 meses [HR 0.60 (95 % IC: 0.49, 0.72), valor $p < 0.0001$, test log – rank estratificado]. Entre los 595 pacientes con enfermedad medible, la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) también fue significativamente mayor (30% vs. 12%, valor $p < 0.0001$, test CMH estratificado). No hubo mejoría en la SG basado en el análisis final conducido luego de 444 muertes, con una mediana de SG de 23 meses en los pacientes que recibieron Avastin con interferón alfa y 21 meses en pacientes que recibieron interferón solo [HR 0.86, (95% IC: 0.72, 1.04)]. Los resultados se presentan en la Figura 4.

Figura 4: Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en Carcinoma de Células Renales Metastásico en el Estudio BO17705



Cáncer Cervical Persistente, Recurrente, o Metastásico

Estudio GOG-0240

La seguridad y eficacia de Avastin fue evaluada en pacientes con Cáncer Cervical Persistente, Recurrente, o Metastásico en un estudio [GOG-0240 (NCT00803062)] aleatorizado, multicéntrico, de cuatro brazos, comparando Avastin con quimioterapia versus quimioterapia sola. Un total de 452 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) a recibir paclitaxel y cisplatino con o sin Avastin, o paclitaxel y topotecán con o sin Avastin.

Los regímenes de dosificación para Avastin, paclitaxel, cisplatino y topotecán fueron como sigue:

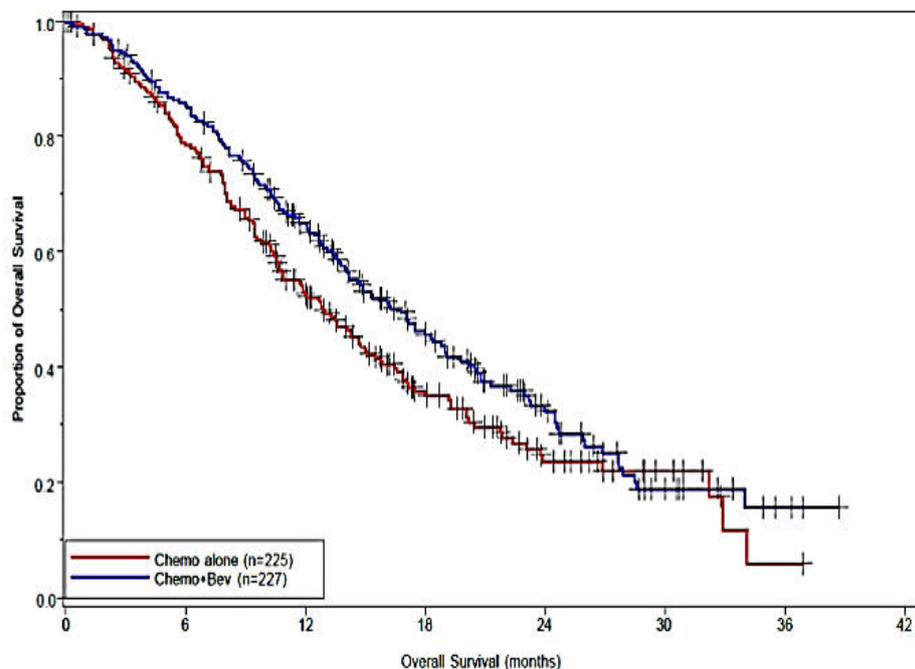
- Día 1: Paclitaxel 135 mg/m² por 24 horas, Día 2: cisplatino 50 mg/m² con Avastin;
- Día 1: Paclitaxel 175 mg/m² por 3 horas, Día 2: cisplatino 50 mg/m² con Avastin;
- Día 1: Paclitaxel 175 mg/m² por 3 horas con cisplatino 50 mg/m² con Avastin;
- Día 1: Paclitaxel 175 mg/m² por 3 horas con Avastin, Días 1-3: topotecán IV 0.75 mg/m² por 30 minutos.

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o reacciones adversas inaceptables. La medición de resultado principal fue la SG. Las mediciones de resultado secundarias incluyeron la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés).

La mediana de edad fue 48 años (20 a 85 años). De los 452 pacientes aleatorizados al inicio, 78% de los pacientes eran Blancos, 80% había recibido radiación previa, 74% había recibido quimioterapia previa concurrente con radiación y 32% tenía un intervalo libre de platino de menos de 6 meses. Los pacientes tenían un estatus de desempeño de GOG de 0 (58%) o 1 (42%). Las características demográficas y de la enfermedad estaban balanceadas a lo largo de los brazos.

Los resultados se presentan en la Figura 5, Tabla 13 y 14.

Figura 5: Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Global en Cáncer Cervical Persistente, Recurrente o Metastásico en el Estudio GOG-0240



Number at Risk:

Chemo alone

Chemo+Bev

225	171	102	49	21	8	1	0
227	188	128	73	35	12	3	0

Tabla 13: Resultados de eficacia en el Estudio GOG-0240

Parámetros de Eficacia	Avastin con quimioterapia (N=227)	Quimioterapia (N=225)
Supervivencia global		
Mediana en meses ^a	16.8	12.9
Hazard ratio (95% IC)	0.74 (0.58, 0.94)	
Valor <i>p</i> ^b	0.0132	

^aEstimados de Kaplan-Meier.

^bTest log-rank (estratificado).

La ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) fue mayor en pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia [45% (95% IC: 39, 52)] comparada con pacientes que recibieron quimioterapia sola [34% (95% IC: 28,40)].

Tabla 14: Resultados de eficacia en el Estudio GOG-0240

Parámetros de Eficacia	Topotecán y Paclitaxel con o sin Avastin (N=223)	Cisplatino y Paclitaxel con o sin Avastin (N=229)
Supervivencia global		
Mediana en meses ^a	13.3	15.5
Hazard ratio (95% IC)	1.15 (0.91, 1.46)	
Valor <i>p</i>	0.23	

^aEstimados de Kaplan-Meier.

El HR para la SG con Avastin más cisplatino y paclitaxel al comparar con cisplatino y paclitaxel solo fue 0.72 (95% IC: 0.51, 1.02). El HR para la SG con Avastin más topotecán y paclitaxel al comparar con topotecán y paclitaxel solo fue 0.76 (95% IC: 0.55, 1.06).

Cáncer Peritoneal Primario, de Trompas de Falopio, o de Ovario Epitelial Estadio III o IV luego de la Resección Quirúrgica Inicial

Estudio GOG-0218

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres brazos [Estudio GOG-0218 (NCT00262847)] evaluándose el efecto de agregar Avastin a carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con Cáncer Peritoneal Primario, de Trompa de Falopio, o de Ovario Epitelial Estadio III o IV (N=1873) luego de una resección quirúrgica inicial. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a uno de los siguientes brazos:

- CPP: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos, con placebo concurrente iniciando en el ciclo 2, seguido por placebo solo cada tres semanas por un total de hasta 22 ciclos de terapia (n=625) o
- CPB15: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos, con Avastin concurrente iniciando en el ciclo 2, seguido por placebo solo cada tres semanas por un total de hasta 22 ciclos de terapia (n=625) o
- CPB15+: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos, con Avastin concurrente iniciando en el ciclo 2, seguido por Avastin como un agente único cada tres semanas por un total de hasta 22 ciclos de terapia (n=623).

La medición de resultado principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador. La SG fue una medida de resultado secundaria.

La mediana de edad fue 60 años (rango 22 - 89 años) y 28 % de los pacientes eran >65 años de edad. En general, aproximadamente 50 % de los pacientes tenía una PS de GOG de 0 al inicio, y 43 % una puntuación de PS de GOG de 1. Los pacientes tenían bien cáncer de ovario epitelial (83 %), cáncer peritoneal primario (15 %), o cáncer de trompas de falopio (2 %). El tipo histológico más común fue el

adenocarcinoma seroso (85 % en los brazos CPP y CPB15, 86 % en el brazo CPB15+). En general, aproximadamente 34 % de los pacientes tenía resección FIGO Estadio III con enfermedad residual < 1cm, 40 % tenía resección Estadio III con enfermedad residual >1 cm, and 26 % tenía resección de enfermedad Estadio IV.

La mayoría de los pacientes en los tres brazos de tratamiento recibió tratamiento antineoplásico subsecuente, 78.1 % en el brazo CPP, 78.6 % en el brazo CPB15, y 73.2 % en el brazo CPB15+. Una mayor proporción de los pacientes en el brazo CPP (25.3 %) y en el brazo CPB15 (26.6 %) recibió al menos un tratamiento anti-angiogénicos (incluyendo bevacizumab) luego de la discontinuación del estudio comparado con el brazo CPB15+ (15.6 %).

Los resultados se presentan en la Tabla 15 y la Figura 6.

Tabla 15: Resultados de eficacia en el Estudio GOG-0218

Parámetros de Eficacia	Avastin con carboplatino y paclitaxel seguido por Avastin solo (N=623)	Avastin con carboplatino y paclitaxel (N= 625)	Carboplatino y paclitaxel (N= 625)
Supervivencia libre de progresión según el investigador			
Mediana en meses	18.2	12.8	12.0
Hazard ratio (95% IC) ^a	0.62 (0.52, 0.75)	0.83 (0.70, 0.98)	
Valor p ^b	< 0.0001	NS	
Supervivencia global^c			
Mediana en meses	43.8	38.8	40.6
Hazard ratio (95% IC) ^a	0.89 (0.76, 1.05)	1.06 (0.90, 1.24)	

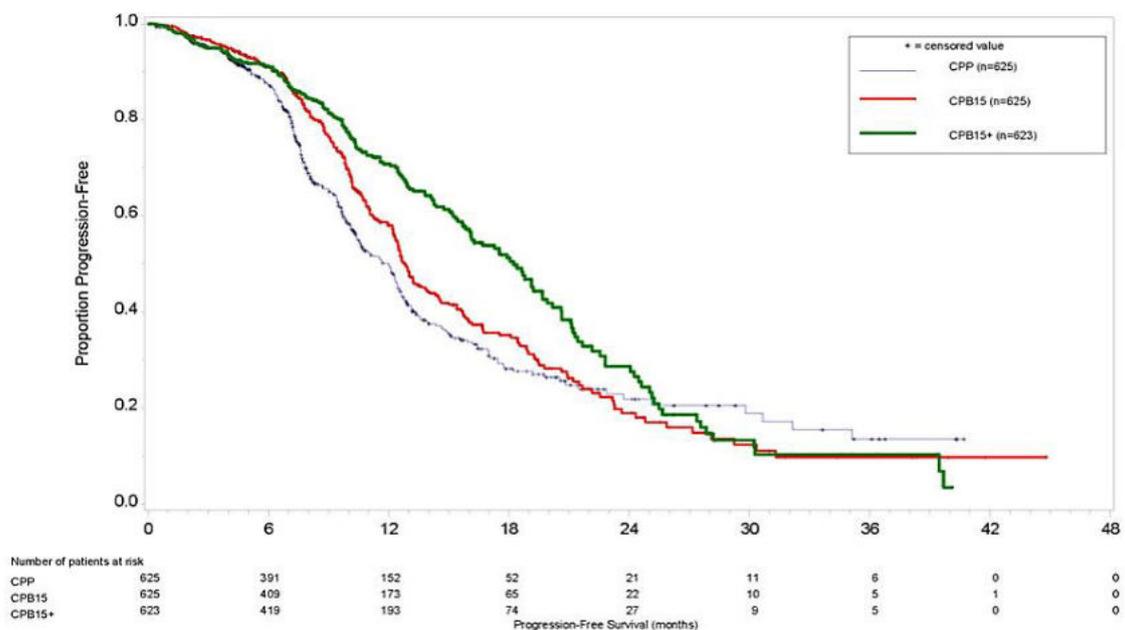
NS = no significativo

^a Relativo al brazo de control; Cociente de Riesgos estratificado

^b Valor p de dos caras basado en el test de re-aleatorización

^c Análisis final de supervivencia global

Figura 6: Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por el Investigador en Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio o Peritoneal Primario en Estadio III o IV luego de la Resección Quirúrgica Inicial en el Estudio GOG-0218



Cáncer de Ovario Epitelial, Trompas de Falopio, o Peritoneal Primario Recurrente Resistente a Platino

Estudio MO22224

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluadas en un estudio [MO22224 (NCT00976911)] aleatorizado, abierto, multicéntrico, comparando Avastin con quimioterapia versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, de trompa de falopio o peritoneal primario resistente a platino con recurrencia dentro de <6 meses desde la terapia basada en platino más reciente (N=361). Los pacientes no habían recibido más de 2 regímenes previos de quimioterapia. Los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia a la discreción del investigador: paclitaxel (80 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas; doxorubicina liposomal pegilada 40 mg/m² en el día 1 cada 4 semanas; o topotecán 4 mg/m² en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1.25 mg/m² en los días 1-5 cada 3 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o suspensión. Cuarenta por ciento de los pacientes en el brazo de quimioterapia sola recibieron solo Avastin tras la progresión. La medición de resultado principal fue la PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador. Las mediciones de resultado secundarias fueron ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) y SG.

La mediana de edad fue 61 años (25 a 84 años) y 37% de los pacientes eran de ≥65 años. Setenta y nueve por ciento tenía enfermedad medible al inicio, 87% tenía niveles de CA-125 al inicio ≥2 veces el Límite superior normal y 31% tenía ascitis al inicio. Setenta y tres por ciento tenía un intervalo libre de platino (PFI) de 3 meses a 6 meses y 27% tenía un PFI de <3 meses. El estatus de desempeño de ECOG fue 0 para 59%, 1 para 34% y 2 para 7% de los pacientes.

La adición de Avastin a la quimioterapia demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador, la cual fue soportada por un análisis de revisión retrospectivo independiente. Los resultados para la población de ITT (población con intención a tratar - por sus siglas en inglés) se presentan en la Tabla 16 y Figura 7. Los resultados para las cohortes separadas de quimioterapia se presentan en la Tabla 17.

Tabla 16: Resultados de Eficacia en el Estudio MO22224

Parámetros de Eficacia	Avastin con Quimioterapia (N=179)	Quimioterapia (N=182)
Supervivencia libre de progresión según el investigador		
Mediana (95% IC) en meses	6.8 (5.6, 7.8)	3.4 (2.1, 3.8)
HR (95% IC) ^a	0.38 (0.30, 0.49)	
Valor <i>p</i> ^b	<0.0001	
Supervivencia global		
Mediana (95% IC) en meses	16.6 (13.7, 19.0)	13.3 (11.9, 16.4)
HR (95% IC) ^a	0.89 (0.69, 1.14)	
Tasa de Respuesta global		
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio	142	144
Tasa % (95% IC)	28% (21%, 36%)	13% (7%, 18%)
Duración de respuesta		
Mediana en meses	9.4	5.4

^a según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

^b según el test log rank estratificado

Figura 7: Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por el Investigador en Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio o Peritoneal Primario Recurrente Resistente al Platino en el Estudio MO22224

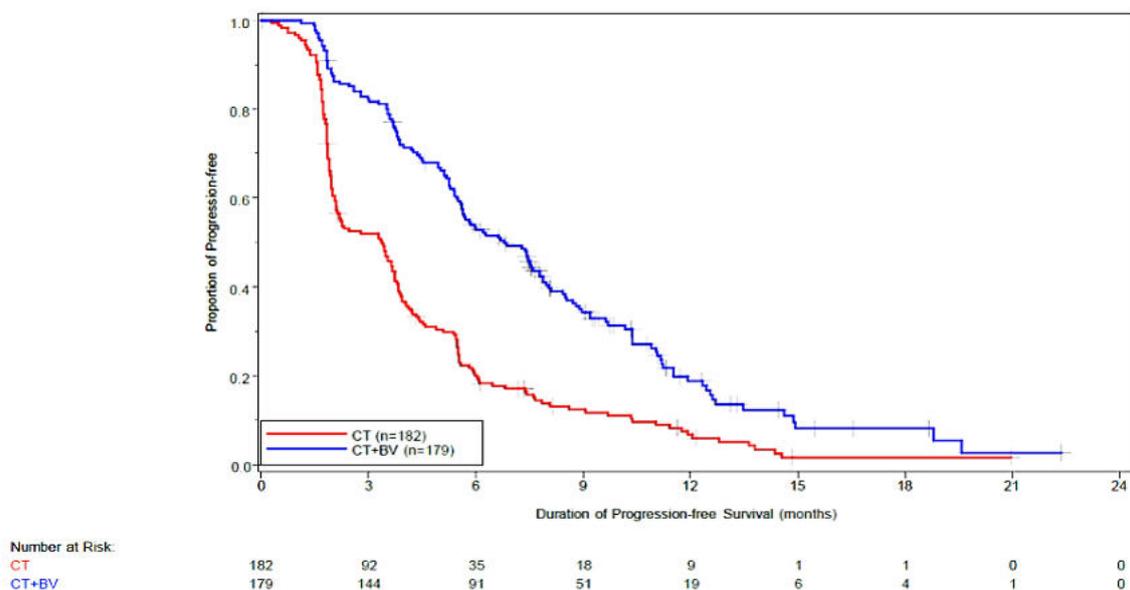


Tabla 17: Resultados de eficacia en el Estudio MO22224 por Quimioterapia

Parámetro de Eficacia	Paclitaxel		Topotecán		Doxorubicina Liposomal Pegilada	
	Avastin con Quimioterapia (N=60)	Quimioterapia (N=55)	Avastin con Quimioterapia (N=57)	Quimioterapia (N=63)	Avastin con Quimioterapia (N=62)	Quimioterapia (N=64)
Supervivencia libre de progresión según el Investigador						
Mediana en meses (95% IC)	9.6 (7.8, 11.5)	3.9 (3.5, 5.5)	6.2 (5.3, 7.6)	2.1 (1.9, 2.3)	5.1 (3.9, 6.3)	3.5 (1.9, 3.9)
Hazard ratio ^a (95% IC)	0.47 (0.31, 0.72)		0.24 (0.15, 0.38)		0.47 (0.32, 0.71)	
Supervivencia global						
Mediana en meses (95% IC)	22.4 (16.7, 26.7)	13.2 (8.2, 19.7)	13.8 (11.0, 18.3)	13.3 (10.4, 18.3)	13.7 (11.0, 18.3)	14.1 (9.9, 17.8)
Hazard ratio ^a (95% IC)	0.64 (0.41, 1.01)		1.12 (0.73, 1.73)		0.94 (0.63, 1.42)	
Tasa de Respuesta global						
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio	45	43	46	50	51	51
Tasa % (95% IC)	53 (39, 68)	30 (17, 44)	17 (6, 28)	2 (0, 6)	16 (6, 26)	8 (0, 15)

Duración de Respuesta						
Mediana en meses	11.6	6.8	5.2	NE	8.0	4.6

^a según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
NE= No Estimable

Cáncer de Ovario Epitelial, Trompas de Falopio, o Peritoneal Primario Recurrente Sensible a Platino

Estudio AVF4095g

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [Estudio AVF4095g (NCT00434642)] estudiándose Avastin con quimioterapia versus quimioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino quienes no habían recibido quimioterapia previa en el escenario recurrente o tratamiento previo con bevacizumab (N=484). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir Avastin (15 mg/kg día 1) o placebo cada 3 semanas con carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1000 mg/m² en los días 1 y 8) por 6 a 10 ciclos seguido por Avastin o placebo solo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medición de los resultados principales fueron las PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) evaluadas por el investigador. Las mediciones de resultado secundarias fueron la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) y la SG.

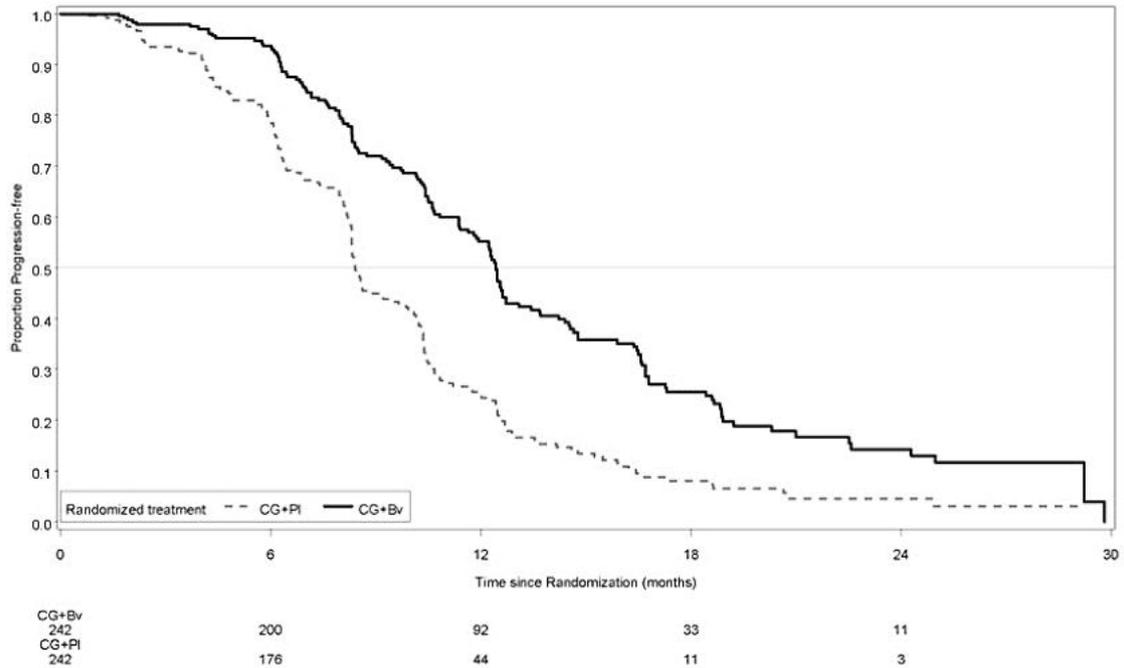
La mediana de edad fue 61 años (28 a 87 años) y 37% de los pacientes eran de ≥65 años. Todos los pacientes tenían enfermedad medible al inicio, 74% tenía niveles de CA-125 al inicio >LSN (35 U/mL). El intervalo libre de platino (PFI) fue 6 meses a 12 meses en 42% de los pacientes y >12 meses en 58 % de los pacientes. El estatus de desempeño de ECOG fue 0 o 1 para 99.8% de los pacientes.

Fue demostrada una prolongación estadísticamente significativa en la PFS entre los pacientes que recibieron Avastin con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron placebo con quimioterapia (Tabla 18 y Figura 8). La revisión radiológica independiente de la PFS fue consistente con la evaluación del investigador [HR 0.45 (95% IC: 0.35, 0.58)]. La SG no fue mejorada significativamente con la adición de Avastin a quimioterapia [HR 0.95 (95% IC: 0.77, 1.17)].

Tabla 18: Resultados de Eficacia en el estudio AVF4095g

Parámetro de Eficacia	Avastin con Gemcitabina y Carboplatino (N=242)	Placebo con Gemcitabina y Carboplatino (N=242)
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana en meses	12.4	8.4
Hazard ratio (95% IC)	0.46 (0.37, 0.58)	
Valor <i>p</i>	< 0.0001	
Tasa de respuesta global		
% de pacientes con respuesta global	78%	57%
Valor <i>p</i>	< 0.0001	

Figura 8: Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión para Cáncer de Ovario Epitelial, Trompas de Falopio, o Peritoneal Primario Recurrente Sensible al Platino en el Estudio AVF4095g



Estudio COG-0213

La seguridad y eficacia de Avastin fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, controlado y abierto [estudio GOG-0213 (NCT00565851)], de Avastin con quimioterapia versus quimioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio o peritoneal primario recurrente sensible a platino, quienes no han recibido más de un régimen previo de quimioterapia (N=673). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m² IV por 3 horas) cada 3 semanas por 6 a 8 ciclos (N=336) o Avastin (15 mg/kg) cada 3 semanas con carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m² IV por 3 horas) por 6 a 8 ciclos seguido por Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) como un agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medición de resultado principal fue la SG. Otras mediciones de resultados fueron la PFS (Supervivencia Libre de Progresión – por sus siglas en inglés) y la ORR (tasa de respuesta global – por sus siglas inglés) evaluadas por el investigador.

La mediana de edad fue 60 años (23 - 85 años) y 33% de los pacientes eran ≥ 65 años de edad. Ochenta y tres por ciento tenía enfermedad medible al inicio y 74 % tenía nivel anormal de CA-125 al inicio. Diez por ciento de los pacientes había recibido bevacizumab previamente. Veinte y seis por ciento tenía un PFI de 6 meses a 12 meses y 74 % tenía un PFI de >12 meses. El estatus de desempeño de GOG fue 0 o 1 para 99 % de los pacientes.

Los resultados se presentan en la Tabla 19 y en la Figura 9.

Tabla 19: Resultados de eficacia en el Estudio GOG-0213

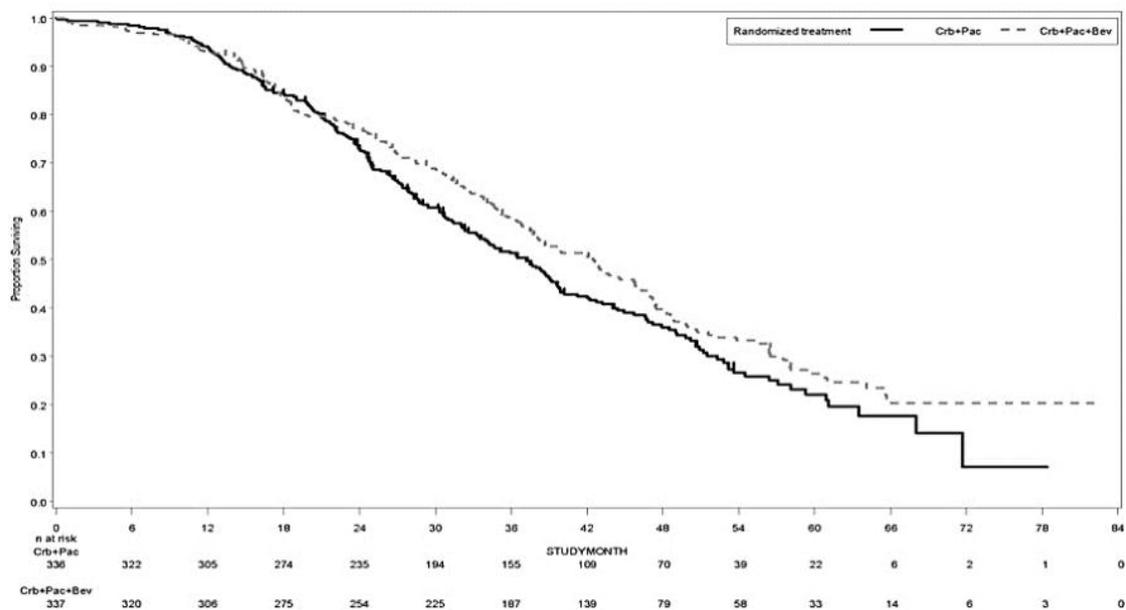
Parámetro de Eficacia	Avastin con Carboplatino y Paclitaxel (N=337)	Carboplatino y Paclitaxel (N=336)
Supervivencia global		
Mediana en meses	42.6	37.3
Hazard ratio (95% IC) (IVRS) ^a	0.84 (0.69, 1.01)	
Hazard ratio (95% IC) (eCRF) ^b	0.82 (0.68, 0.996)	

Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana en meses	13.8	10.4
Hazard ratio (95% IC) (IVRS) ^a	0.61 (0.51, 0.72)	
Tasa de Respuesta global		
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio	274	286
Tasa %	213 (78 %)	159 (56 %)

^aEl HR fue estimado a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de tratamiento previo al ingreso en este estudio según el IVRS (sistema interactivo de respuesta de voz) y estatus secundario de cirugía de citorreducción.

^bEl HR fue estimado a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino previo al ingreso en este estudio según el eCRF (formato electrónico de reporte de caso) y estatus secundario de cirugía de citorreducción.

Figura 9: Curvas Kaplan Meier para Supervivencia global en Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio o Peritoneal Primario Recurrente Sensible a Platino en el Estudio GOG-0213



Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de Avastin en combinación con atezolizumab fue investigada en el IMbrave150 (NCT03434379), un estudio multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado, irreseccable y/o metastásico quienes no han recibido terapia sistémica previa. La aleatorización fue estratificada por región geográfica (Asia excluyendo Japón vs. resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs. ausencia), AFP en línea basal (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL), y por estatus de desempeño de ECOG (0 vs. 1).

Un total de 501 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir bien fuera atezolizumab como una infusión intravenosa de 1200 mg, seguido por 15 mg/kg de Avastin, en el mismo día cada 3 semanas o sorafenib 400 mg suministrado por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes pudieron discontinuar bien fuera atezolizumab o Avastin (p. ej., debido a eventos adversos) y continuar con terapia de agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable asociado con el agente único.

El estudio enroló pacientes que tenían puntuación de 0 o 1 en estatus de desempeño de ECOG y quienes no habían recibido tratamiento sistémico previo. Se requirió que los pacientes fueran evaluados por la

presencia de várices dentro de los 6 meses antes del tratamiento, y fueron excluidos si estos habían tenido sangramiento varicoso dentro de los 6 meses anteriores al tratamiento, várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangramiento, o alto riesgo de sangramiento. Fueron excluidos los pacientes con cirrosis Child - Pugh B o C, ascitis moderada o severa, historia de encefalopatía hepática; una historia de enfermedad autoinmune; administración de una vacuna viva, atenuada, dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización; administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de 4 semanas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de 2 semanas antes de la aleatorización; o metástasis cerebrales dependientes de corticosteroides o no tratadas. Las evaluaciones del tumor fueron hechas cada 6 semanas por las primeras 54 semanas y cada 9 semanas en lo sucesivo.

Las características demográficas y las características de la enfermedad en la línea basal de la población del estudio estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento. La mediana de la edad fue 65 años (rango: 26 a 88) y 83 % de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran de Asia (57 %) o Blancos (35 %); 40 % eran de Asia (excluyendo Japón). Aproximadamente 75 % de los pacientes presentaron invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática y 37 % tenía AFP en la línea basal \geq 400 ng/mL. El estatus de desempeño de ECOG en la línea basal fue 0 (62 %) o 1 (38 %). Los factores de riesgo de CHC fueron Hepatitis B en 48 % de los pacientes, Hepatitis C en 22 % y 31 % de los pacientes tenía enfermedad hepática no viral. La mayoría de los pacientes tenía enfermedad de BCLC estadio C (82 %) en la línea basal, mientras que 16 % tenía estadio B y 3 % tenía estadio A.

Las principales mediciones de resultado de eficacia fueron supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por una instalación de revisión independiente (IRF) según el RECIST v1.1. Las mediciones adicionales de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por el IRF según RECIST y mRECIST.

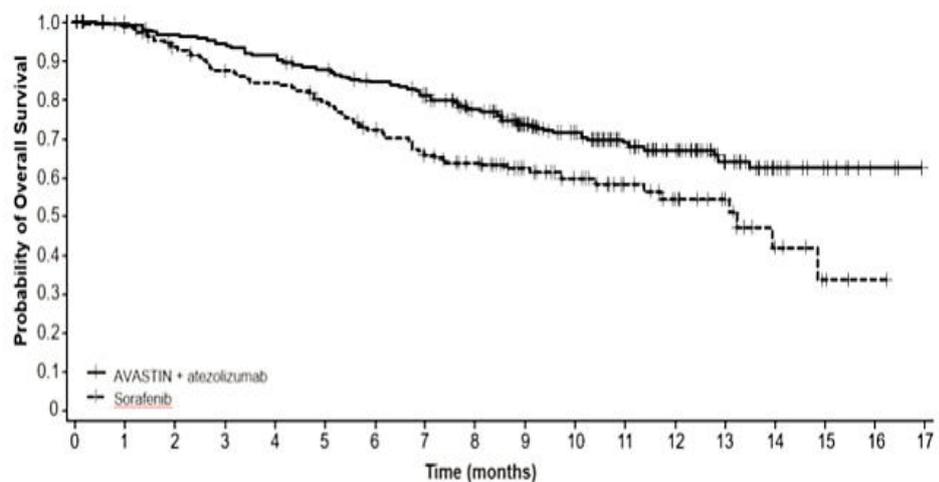
Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 20 y Figura 10.

Tabla 20: Resultados de Eficacia del IMbrave150

	Avastin en combinación con Atezolizumab (N= 336)	Sorafenib (N=165)
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	96 (29)	65 (39)
Mediana de SG en meses (95 % IC)	NE (NE, NE)	13.2 (10.4, NE)
Cociente de riesgo ¹ (95 % IC)	0.58 (0.42, 0.79)	
Valor p^2	0.0006 ²	
Supervivencia Libre de Progresión³		
Número de eventos (%)	197 (59)	109 (66)
Mediana de PFS en meses (95 % IC)	6.8 (5.8, 8.3)	4.3 (4.0, 5.6)
Cociente de riesgo ¹ (95 % IC)	0.59 (0.47, 0.76)	
Valor p	<0.0001	
Tasa de Respuesta global^{3,5} (ORR), RECIST 1.1		
Número de respondedores (%)	93 (28)	19 (12)
(95 % IC)	(23, 33)	(7,17)
Valor p^4	<0.0001	
Complete responses, n (%)	22 (7)	0
Respuestas parciales, n (%)	71 (21)	19 (12)
Duración de Respuesta^{3, 5} (DOR) RECIST 1.1		
	(n=93)	(n=19)

Mediana de DOR en meses (95 % IC)	NE (NE, NE)	6.3 (4.7, NE)
Rango (meses)	(1.3 ⁺ , 13.4 ⁺)	(1.4 ⁺ , 9.1 ⁺)
Tasa de Respuesta global^{3, 5}(ORR), CHC mRECIST		
Número de respondedores (%)	112 (33)	21 (13)
(95 % IC)	(28, 39)	(8, 19)
Valor p ⁴	<0.0001	
Complete responses, n (%)	37 (11)	3 (1.8)
Respuestas parciales, n (%)	75 (22)	18 (11)
Duración de Respuesta^{3, 5} (DOR) CHC mRECIST		
	(n=112)	(n=21)
Mediana DOR en meses (95 % IC)	NE (NE, NE)	6.3 (4.9, NE)
Rango (meses)	(1.3 ⁺ , 13.4 ⁺)	(1.4 ⁺ , 9.1 ⁺)
IC = intervalo de confianza; CHC mRECIST = Evaluación de Carcinoma Hepatocelular Modificada de RECIST; NE = no estimable; N/A = no aplicable; RECIST 1.1= Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1		
¹ Estratificado por región geográfica (Asia excluyendo Japón vs. resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs ausencia), y AFP en la línea basal (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL)		
² Basado en test log – rank estratificado de dos caras; según la comparación con nivel de significancia 0.004 (2-caras) basado en información 161/312=52 % utilizando el método de OBF		
³ Según revisión independiente de radiología		
⁴ Basado en el test de Cochran – Mantel - Haenszel de dos caras		
⁵ respuestas confirmadas		
⁺ Denota un valor censurado		

Figura 10: Gráfico de Kaplan - Meier de Supervivencia Global en el IMbrave150



No. of Patients at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
AVASTIN + atezolizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

3.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético del bevacizumab fue evaluado utilizando una prueba que mide las concentraciones totales de bevacizumab en suero (i.e., la prueba no logró distinción entre el bevacizumab libre y el bevacizumab unido al ligando de VEGF). Basado en un análisis de población farmacocinética de 491 pacientes que recibieron de 1 a 20 mg/kg de Avastin semanal, cada 2 semanas, o cada 3 semanas, la

farmacocinética de bevacizumab es lineal y la predicción del tiempo para alcanzar más de 90% de la concentración en el estado estable es 84 días. El radio de acumulación luego de una dosis de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas es 2.8.

Las simulaciones de población expuesta a bevacizumab proporcionan una mediana de concentración mínimas de 80.3 mcg/mL en el Día 84 (Percentiles 10, 90: 45, 128) luego de una dosis de 5 mg/kg una vez cada dos semanas.

Distribución

La media (% de coeficiente de variación [CV %]) del volumen de distribución central es 2.9 (22 %) L.

Eliminación

La media (CV %) de la depuración es 0.23 (33) L/día. La vida media estimada es 20 días (11 a 50 días).

Poblaciones Específicas

La depuración de bevacizumab fue variable de acuerdo al peso corporal, género, y carga tumoral. Después de corregir el peso corporal, los hombres tuvieron una depuración de bevacizumab (0.26 L/día vs. 0.21 L/día) y un volumen de distribución central mayor (3.2 L vs. 2.7 L) que las mujeres. Los pacientes con carga tumoral mayor (en o por encima de la mediana del área de superficie tumoral) tuvieron una mayor depuración de bevacizumab (0.25 L/día vs. 0.20 L/día) que los pacientes con cargas tumorales por debajo de la mediana. En el AVF2107g, no hubo evidencia de menor eficacia (cociente de riesgos para supervivencia global) en hombres o en pacientes con mayor carga tumoral tratados con Avastin al ser comparados con mujeres y con pacientes con baja carga tumoral.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño de la Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o mutagenicidad de bevacizumab.

Bevacizumab podría alterar la fertilidad. Monos cynomolgus hembras tratados con 0.4 a 20 veces la dosis humana recomendada de bevacizumab mostraron trastornos en el desarrollo folicular o ausencia de cuerpo lúteo, así como disminuciones relacionadas con la dosis en los pesos de ovarios y del útero, proliferación endometrial y el número de ciclos menstruales. Posterior a un período de recuperación de 4 o 12 semanas, se vio una tendencia que sugería reversibilidad. Después del período de recuperación de 12 semanas, la detención de la maduración folicular no se observó más, pero el peso ovárico seguía estando moderadamente bajo. La proliferación endometrial reducida no fue más ampliamente observada en el punto de recuperación de 12 semanas, sin embargo, una disminución en el peso uterino, la ausencia de cuerpo lúteo, y el número de ciclos menstruales reducido permanecieron siendo evidentes.

Toxicología y/o Farmacología animal

Los conejos a los cuales se les suministró bevacizumab presentaron una capacidad reducida de cicatrización de las heridas. Usando la incisión de piel de grosor total y los modelos circulares de herida dérmica de grosor parcial, la dosis de bevacizumab resultó en reducciones de la fortaleza de la herida, disminución de la granulación y re-epitelialización, así como un retraso en el tiempo de cierre.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- α , α -Trehalosa dihidrato
- Dihidrogenofosfato de sodio, monohidrato
- Fosfato disódico anhidro
- Agua estéril para inyección
- Polisorbato 20

4.2 Incompatibilidades

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

4.3 Período de validez

Vial (sin abrir)

36 meses.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2 y 8°C). No congelar ni agitar el vial.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Conservar este producto biológico fuera del alcance de los niños.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Avastin 100 mg/4 mL

Caja de cartón con un vial de vidrio tipo I incoloro que contiene 100 mg de bevacizumab en 4 mL de solución

Avastin 400 mg/16 mL

Caja de cartón con un vial de vidrio tipo I incoloro que contiene 400 mg de bevacizumab en 16 mL de solución

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se recomienda consignar claramente el nombre comercial de Avastin y el número de lote en el expediente del paciente. La sustitución por otro medicamento biológico requiere la autorización del médico prescriptor previa verificación de data de intercambiabilidad. Los datos que figuran en la presente información profesional sólo se aplican a Avastin.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto

Titular del registro sanitario

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Roche Farma (PERU) S.A.

Ca. Dionisio Derteano 144 Of. 1301, San Isidro, Lima 27

Teléfono: + 51 630 2930

Fecha de Revisión: Mayo 2024

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños