

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AVEGRA® (Bevacizumab).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	25 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de 4 mL. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de 16 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BIOCAD S.A.C. San Petersburgo, Federación de Rusia.
<b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>	BIOCAD S.A.C. San Petersburgo, Federación de Rusia. Edificio de Producción 2 Ingrediente farmacéutico Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-20-053-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de junio de 2020
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Bevacizumab	25 mg
α,α-Trehalosa dihidrato	
Fosfato monosódico monohidrato	
Fosfato disódico	
Polisorbato 20	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

AVEGRA® está indicado en adultos para las siguientes patologías:

Carcinoma de colon o recto

AVEGRA® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

## Cáncer de mama

AVEGRA® en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos taxanos o antraciclinas. Las pacientes que hayan recibido regímenes que contengan taxanos y antraciclinas en el contexto adyuvante en los últimos 12 meses, deben ser excluidas del tratamiento con AVEGRA® en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2. (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Cáncer de pulmón de células no pequeñas de histología distinta a la predominantemente escamosa Avegra®, además de la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, metastásico o recurrente inoperable de histología distinta a la predominantemente escamosa.

Bevacizumab en combinación con erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso avanzado, metastásico o recurrente inoperable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

## Cáncer de células renales

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

### Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario

Avegra® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios III B, III C y IV por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Avegra®, en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con primera recidiva de cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario sensible al platino que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo recurrente platinoresistente, que han recibido no más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no han recibido una terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos a los receptores del VEGF (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

## Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes".

Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. □

Embarazo (ver sección "Embarazo y lactancia"). □

**Precauciones:**

Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso".

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre del medicamento y el número de lote administrado en la historia clínica del paciente.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver sección "Efectos indeseables").

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando son tratados con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo que debe tenerse precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab, y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Las pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab presentan un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales tenían antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer dentro del campo de radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI (ver sección "Efectos indeseables")

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando son tratados con bevacizumab. Suspender permanentemente Avegra® en pacientes con fístula traqueoesofágica

(TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.-Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En casos de fístula interna no originada en el tracto gastrointestinal, debe considerarse la interrupción de Avegra®.

Complicaciones en la cicatrización de heridas (ver sección “Efectos indeseables”)

El bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse hasta al menos 28 días después de una intervención quirúrgica mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En los pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante el tratamiento, éste debe suspenderse hasta que la herida esté completamente cicatrizada. La terapia debe suspenderse en caso de cirugía electiva.

Raramente se ha notificado fascitis necrotizante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. La terapia con Avegra® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y debe iniciarse rápidamente el tratamiento adecuado.

Hipertensión (ver ver sección “Efectos indeseables”)

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hipertensión es probablemente dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra®. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. En general, se recomienda controlar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante un tratamiento antihipertensivo estándar adecuado a la situación individual del paciente afectado. No se aconseja el uso de diuréticos para controlar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra® debe suspenderse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (ver sección “Efectos indeseables”)

Se han notificado raros casos de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas compatibles con PRES, un trastorno neurológico poco frecuente, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (RM). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión junto con la interrupción de Avegra®. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan sufrido previamente PRES.

Proteinuria (ver sección “Efectos indeseables”)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando son tratados con bevacizumab. Existen pruebas que sugieren que la proteinuria de todos los Grados (Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.-Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda controlar la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver sección “Efectos indeseables”)

En estudios clínicos, la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia, que en los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad superior a 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Debe tenerse precaución al tratar a estos pacientes con Avegra®.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (ver sección “Efectos indeseables”)

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar con Avegra®.

Pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con Avegra® en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden presentar un mayor riesgo de episodios tromboembólicos venosos.

Avegra® debe suspenderse en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortales (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas ≤ Grado 3 deben ser vigilados estrechamente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente de hemorragia asociada al tumor. Avegra® debe interrumpirse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragias de grado 3 ó 4 durante el tratamiento con Avegra® (NCI-CTCAE v.3) (ver sección “Efectos indeseables”)

Los pacientes con metástasis en el SNC no tratadas fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, basándose en procedimientos de diagnóstico por imagen o signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en estos pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados (ver sección “Efectos indeseables”). Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de hemorragia del SNC, y debe interrumpirse el tratamiento con Avegra® en caso de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, debe tenerse precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían el tratamiento no parecían presentar una mayor tasa de hemorragias de grado 3 o superior cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina y bevacizumab de forma concomitante (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 mL de sangre roja) no deben ser tratados con Avegra®.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede favorecer la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Avegra®, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (ver sección “Efectos indeseables”)

En los estudios clínicos se notificaron reacciones compatibles con ICC. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requirió tratamiento u hospitalización. Debe tenerse precaución al tratar con Avegra® a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardiaca congestiva®BIOCAD.

La mayoría de las pacientes que sufrieron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa de la pared torácica izquierda u otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó una mayor incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclinas + bevacizumab en comparación con el tratamiento con antraciclinas únicamente. Las reacciones de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados en pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concurrente con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (ver sección “Efectos indeseables”).

Neutropenia e infecciones (ver sección “Efectos indeseables”)

Se ha observado un aumento de las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, el CMBm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello de útero persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) /reacciones a la perfusión (ver sección “Efectos indeseables”)

Los pacientes pueden presentar riesgo de desarrollar reacciones de perfusión/hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Observación estrecha del paciente durante y después de la administración de Avegra® como se espera para cualquier perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si se produce una reacción, se debe interrumpir la perfusión y administrar las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (ver sección “Efectos indeseables”)

Se han notificado casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Debe tenerse precaución cuando se administren bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Antes de iniciar el tratamiento con Avegra® debe realizarse un examen dental y una odontología preventiva adecuada®BIOCAD. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Uso intravítreo

Avegra® no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab compuesto a partir de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival.

Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

#### Efectos sistémicos tras el uso intravítreo

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF circulante tras el tratamiento intravítreo con anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluidas hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

#### Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad femenina (ver secciones Embarazo y lactancia y "Efectos indeseables"). Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad deben discutirse con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra®.

#### Información importante sobre algunos de los ingredientes de Avegra®

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

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de bevacizumab se basa en datos de más de 5.700 pacientes con diversas neoplasias malignas, tratados predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia en estudios clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).
- Tromboembolismo arterial (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los estudios clínicos en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con bevacizumab probablemente dependa de la dosis.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

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

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, por clase de órganos y sistemas MedDRA.

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas por frecuencia que se determinó que tenían una relación causal con bevacizumab mediante:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento del estudio clínico (con al menos una diferencia del 10% en comparación con el grupo de control para reacciones NCI-CTCAE Grado 1-5 o al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control para reacciones NCI-CTCAE Grado 3-5,

- estudios de seguridad posteriores a la autorización,
- información espontánea,
- estudios epidemiológicos/estudios no intervencionales u observacionales,
- o mediante la evaluación de informes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia de al menos un 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE Grado 3-5. En la tabla 2 también se incluyen las reacciones adversas que el HMA considera clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas poscomercialización se incluyen en las Tablas 1 y 2, cuando procede. En la Tabla 3 se ofrece información detallada sobre estas reacciones poscomercialización.

Las reacciones adversas se añaden a la categoría de frecuencia apropiada en las tablas siguientes según la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas habitualmente con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos son: el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, los trastornos ungueales o la alopecia con paclitaxel, y la paroniquia con erlotinib.

**Tabla 1. Reacciones adversas por frecuencia**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
Infecciones y infestaciones		Sepsis, Absceso <sup>b,d</sup> , Celulitis, Infección, Infección urinaria		Fascitis necrotizante <sup>a</sup>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Trombo-citopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del		Hipersensibilida		Shock		

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
sistema inmunitario		d, reacciones a la infusión <sup>a,b,d</sup>		anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica <sup>b</sup> , Disartria, Dolor de cabeza, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía reversible posterior <sup>a,b,d</sup>	Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>	
Trastornos oculares	Trastornos oculares, Aumento del lagrimeo					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b,d</sup> , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>b,d</sup> , Trombo-embolismo (venoso) <sup>b,d</sup>	Trombo-embolismo (arterial) <sup>b,d</sup> , Hemorragia <sup>b,d</sup> , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>a,b</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>b,d</sup> , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía <sup>a</sup>				Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>a</sup>
Trastornos	Hemorragia	Perforación				Úlcera

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
gastrointestinales	rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	gastrointestinal <sup>b</sup> , <sup>d</sup> , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto- vaginales <sup>d,e</sup> , Trastorno Gastrointestinal, Proctalgia				Gastrointestinal <sup>a</sup>
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>b,d</sup> , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar				
Trastornos musculoesquelé- ticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula <sup>b,d</sup> , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula <sup>b</sup> Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup>
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>b,d</sup>					
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Insuficiencia ovárica <sup>b,c,d</sup>	Dolor pélvico				

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,b</sup>
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia, Fatiga, Pirexia, Dolor, Inflamación de la mucosa	Somnolencia				
Investigaciones	Disminución del peso					

Cuando en los estudios clínicos se observaron reacciones adversas al medicamento tanto de todos los grados como de grado 3-5, se ha informado de la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial de tratamiento.

<sup>a</sup> Para más información, consúltese la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas en el marco de la poscomercialización"

<sup>b</sup> Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de una única condición o término preferido de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Diccionario médico para actividades reguladoras). Este grupo de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

<sup>c</sup> Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

<sup>d</sup> Para más información, consulte la sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".

<sup>e</sup> Las fístulas recto-vaginales son las más frecuentes en la categoría de fístulas GI-vaginales.

<sup>f</sup> Observado sólo en población pediátrica.

**Tabla 2. Reacciones adversas graves por frecuencia**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
Infecciones y infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> , Infección, Infección urinaria				Fascitis necrotizante <sup>c</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombo citopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilida d, reacciones a la perfusión <sup>a,b,c</sup>		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica <sup>a</sup>	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Dolor de cabeza				Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> , Encefalopatía hipertensiva <sup>c</sup>
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> , Taquicardia supraventricular				

Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a,b</sup>	Tromboembolis mo arterial <sup>a,b</sup> , Hemorragia <sup>a,b</sup> , Tromboembolis mo (venoso) <sup>a,b</sup> Trombosis venosa				Microangiopatía trombótica renal <sup>b,c</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales
--------------------------	-----------------------------	--	--	--	--	--

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
		profunda				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b</sup> , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>c</sup>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto- vaginales <sup>c,d</sup> , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal <sup>a</sup> , <sup>b</sup> , Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup> Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>b,c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,b</sup> , Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Fístula <sup>a,b</sup> , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula <sup>b,c</sup>
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria <sup>a,b</sup>				
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,c</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga,	Dolor, Somnolencia Inflamación de la mucosa				

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia de al menos un 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE Grado 3-5.

En la tabla 2 también se incluyen las reacciones adversas que el HMA considera clínicamente significativas o graves.

Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en estudios clínicos, pero las reacciones del grado 3-5 no alcanzaron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en el ámbito postcomercialización, por lo que se desconoce la frecuencia y el grado NCI-CTCAE. Por lo tanto, estas reacciones clínicamente

significativas se han incluido en la Tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida."

<sup>a</sup> Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de una única condición o término preferido de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Diccionario médico para actividades reguladoras). Este grupo de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

<sup>b</sup> Para más información, consulte la sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".

<sup>c</sup> Para más información, consúltase la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas en el marco de la poscomercialización"

<sup>d</sup> Las fístulas recto-vaginales son las más frecuentes en la categoría de fístulas GI-vaginales.

#### Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

*Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)*

Bevacizumab se ha asociado a casos graves de perforación gastrointestinal.

Se han notificado perforaciones gastrointestinales en estudios clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas, de hasta el 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un estudio clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG- 0240), se notificaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2 % de las pacientes, todas ellas con antecedentes de radiación pélvica previa.

La aparición de estos episodios varió en tipo y gravedad, desde aire libre observado en la radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos, existía una inflamación intraabdominal subyacente, bien por úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

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

En los estudios clínicos con bevacizumab, se han notificado fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

#### *Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240*

En un estudio de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas gastrovaginales fue del 8,3 % en las pacientes tratadas con bevacizumab y del 0,9 % en las pacientes de control, todas ellas con antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas gastrovaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en las pacientes con recidiva dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con las pacientes sin radiación previa y/o sin recidiva dentro del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron del 1,1 % frente al 0,8 %, respectivamente. Las pacientes que desarrollan fístulas gastrovaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica, así como ostomías de derivación.

#### *Fístulas no GI (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).*

El uso de bevacizumab se ha asociado a casos graves de fístulas, incluidas reacciones con resultado de muerte.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se notificó que el 1,8 % de las pacientes tratadas con bevacizumab y el 1,4 % de las pacientes de control habían presentado fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1$  % a  $< 1$  %) de fístulas que afectan a zonas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado fístulas en la experiencia postcomercialización. Se notificaron reacciones en distintos momentos del tratamiento, desde una semana hasta más de un año después del inicio del bevacizumab, y la mayoría de las reacciones se produjeron en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### *Cicatrización de heridas (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).*

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente a la cicatrización de las heridas, se excluyó de la participación en los estudios clínicos de fase III a los pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En estudios clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni de complicaciones en la cicatrización de heridas en pacientes sometidos a cirugía mayor entre 28 y 60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento de la incidencia de hemorragias postoperatorias o de complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una cirugía mayor si el paciente estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de grado 3-5 en la cicatrización de heridas en hasta el 1,1 % de las pacientes que recibieron bevacizumab, en comparación con hasta el 0,9 % de las pacientes en los grupos de control (NCI-CTCAE v.3).

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

*Hipertensión* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los estudios clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos que contenían bevacizumab, en comparación con hasta el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 del NCI-CTC en los pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión en todos los grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. La hipertensión de grado 3 fue del 60,0% en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, frente al 11,7% en los pacientes tratados con erlotinib solo. No se produjeron casos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos y los antagonistas del calcio. Rara vez se produjo la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de ellos mortales.

El riesgo de hipertensión asociada a bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

*Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se han notificado raros casos de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas compatibles con PRES, un trastorno neurológico poco frecuente. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del PRES suele ser inespecífica, por lo que su diagnóstico requiere la confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente IRM. En los pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el reconocimiento precoz de los síntomas con un tratamiento rápido de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si se asocia a hipertensión grave no controlada), además de la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas suelen resolverse o mejorar a los pocos días de interrumpir el tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan sufrido previamente PRES.

En los estudios clínicos se han notificado 8 casos de PRES. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica mediante resonancia magnética.

*Proteinuria* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

En estudios clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7% al 54,7% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La proteinuria varió en gravedad desde proteinuria traza, transitoria y clínicamente asintomática hasta síndrome nefrótico, con la gran mayoría como proteinuria de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se notificó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avegra®. En la mayoría de los estudios clínicos, los niveles de proteínas en orina  $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$  obligaron a suspender bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2\text{g}/24\text{ h}$ .

*Hemorragia* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 del NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes del grupo de control de quimioterapia.

A partir de un estudio clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o

metastásico (estudio GOG-0240), se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta el 4,6% de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se han observado en los estudios clínicos han sido predominantemente hemorragias asociadas a tumores (véase más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis).

*Hemorragia asociada al tumor* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se ha observado hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva principalmente en estudios en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Entre los posibles factores de riesgo se incluyen la histología de células escamosas, el tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, el tratamiento con anticoagulantes, la radioterapia previa, la terapia con bevacizumab, los antecedentes médicos de aterosclerosis, la localización central del tumor y la cavitación de los tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que mostraron correlaciones estadísticamente significativas con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología escamosa conocida o de tipo celular mixto con predominio de histología escamosa fueron excluidos de los ensayos posteriores de fase III, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida fueron incluidos.

En pacientes con CPNM con exclusión de la histología escamosa predominante, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab más quimioterapia, en comparación con hasta el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia, en comparación con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar grave o masiva puede producirse repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace fatal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragias rectales y melenas, que se han evaluado como hemorragias asociadas al tumor.

La hemorragia asociada al tumor también se observó raramente en otros tipos de tumores y localizaciones, incluyendo casos de hemorragia del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

La incidencia de hemorragias en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratadas que reciben bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales

experimentaron hemorragias en el SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) que no fueron expuestos a bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia de grado 2 en el SNC en 83 sujetos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis provisional de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los estudios clínicos, se han observado hemorragias mucocutáneas en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. En la mayoría de los casos se trataba de epistaxis NCI-CTCAE v.3 Grado 1 que duraban menos de 5 minutos, se resolvían sin intervención médica y no requerían ningún cambio en la pauta de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas leves (por ejemplo, epistaxis) puede depender de la dosis.

También se han producido reacciones menos frecuentes de hemorragias mucocutáneas leves en otras localizaciones, como hemorragias gingivales o hemorragias vaginales.

*Tromboembolismo* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

*Tromboembolismo arterial:* Se observó un aumento de la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los estudios clínicos, la incidencia global de reacciones tromboembólicas arteriales osciló hasta el 3,8% en los grupos que contenían bevacizumab, en comparación con hasta el 2,1% en los grupos de control de quimioterapia. Se notificó un desenlace fatal en el 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab, en comparación con el 0,5% en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta un 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta un 0,5% de los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Se notificaron infartos de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7% de los pacientes tratados sólo con quimioterapia.

En un estudio clínico que evaluaba bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos a tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes, frente al 5,8% (6/104) en el grupo de control de quimioterapia.

*Tromboembolismo venoso:* La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los

estudios clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron la quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la tromboflebitis.

En los estudios clínicos realizados en distintas indicaciones, la incidencia global de reacciones tromboembólicas venosas osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab, frente al 3,2% y el 15,6% en los grupos de control.

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

A partir de un estudio clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, en comparación con hasta el 7,0% de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

#### *Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero se produjo predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico se notificó ICC de grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. Para las pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior para los respectivos grupos de bevacizumab y de control fueron similares a las de los otros estudios en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclinas + placebo. Además, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%). La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMM mostraron una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras un tratamiento médico adecuado.

En la mayoría de los estudios clínicos de bevacizumab, se excluyó a los pacientes con ICC

preexistente de NYHA (New York Heart Association) II-IV, por lo que no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa a la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se ha observado un aumento de la incidencia de ICC en un estudio clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes al recibir bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este estudio clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que debe considerarse la observación clínica estrecha con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se combinan con bevacizumab.

*Reacciones de hipersensibilidad/reacciones de perfusión* (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso y *Experiencia post-comercialización* más abajo)

En algunos estudios clínicos se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en pacientes que recibían bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos estudios clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

#### *Infecciones*

A partir de un estudio clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta el 13% de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

*Insuficiencia ovárica/fertilidad* (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Embarazo y lactancia).

En el NSABP C-08, un estudio de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se ha evaluado en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses de duración, nivel de FSH  $\geq$  30 mUI/mL y prueba de embarazo  $\beta$ -HCG en suero negativa. Se notificaron nuevos casos de fallo ovárico en el 2,6% de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 frente al 39% del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. Tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en el 86,2 % de estas mujeres evaluables. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

### *Anormalidades de laboratorio*

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden asociarse al tratamiento con bevacizumab.

En todos los estudios clínicos, se produjeron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del cociente internacional normalizado (INR).

Los estudios clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5-1,9 veces el nivel basal), tanto con proteinuria como sin ella, se asocian al uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

### *Otras poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

En estudios clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció a un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones con mayor frecuencia observadas en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia de todos los Grados, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de edad ≤ 65 años cuando fueron tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 bajo *Tromboembolismo*). En un estudio clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes de > 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, también se notificaron casos de alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión, que se produjeron en una tasa al menos un 5% superior en el grupo TC + BV para las pacientes tratadas con bevacizumab ≥ 65 años de edad en comparación con las pacientes tratadas con bevacizumab de < 65 años.

No se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones, como perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los de edad ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

#### *Población pediátrica*

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

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

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual en rabdomiosarcoma y sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. En los informes publicados en la literatura, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

#### Experiencia posterior a la comercialización

**Tabla 3. Reacciones adversas notificadas tras la comercialización**

<b>Clasificación por órganos y sistemas (SOC)</b>	<b>Reacciones (frecuencia*)</b>
<b><i>Infecciones y Infestaciones</i></b>	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (poco frecuente) (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso).
<b><i>Trastornos del sistema inmunitario</i></b>	Reacciones de hipersensibilidad y <i>reacciones a la perfusión</i> (no conocidas); con las siguientes posibles comorbilidades: disnea/dificultad respiratoria, rubor/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, rigidez y náuseas/vómitos (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso). <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión arriba).</i> Shock anafiláctico (raro) (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso).
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso) e <i>Hipertensión</i> en sección Efectos indeseables Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), (rara) (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

<b>Trastornos vasculares</b>	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (no conocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para más información sobre proteinuria ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso). y <i>Proteinuria</i> en sección Efectos indeseables)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Se han notificado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales se produjeron en pacientes que habían identificado factores de riesgo de ONM, en particular exposición a bifosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedades dentales que requerían procedimientos dentales invasivos (ver también sección Advertencias especiales y precauciones de uso).  Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección Efectos indeseables Población pediátrica).
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección Embarazo y lactancia)

\* si se especifica, la frecuencia se ha obtenido a partir de datos de estudios clínicos

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

#### **Posología y modo de administración:**

No agitar el vial.

Avegra® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

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

La dosis recomendada de Avegra®, administrada en perfusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

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

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

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

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

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra en adición a la quimioterapia basada en platino durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra® es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en pacientes con CPNM con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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

#### Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR en combinación con erlotinib

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib deben realizarse pruebas de mutación del EGFR. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se utiliza junto con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra® además de erlotinib se continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y la vía de administración de erlotinib, consulte la información de prescripción completa de erlotinib.

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

La dosis recomendada de Avegra® es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas en perfusión intravenosa.

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

#### Cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio y primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra® se administra además de carboplatino y paclitaxel durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuado de Avegra® como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La dosis recomendada de Avegra® es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra® se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguido del uso continuado de Avegra® como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra® es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra® es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas en perfusión intravenosa. Cuando Avegra® se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra® es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, estudio MO22224).

#### Cáncer de cuello uterino

Avegra® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra® es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

#### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Efectos indeseables, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas), pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

No existe ningún uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento de los cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cuello uterino y riñón.

#### Vía de administración

La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos en perfusión intravenosa. Si la primera perfusión se tolera bien, la segunda perfusión puede administrarse en 60 minutos. Si la perfusión de 60 minutos se tolera bien, todas las perfusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos. No debe administrarse por vía intravenosa ni en bolo.

No se recomienda la reducción de dosis por reacciones adversas. Si está indicado, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente o suspenderse temporalmente, tal como se describe en la sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

#### Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, ver sección Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Avegra® no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada con la farmacocinética de bevacizumab basada en los resultados de los análisis farmacocinéticos de

la población. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab en monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina o cisplatino/gemcitabina).

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

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante de bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o las quimioterapias irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinado por medición de platino libre y total) y cisplatino coadministrados. No se puede extraer ninguna conclusión sobre los efectos de bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

#### *Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib*

En dos estudios clínicos sobre el carcinoma metastásico de células renales se notificó la anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg al día).

AHMA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles tras la interrupción de bevacizumab y malato de sunitinib (ver *Hipertensión*, *Proteinuria*, *PRES* en la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

#### *Combinación con terapias basadas en platino o taxanos* (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de usos y Efectos indeseables)

Se ha observado un aumento de las frecuencias de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en el platino o el taxano durante el tratamiento del CPCNP y el cáncer de mama metastásico.

#### *Radioterapia*

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de radioterapia y bevacizumab.

#### *Regímenes de anticuerpos monoclonales del EGFR en combinación con quimioterapia con bevacizumab*

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales de EGFR no deben administrarse para el tratamiento del CCRm en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III, estudio de evaluación del

cáncer colorrectal avanzado con panitumumab (PACCE) y estudio de capecitabina, irinotecan y oxaliplatino-2 (CAIRO-2), en pacientes con el CCRm indican que el uso de anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se asocia con una disminución de SLP y/o la SG, y con un aumento de la toxicidad en comparación con el bevacizumab y la quimioterapia sola.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil tienen que usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta 6 meses después).

#### **Embarazo**

No existen datos de estudios clínicos sobre el uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Se sabe que las IgG atraviesan la placenta, y se prevé que el bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, por lo que se sospecha que puede causar defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. En el ámbito postcomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos (ver sección Efectos indeseables). Avegra® está contraindicado en el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

#### **Lactancia**

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Como la IgG materna se excreta en la leche y bevacizumab podría dañar el crecimiento y desarrollo del lactante (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad), las mujeres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento y no amamantar durante al menos los seis meses siguientes a la última dosis de Avegra®.

#### ***Fertilidad***

Los estudios de toxicidad en dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab puede tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (véase la sección Datos preclínicos sobre seguridad). En el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, un subestudio con mujeres premenopáusicas ha mostrado una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab en comparación con el grupo de control. Tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de los pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

**Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

Avegra® tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado casos de somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab (ver tabla 1 en sección Efectos indeseables). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

**Sobredosis:**

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

**Propiedades farmacodinámicas:**

**Código ATC:** L01FG01

**Grupo farmacoterapéutico:** L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01F: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, L01FG: Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF/VEGFR).

**Mecanismo de acción**

El bevacizumab se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), impulsor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, e inhibe así la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF hace retroceder la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura tumoral restante e inhibe la formación de nueva vasculatura tumoral, con lo que se inhibe el crecimiento tumoral.

**Efectos farmacodinámicos**

La administración de bevacizumab o de su anticuerpo murino parental a modelos de xenotrasplante de cáncer en ratones desnudos dio lugar a una amplia actividad antitumoral en cánceres humanos, incluidos los de colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

**Eficacia clínica**

La información sobre la eficacia clínica de bevacizumab se presenta de acuerdo con la revisión de los datos de la literatura.

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

La seguridad y eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en el carcinoma metastásico de colon o recto se estudiaron en tres estudios clínicos aleatorizados y controlados de forma activa en combinación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidina. Bevacizumab se combinó con dos regímenes de quimioterapia:

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

Se han realizado tres estudios adicionales con bevacizumab en pacientes con CCRm: primera línea (NO16966), segunda línea sin tratamiento previo con bevacizumab (E3200) y segunda línea con tratamiento previo con bevacizumab tras la progresión de la enfermedad en primera línea (ML18147). En estos estudios, bevacizumab se administró en las siguientes dosis en combinación con FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatino), XELOX (capecitabina/oxaliplatino) y fluoropirimidina/irinotecán y fluoropirimidina/oxaliplatino:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas en combinación con leucovorina más 5-fluorouracilo en bolo, seguido de perfusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorina y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de perfusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4) en pacientes no tratados con bevacizumab.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o bevacizumab 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con progresión de la enfermedad tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab. El uso de un régimen que contuviera irinotecán u oxaliplatino se cambió en función del uso de primera línea de oxaliplatino o irinotecán.

### *AVF2107g*

Se trata de un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y con control activo, en el que se evaluó bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizó a 813 pacientes para recibir IFL + placebo

(grupo 1) o IFL + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas, grupo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibió 5-FU/FA en bolo + bevacizumab (Brazo 3). La inscripción en el grupo 3 se interrumpió, según lo preespecificado, una vez que se estableció la seguridad del bevacizumab con el régimen IFL y se consideró aceptable. Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La edad media global era de 59,4 años; el 56,6% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0, el 43% tenía un valor de 1 y el 0,4% tenía un valor de 2. El 15,5% había recibido radioterapia previa y el 28,4% quimioterapia previa.

La variable de eficacia primaria del estudio fue la supervivencia global. La adición de bevacizumab a IFL produjo aumentos estadísticamente significativos de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (véase la Tabla 4). El beneficio clínico, medido por la supervivencia global, se observó en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluidos los definidos por edad, sexo, estado funcional, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Los resultados de eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia IFL se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio AVF2107g**

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL + bevacizumab <sup>a</sup>
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
IC del 95%	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Cociente de riesgo <sup>b</sup>	0,660 (valor p = 0,00004)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgo	0,54 (valor p < 0,0001)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8

	(valor p = 0,0036)
--	--------------------

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

<sup>b</sup> En relación con el grupo de control.

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

#### *AVF2192g*

Se trata de un estudio clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego y con control activo, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con 5-FU/FA como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. Ciento cinco pacientes fueron aleatorizados al grupo 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes al grupo de 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a mayores tasas de respuesta objetiva, una supervivencia libre de progresión significativamente mayor y una tendencia a una mayor supervivencia en comparación con la quimioterapia 5-FU/FA sola.

#### *AVF0780g*

Se trató de un estudio clínico de fase II, aleatorizado, controlado activamente y abierto, en el que se investigó el bevacizumab en combinación con 5-FU/FA como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La edad media era de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa y el 14% radioterapia previa. Se aleatorizó a 71 pacientes para recibir 5-FU/FA en bolo o 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes recibió 5-FU/FA en bolo + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de bevacizumab 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a mayores tasas de respuesta objetiva, mayor supervivencia libre de progresión y una tendencia a una mayor supervivencia, en comparación con quimioterapia 5-FU/FA sola (véase la Tabla 5). Estos datos de eficacia concuerdan con los resultados del estudio AVF2107g.

Los datos de eficacia de los estudios AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó bevacizumab en combinación con 5-FU/FA-quimioterapia se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios AVF0780g y AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup>	5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Número de pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana de tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC del 95%				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Cociente de riesgo	-	0,52	1,01		0,79
valor p		0,073	0,978		0,16
Supervivencia libre de progresión					

Mediana de tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Cociente de riesgo		0,44	0,69		0,5
valor p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (porcentaje)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC del 95%	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
valor p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Mediana de tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 - NL	6,1 - NL	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

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

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

<sup>c</sup> En relación con el grupo de control.

NL – no logrado.

NO16966

Se trató de un estudio clínico de fase III, aleatorizado y doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó bevacizumab 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado con una periodicidad de 3 semanas; o bevacizumab 5 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de 5-fluorouracilo en perfusión,

con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado con una periodicidad de 2 semanas. El estudio constaba de dos partes: una parte inicial no cegada de 2 grupos (Parte I) en la que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento diferentes (XELOX y FOLFOX-4) y una parte posterior factorial 2 x 2 de 4 grupos (Parte II) en la que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). En la Parte II, la asignación al tratamiento fue doble ciego con respecto al bevacizumab.

Aproximadamente 350 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los 4 grupos del estudio en la Parte II del estudio.

**Tabla 6. Regímenes de tratamiento en el estudio NO16966 (mCRC)**

	Tratamiento	Dosis inicial	Régimen
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino el día 1 Leucovorina los días 1 y 2 5-fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los días 1 y 2
	Leucovorina	200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	
	5-Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, 600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h	
	Placebo o bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino el día 1 Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguida de 1 semana sin tratamiento)
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> oral dos veces al día	
	Placebo o bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: inyección IV en bolo inmediatamente después de leucovorina			

El principal parámetro de eficacia del estudio fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este estudio, había dos objetivos primarios: demostrar que XELOX no era inferior a FOLFOX-4 y demostrar que bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 o quimioterapia

XELOX era superior a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos coprimarios:

- Se demostró la no inferioridad de los grupos que contenían XELOX frente a los grupos que contenían FOLFOX-4 en la comparación global en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la población elegible por protocolo.
- La superioridad de los grupos que contenían bevacizumab frente a los grupos de quimioterapia sola en la comparación global se demostró en términos de supervivencia libre de progresión en la población ITT (Tabla 7).

Los análisis secundarios de la SLP, basados en evaluaciones de la respuesta "en tratamiento", confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con bevacizumab (análisis mostrados en la Tabla 7), en consonancia con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis combinado

**Tabla 7. Resultados clave de eficacia para el análisis de superioridad (población ITT, estudio NO16966)**

Punto final (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n=699)	Valor P
Criterio de valoración primario			
Mediana de SLP**	8,0	9,4	0,0023
Cociente de riesgo (97,5% IC) <sup>a</sup>	0,83 (0,72-0,95)		
Criterios de valoración secundarios			
Mediana de SLP (en tratamiento)**	7,9	10,4	< 0,0001
Cociente de riesgos (IC 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación de la invest.)**	49,2%	46,5%	
Mediana de supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Cociente de riesgos (IC 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

\* Análisis de supervivencia global al corte clínico del 31 de enero de 2007

\*\* Análisis primario al corte clínico del 31 de enero de 2006

<sup>a</sup> en relación con el grupo de control

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

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

### *ECOG E3200*

Se trata de un estudio de fase III, aleatorizado, activo-controlado y abierto en el que se investigó bevacizumab 10 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo y luego 5-fluorouracilo en perfusión, con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en una pauta de 2 semanas en pacientes previamente tratados (segunda línea) con cáncer colorrectal avanzado. En los grupos de quimioterapia, el régimen FOLFOX-4 utilizó las mismas dosis y calendario que se muestran en la Tabla 6 para el estudio NO16966.

El principal parámetro de eficacia del estudio fue la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizó a 829 pacientes (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 y 244 bevacizumab en monoterapia). La adición de bevacizumab a FOLFOX-4 produjo una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (véase la Tabla 8).

**Tabla 8. Resultados de eficacia del estudio E3200**

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup>
Número de pacientes	292	293
Supervivencia global		

Mediana (meses)	10,8	13,0
IC del 95%	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Cociente de riesgo <sup>b</sup>	0,751 (valor p = 0,0012)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Cociente de riesgo	0,518 (valor p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Valor	8,6 %	22,2%
	(valor p < 0,0001)	

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

<sup>b</sup> En relación con el grupo de control

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

#### ML18147

Se trata de un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado y abierto en el que se investigó bevacizumab 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina frente a quimioterapia basada únicamente en fluoropirimidina en pacientes con CCRm que habían progresado con un régimen de primera línea que contenía bevacizumab.

Los pacientes con CCRm histológicamente confirmado y progresión de la enfermedad fueron aleatorizados 1:1 en los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento de primera línea con bevacizumab para recibir quimioterapia a base de fluoropirimidina/oxaliplatino o fluoropirimidina/irinotecán (la quimioterapia cambió en función de la quimioterapia de primera línea) con o sin bevacizumab. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida de resultado primaria fue la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizó a un total de 820 pacientes. La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina produjo una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia en pacientes con CCRm que habían progresado con un régimen de primera línea que contenía

bevacizumab (ITT = 819) (véase la Tabla 9).

**Tabla 9. Resultados de eficacia del estudio ML18147 (población ITT)**

	ML18147	
	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino + bevacizumab <sup>a</sup>
Número de pacientes	410	409
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Cociente de riesgo (intervalo de confianza del 95%)	0,81 (0,69, 0,94) (valor p = 0,0062)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Cociente de riesgo (intervalo de confianza del 95%)	0,68 (0,59, 0,78) (valor p < 0,0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b>		
Pacientes incluidos en el análisis	406	404
Valor	3,9%	5,4 %
	(valor p = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas

También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y la diferencia no fue significativa.

El estudio E3200 utilizó una dosis equivalente de 5 mg/kg/semana de bevacizumab en pacientes no tratados con bevacizumab, mientras que el estudio ML18147 utilizó una dosis equivalente de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab en pacientes tratados con bevacizumab. La comparación entre estudios de los datos de eficacia y seguridad está limitada por las diferencias entre estos estudios, sobre todo en las poblaciones de pacientes, la exposición previa al bevacizumab y los regímenes de quimioterapia. Tanto la dosis equivalente de 5 mg/kg/semana como la de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab proporcionaron un beneficio estadísticamente significativo con respecto a la SG (CR 0,751 en el estudio E3200; CR 0,81 en el estudio ML18147) y SLP (CR 0,518 en el estudio E3200; CR 0,68 en el estudio ML18147). En cuanto a la seguridad, hubo una mayor incidencia global de EA de grado 3-5 en el estudio E3200 en relación con el estudio

ML18147.

### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Se diseñaron dos grandes estudios de fase III para investigar el efecto terapéutico de bevacizumab en combinación con dos agentes quimioterápicos individuales, medido por el criterio principal de valoración de la SLP. En ambos estudios se observó una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa de la SLP.

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

- Estudio E2100 (paclitaxel)
  - Aumento de la mediana de la SLP 5,6 meses, CR 0,421 ( $p < 0,0001$ , IC 95% 0,343; 0,516)
- Estudio AVF3694g (capecitabina)
  - Mediana de aumento de la SLP 2,9 meses, CR 0,69 ( $p = 0,0002$ , IC 95% 0,56; 0,84)

A continuación se ofrecen más detalles sobre cada estudio y sus resultados.

### *ECOG E2100*

El estudio E2100 fue un estudio clínico abierto, aleatorizado, controlado activamente y multicéntrico que evaluó bevacizumab en combinación con paclitaxel para el cáncer de mama localmente recurrente o metastásico en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad localmente recurrente y metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados a paclitaxel solo (90 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora una vez por semana durante tres de las cuatro semanas) o en combinación con bevacizumab (10 mg/kg IV en perfusión cada dos semanas). Se permitió la terapia hormonal previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica. El tratamiento adyuvante con taxanos sólo se permitió si se había completado al menos 12 meses antes del inicio del estudio. De las 722 pacientes del estudio, la mayoría presentaba enfermedad HER2-negativa (90%), con un pequeño número de pacientes con estado HER2-positivo desconocido (8%) o confirmado (2%), que habían sido tratadas previamente con trastuzumab o se consideraban inadecuadas para el tratamiento con este medicamento. Además, el 65% de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante, incluyendo el 19% taxanos previos y el 49%

antraciclinas previas. Se excluyó a los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluidas las lesiones cerebrales previamente tratadas o resecaadas.

En el estudio E2100, los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. En las situaciones en las que se requirió la interrupción precoz de la quimioterapia, el tratamiento con bevacizumab como agente único continuó hasta la progresión de la enfermedad. Las características de los pacientes fueron similares en todos los grupos del estudio. El criterio de valoración principal de este estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de la progresión de la enfermedad realizada por los investigadores del estudio. Además, también se llevó a cabo una revisión independiente del criterio de valoración primario. Los resultados de este estudio se presentan en la tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de eficacia del estudio E2100**

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación del investigador*		Evaluación IRF	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
CR (IC 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasas de respuesta (para pacientes con enfermedad mensurable)				
	Evaluación del investigador		Evaluación IRF	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n=229)
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
valor p	< 0,0001		< 0,0001	

\* análisis primario

Supervivencia global
----------------------

	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediana de SG (meses)	24,8	26,5
CR (IC 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
valor p	0,1374	

El beneficio clínico de bevacizumab medido por la SLP se observó en todos los subgrupos preespecificados analizados (incluidos el intervalo libre de enfermedad, el número de localizaciones metastásicas, la recepción previa de quimioterapia adyuvante y el estado del receptor de estrógenos (RE)).

#### *AVF3694g*

El estudio AVF3694g fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia más placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2 negativo.

La quimioterapia se eligió a discreción del investigador antes de la aleatorización en una proporción de 2:1 para recibir quimioterapia más bevacizumab o quimioterapia más placebo. Las opciones de quimioterapia incluían capecitabina, taxanos (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel) y agentes basados en antraciclinas (doxorrubicina/ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/doxorrubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida) administrados cada tres semanas (q3w). Se administró bevacizumab o placebo a una dosis de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Este estudio incluyó una fase de tratamiento ciego, una fase abierta opcional posterior a la progresión y una fase de seguimiento de la supervivencia. Durante la fase de tratamiento ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y medicamento (bevacizumab o placebo) cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento o muerte. En caso de progresión documentada de la enfermedad, los pacientes que entraran en la fase abierta opcional podrían recibir bevacizumab abierto junto con una amplia gama de terapias de segunda línea.

Los análisis estadísticos se realizaron de forma independiente para 1) los pacientes que recibieron capecitabina en combinación con bevacizumab o placebo; 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o antraciclinas en combinación con bevacizumab o placebo. El criterio de valoración principal del estudio fue la SLP según la evaluación del

investigador. Además, el criterio de valoración primario también fue evaluado por un comité de revisión independiente (CRI).

Los resultados de este estudio a partir de los análisis finales definidos en el protocolo para la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta para la cohorte de capecitabina con potencia independiente del Estudio AVF3694g se presentan en la Tabla 11. También se presentan los resultados de un análisis exploratorio de supervivencia global que incluye 7 meses adicionales de seguimiento (aproximadamente el 46% de los pacientes habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron bevacizumab en la fase abierta fue del 62,1% en el grupo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el grupo de capecitabina + bevacizumab.

**Tabla 11. Resultados de eficacia del estudio AVF3694g: - Capecitabina<sup>a</sup> y bevacizumab/Placebo (Cap + bevacizumab/PI).**

Supervivencia sin progresión <sup>b</sup>				
	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Cap + PI (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Mediana de SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Cociente de riesgos frente a grupo placebo (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
valor p	0,0002		0,0011	
Tasa de respuesta (para pacientes con enfermedad medible) <sup>b</sup>				
	Cap + PI (n=161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% de pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
valor p	0,0097			
Supervivencia global <sup>b</sup>				
CR (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
valor p (exploratorio)	0,33			

<sup>a</sup>1000mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día durante 14 días administrado cada 3 semanas

<sup>b</sup> El análisis estratificado incluyó todos los casos de progresión y muerte, excepto aquellos en los que se inició un tratamiento no protocolizado (TNP) antes de la progresión documentada; los datos de estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de iniciar el TNP.

Se realizó un análisis no estratificado de la SLP (evaluado por el investigador) que no censuró el tratamiento no protocolizado previo a la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los de la SLP primaria.

### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

#### *Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino*

La seguridad y eficacia de bevacizumab, además de la quimioterapia basada en platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso, se investigó en los estudios E4599 y BO17704. Se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global en el estudio E4599 con una dosis de 15 mg/kg/q3w de bevacizumab. El estudio BO17704 ha demostrado que tanto la dosis de 7,5 mg/kg/q3wk como la de 15 mg/kg/q3w de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta.

#### *E4599*

El E4599 fue un estudio clínico abierto, aleatorizado, de control activo y multicéntrico que evaluó bevacizumab como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recurrente con histología distinta a la predominantemente escamosa.

Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a quimioterapia basada en platino (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) y carboplatino AUC = 6,0, ambos mediante perfusión IV (PC) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos o PC en combinación con bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg en perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras completar seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes del grupo de bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. 878 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos.

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

El criterio de valoración principal fue la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la tabla 12.

**Tabla 12. Resultados de eficacia del estudio E4599**

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

En un análisis exploratorio, el grado de beneficio de bevacizumab sobre la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no presentaban histología de adenocarcinoma.

#### *BO17704*

El estudio BO17704 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase III de bevacizumab además de cisplatino y gemcitabina frente a placebo, cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIb con metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pleural o pericárdico maligno), metastásico o recurrente no escamoso, que no habían recibido quimioterapia previa. El criterio de valoración principal era la supervivencia libre de progresión, y entre los criterios de valoración secundarios del estudio figuraba la duración de la supervivencia global.

Las pacientes se asignaron aleatoriamente a quimioterapia basada en platino, cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> de perfusión intravenosa el día 1 y gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> de perfusión intravenosa los días 1 y 8 de cada Ciclo de 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos (GC) con placebo o GC

con bevacizumab a una dosis de 7,5 o perfusión IV de 15 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que contenían bevacizumab, los pacientes podían recibir bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los resultados del estudio muestran que el 94% (277 / 296) de los pacientes elegibles pasaron a recibir bevacizumab de agente único en el ciclo 7. Una elevada proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) recibió diversos tratamientos anticancerosos no especificados en el protocolo, lo que puede haber influido en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de eficacia del estudio BO17704**

	Cisplatino/Gemcitabina + placebo	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Cociente de riesgo		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Mejor tasa de respuesta global <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

<sup>a</sup> pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio

Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p=0,4203)	13,4 (p=0,7613)
Cociente de riesgo		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

*Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR en combinación con erlotinib*

#### JO25567

El estudio JO25567 fue un estudio de fase II aleatorizado, abierto y multicéntrico realizado en Japón para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab utilizado junto con erlotinib en pacientes con CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o mutación del exón 21 L858R) que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la

enfermedad en estadio IIIB/IV o recurrente.

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación de revisores independientes. Los criterios secundarios de valoración fueron la supervivencia global, la tasa de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta y la seguridad.

El estado de mutación del EGFR se determinó para cada paciente antes de la selección y 154 pacientes fueron aleatorizados para recibir erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg diarios por vía oral + bevacizumab [15 mg/kg IV cada 3 semanas]) o erlotinib en monoterapia (150 mg diarios por vía oral) hasta la progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. En ausencia de PE, la interrupción de un componente del tratamiento del estudio en el grupo de erlotinib + bevacizumab no condujo a la interrupción del otro componente del tratamiento del estudio, tal como se especificaba en el protocolo del estudio.

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

**Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio JO25567**

	<b>Erlotinib N = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotinib + bevacizumab N = 75<sup>#</sup></b>
<b>SLP^ (meses)</b>		
Mediana	9,7	16,0
CR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
valor p	0,0015	
<b>Tasa de respuesta global</b>		

Tasa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
valor p	0,4951	
<b>Supervivencia global* (meses)</b>		
Mediana	47,4	47,0
CR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
valor p	0,3267	

# Un total de 154 pacientes (Estado de rendimiento ECOG 0 o 1) fueron aleatorizados. Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados interrumpieron el estudio antes de recibir ningún tratamiento.

^ Revisión ciega independiente (análisis primario definido por protocolo).

\* Análisis exploratorio; análisis final de la SG en el corte clínico del 31 de octubre de 2017, aproximadamente el 59 % de los pacientes habían fallecido.

IC – intervalo de confianza; CR, Cociente de riesgo del análisis de regresión Cox no estratificado; NL – no logrado.

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

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

Se trata de un estudio aleatorizado doble ciego de fase III realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con interferón (IFN) alfa-2a frente a IFN alfa-2a solo como tratamiento de primera línea en el CCRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS)  $\geq$  70%, no presentaban metástasis en el SNC y tenían una función orgánica adecuada. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad. El IFN alfa-2a se administró hasta las 52 semanas o hasta la progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MIU tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MIU tres veces por semana en 2 pasos. Se estratificó a los pacientes según el país y la puntuación de Motzer y se demostró que los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a los factores pronósticos.

El criterio de valoración principal era la supervivencia global, y entre los criterios de valoración secundarios del estudio figuraba la supervivencia libre de progresión. La adición de bevacizumab al IFN-alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos

resultados se han confirmado mediante una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento en 2 meses del criterio de valoración primario de supervivencia global no fue significativo (HR= 0,91). Una elevada proporción de pacientes (aproximadamente el 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) recibieron diversos tratamientos anticancerosos no especificados tras el estudio, incluidos agentes antineoplásicos, que pueden haber influido en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15. Resultados de eficacia del estudio BO17705**

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

<sup>a</sup> Interferón alfa-2a 9 MIU 3x/semana

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

Supervivencia global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Cociente de riesgo, IC 95%	0,91(0,76, 1,10) (valor p 0,3360)	

Un modelo exploratorio multivariante de regresión de Cox mediante selección hacia atrás indicó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independientemente del tratamiento: sexo, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores a la entrada en el estudio, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro más largo de las lesiones diana, puntuación de Motzer. El ajuste

por estos factores basales dio lugar a un cociente de riesgos del tratamiento de 0,78 (IC del 95% [0,63; 0,96],  $p=0,0219$ ), lo que indica una reducción del 22% en el riesgo de muerte para los pacientes del grupo de bevacizumab + IFN alfa-2a en comparación con el grupo de IFN alfa-2a.

Noventa y siete (97) pacientes en el grupo de IFN alfa-2a y 131 pacientes en el grupo de bevacizumab redujeron la dosis de IFN alfa-2a de 9 MIU a 6 o 3 MIU tres veces por semana, según lo preespecificado en el protocolo. La reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar a la eficacia de la combinación de bevacizumab e IFN alfa-2a en función de las tasas de SLP libres de eventos a lo largo del tiempo, como demostró un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes del grupo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a en 6 o 3 MIU durante el estudio, presentaron a los 6, 12 y 18 meses unas tasas de SLP libres de acontecimientos del 73, 52 y 21% respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% en la población total de pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a.

#### *AVF2938*

Se trató de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de fase II, en el que se investigó bevacizumab 10 mg/kg en una pauta bisemanal con la misma dosis de bevacizumab en combinación con 150 mg diarios de erlotinib, en pacientes con CCR metastásico de células claras. Un total de 104 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento en este estudio, 53 a bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas más placebo y 51 a bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas más erlotinib 150 mg diarios. El análisis del criterio de valoración principal no mostró diferencias entre el grupo de bevacizumab + placebo y el grupo de bevacizumab + erlotinib (mediana de SLP de 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes de cada grupo obtuvieron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mejoró la SG. (CR = 1,764;  $p=0,1789$ ), la duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (CR = 1,172;  $p=0,5076$ ).

#### *AVF0890*

Se trata de un estudio aleatorizado de fase II realizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Un total de 116 pacientes fueron aleatorizados para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas ( $n=39$ ), 10 mg/kg cada 2 semanas; ( $n=37$ ), o placebo ( $n=40$ ). Un análisis provisional mostró una prolongación significativa del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos, 2,55;  $p < 0,001$ ). Hubo una pequeña diferencia, de significación limítrofe, entre el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos, 1,26;  $p=0,053$ ). Cuatro pacientes tuvieron respuesta objetiva (parcial), y todos ellos habían recibido la dosis de 10 mg/kg

de bevacizumab; la TRO para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%.

### Cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio y primario de peritoneo

#### *Tratamiento de primera línea del cáncer de ovario*

La seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo se estudiaron en dos estudios de fase III (GOG-0218 y BO17707) que evaluaron el efecto de la adición de bevacizumab al carboplatino y paclitaxel en comparación con el régimen de quimioterapia solo.

#### *GOG-0218*

El estudio GOG-0218 fue un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres grupos que evaluó el efecto de añadir bevacizumab a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la versión de la estadificación FIGO de 1988).

Se excluyó del estudio a las pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o terapia sistémica previa contra el cáncer de ovario (por ejemplo, quimioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con inhibidores de la tirosina quinasa u hormonoterapia) o radioterapia previa en el abdomen o la pelvis.

Un total de 1873 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones iguales a los tres grupos siguientes:

- Grupo CPP: Cinco ciclos de placebo (iniciado en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos seguidos de placebo solo, para un total de hasta 15 meses de tratamiento
- Grupo CPB15: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg q3w iniciado el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos seguidos de placebo solo, para un total de hasta 15 meses de terapia
- Grupo CPB15+: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg q3w a partir del ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos, seguidos del uso continuado de bevacizumab (15 mg/kg q3w) como agente único durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca (87% en los tres grupos); la mediana de edad fue de 60 años en los grupos CPP y CPB15 y de 59 años en el grupo CPB15+; y el 29% de los pacientes en CPP o CPB15 y el 26% en CPB15+ eran mayores de 65 años. En general, aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una puntuación GOG PS de 0 al inicio

del estudio, el 43% una puntuación GOG PS de 1 y el 7% una puntuación GOG PS de 2. La mayoría de los pacientes tenían EOC (82% en CPP y CPB15, 85% en CPB15+), seguidos de PPC (16% en CPP, 15% en CPB15, 13% en CPB15+) y FTC (1% en CPP, 3% en CPB15, 2% en CPB15+). La mayoría de las pacientes tenían adenocarcinoma seroso de tipo histológico (85% en CPP y CPB15, 86% en CPB15+). En general, aproximadamente el 34% de los pacientes estaban en estadio III FIGO con citorreducción óptima y enfermedad residual macroscópica, el 40% en estadio III con citorreducción subóptima y el 26% en estadio IV.

El criterio de valoración primario fue la SLP basada en la evaluación del investigador de la progresión de la enfermedad según las exploraciones radiológicas o los niveles de CA 125, o el deterioro sintomático según el protocolo. Además, se llevó a cabo un análisis preespecificado de los datos censurados por eventos de progresión del CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por exploraciones radiológicas.

El estudio cumplió su objetivo primario de mejora de la SLP. En comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el contexto de primera línea, los pacientes que recibieron bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg q3w en combinación con quimioterapia y continuaron recibiendo bevacizumab solo (CPB15+), presentaron una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa de la SLP.

En los pacientes que sólo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y no continuaron recibiendo bevacizumab solo (CPB15), no se observó ningún beneficio clínicamente significativo en la SLP.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 16.

**Tabla 16. Resultados de eficacia del estudio GOG-0218**

Supervivencia libre de progresión <sup>1</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana de SLP (meses)	10,6	11,6	14,7
Cociente de riesgo (IC 95%) 2		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
valor p <sup>3, 4</sup>		0,0437	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva <sup>5</sup>			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15 + (n = 403)
% de pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
valor p		0,2341	0,2041
Supervivencia global <sup>6</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15 + (n = 623)
Mediana de SG (meses)	40,6	38,8	43,8
Cociente de riesgo (IC 95%) 2		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
valor p <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

<sup>1</sup> El investigador evaluó el análisis de SLP especificado en el protocolo del GOG (ni se censuró para la progresión del CA-125 ni se censuró para el TNP previo a la progresión de la enfermedad) con fecha de corte de los datos el 25 de febrero de 2010.

<sup>2</sup> En relación con el grupo de control; cociente de riesgos estratificado.

<sup>3</sup> Valor p de log-rank unilateral.

<sup>4</sup> Sujeto a un límite de valor p de 0,0116.

<sup>5</sup> Pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio.

<sup>6</sup> El análisis de supervivencia global final se realizó cuando el 46,9% de los pacientes había fallecido.

Se realizaron análisis preespecificados de la SLP, todos ellos con fecha de corte del 29 de septiembre de 2009. Los resultados de estos análisis preespecificados son los siguientes:

- El análisis especificado en el protocolo de la SLP evaluada por el investigador (sin censura por progresión del CA-125 o terapia no protocolizada [TNP]) muestra una cociente de riesgo estratificada de 0,71 (IC del 95%: 0,61-0,83; valor p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el grupo de CPP y de 14,1 meses en el grupo de CPB15+.

- El análisis primario de la SLP evaluada por el investigador (censurando por la progresión del CA-125 y el TNP) muestra una cociente de riesgo estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,52-0,75), Valor p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el grupo CPP y de 18,2 meses en el grupo CPB15+.
- El análisis de la SLP determinado por el comité de revisión independiente (censura por TNF) muestra un cociente de riesgo estratificado de 0,62 (IC 95%: 0,50-0,77, valor p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 en el grupo de CPP y de 19,1 meses en el grupo de CPB15+.

Los análisis de subgrupos de SLP por estadio de la enfermedad y estado de citorreducción se resumen en la Tabla 17. Estos resultados demuestran la robustez del análisis de la SLP, como se muestra en la Tabla 16.

**Tabla 17. Resultados de SLP<sup>1</sup> por estadio de la enfermedad y estado de citorreducción del estudio GOG-0218**

Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio III de citorreducción óptima <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediana de SLP (meses)	12,4	14,3	17,5
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio III de citorreducción subóptima <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediana de SLP (meses)	10,1	10,9	13,9
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediana de SLP (meses)	9,5	10,4	12,8
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

<sup>1</sup> El investigador evaluó el análisis de SLP especificado en el protocolo del GOG (ni se censuró para la progresión del CA-125 ni se censuró para el TNP previo a la progresión de la enfermedad) con fecha de corte de los datos el 25 de febrero de 2010.

<sup>2</sup> Con enfermedad residual macroscópica.

<sup>3</sup> El 3,7% de la población total de pacientes aleatorizados presentaba enfermedad en estadio IIIB.

<sup>4</sup> En relación con el grupo de control.

#### **BO17707 (ICON7)**

BO17707 fue un estudio de fase III, de dos grupos, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que comparó el efecto de añadir bevacizumab a carboplatino más paclitaxel en pacientes

con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario peritoneal en estadio FIGO I o IIA (Grado 3 o histología de células claras únicamente; n = 142), o en estadio FIGO IIB - IV (todos los Grados y todos los tipos histológicos, n = 1386) tras cirugía (NCI-CTCAE v.3). En este estudio se utilizó la versión de estadificación de FIGO de 1988.

Se excluyó del estudio a las pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o terapia sistémica previa contra el cáncer de ovario (por ejemplo, quimioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con inhibidores de la tirosina quinasa u hormonoterapia) o radioterapia previa en el abdomen o la pelvis.

Un total de 1528 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones iguales a los dos grupos siguientes:

- Grupo CP: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración
- Grupo CPB7,5+: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos de 3 semanas más bevacizumab (7,5 mg/kg q3w) durante un máximo de 12 meses (bevacizumab se inició en el ciclo 2 de quimioterapia si el tratamiento se inició en las 4 semanas siguientes a la cirugía o en el ciclo 1 si el tratamiento se inició más de 4 semanas después de la cirugía).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca (96%), la mediana de edad era de 57 años en ambos grupos de tratamiento, el 25% de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían 65 años o más, y aproximadamente el 50% de los pacientes tenían un ECOG PS de 1; El 7% de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenía una puntuación ECOG de 2. La mayoría de los pacientes tenían EOC (87,7%), seguidos de PPC (6,9%) y FTC (3,7%) o una mezcla de los tres orígenes (1,7%). La mayoría de los pacientes pertenecían al estadio III de la FIGO (68% en ambos casos), seguidos del estadio IV de la FIGO (13% y 14%), el estadio II de la FIGO (10% y 11%) y el estadio I de la FIGO (9% y 7%). La mayoría de los pacientes de cada grupo de tratamiento (74% y 71%) tenían tumores primarios poco diferenciados (Grado 3) al inicio del estudio. La incidencia de cada subtipo histológico de EOC fue similar entre los grupos de tratamiento; El 69% de las pacientes de cada grupo de tratamiento presentaban un tipo histológico de adenocarcinoma seroso.

El criterio de valoración primario fue la SLP evaluada por el investigador mediante RECIST.

El estudio cumplió su objetivo primario de mejora de la SLP. En comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el contexto de primera línea, los pacientes que recibieron bevacizumab a una dosis de 7,5 mg/kg q3w en combinación con quimioterapia y continuaron recibiendo bevacizumab hasta 18 ciclos presentaron una mejora estadísticamente significativa de la SLP.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 18.

**Tabla 18. Resultados de eficacia del estudio BO17707 (ICON7)**

Supervivencia libre de progresión		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n =764)
Mediana de SLP (meses) <sup>2</sup>	16,9	19,3
Cociente de riesgo [IC 95%] <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (valor p = 0,0185)	
Tasa de respuesta objetiva <sup>1</sup>		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Tasa de respuesta	54,9%	64,7%
	(valor p = 0,0188)	
Supervivencia global <sup>3</sup>		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Cociente de riesgo [IC 95%]	0,99 [0,85; 1,15] (valor p = 0,8910)	

<sup>1</sup> En pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio.

<sup>2</sup> Análisis de la SLP evaluado por el investigador con fecha de corte de los datos el 30 de noviembre de 2010.

<sup>3</sup> Análisis de supervivencia global final realizado cuando el 46,7% de los pacientes habían fallecido con fecha de corte de los datos el 31 de marzo de 2013.

El análisis primario de la SLP evaluada por el investigador con una fecha de corte de los datos del 28 de febrero de 2010 muestra una cociente de riesgo no estratificada de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91; valor p log-rank de 2 caras 0,0010) con una mediana de SLP de 16,0 meses en el grupo de CP y de 18,3 meses en el grupo de CPB7,5+.

Los análisis de subgrupos de SLP por estadio de la enfermedad y estado de citorreducción se resumen en la Tabla 19. Estos resultados demuestran la robustez del análisis primario de la SLP, como se muestra en la Tabla 18.

**Tabla 19. Resultados de la SLP<sup>1</sup> por estadio de la enfermedad y estado de citorreducción del estudio BO17707 (ICON7)**

Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio III de citorreducción óptima <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Mediana de SLP (meses)	17,7	19,3
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,89 (0,74, 1,07)
Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio III de citorreducción subóptima <sup>3</sup>		

	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Mediana de SLP (meses)	10,1	16,9
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,67 (0,52, 0,87)
Pacientes aleatorizados con enfermedad en estadio IV		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Mediana de SLP (meses)	10,1	13,5
Cociente de riesgo (IC 95%) <sup>4</sup>		0,74 (0,55, 1,01)

<sup>1</sup> Análisis de la SLP evaluado por el investigador con fecha de corte de los datos el 30 de noviembre de 2010.

<sup>2</sup> Con o sin enfermedad residual macroscópica.

<sup>3</sup> El 5,8% de la población total de pacientes aleatorizados presentaba enfermedad en estadio IIIB.

<sup>4</sup> En relación con el grupo de control.

#### *Cáncer de ovario recurrente*

La seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente se estudió en tres estudios de fase III (AVF4095g, MO22224 y GOG-0213) con diferentes poblaciones de pacientes y regímenes de quimioterapia.

- AVF4095g evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y gemcitabina, seguido de bevacizumab como agente único en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino.
- GOG-0213 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab como agente único en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino.
- MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente resistente al platino.

#### *AVF4095g*

La seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente, sensible al platino, que no han recibido quimioterapia previa en el contexto recurrente ni tratamiento previo con bevacizumab, se

estudió en un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AVF4095g). El estudio comparó el efecto de añadir bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino y gemcitabina y de continuar con bevacizumab como agente único hasta la progresión, frente a carboplatino y gemcitabina solos.

Sólo se incluyeron en el estudio pacientes con carcinoma de ovario, peritoneal primario o de trompa de Falopio histológicamente documentado que hubiera recidivado > 6 meses después de la quimioterapia basada en platino y que no hubieran recibido quimioterapia en el contexto recurrente y no hubieran recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos a los receptores del VEGF.

Un total de 484 pacientes con enfermedad mensurable fueron asignados aleatoriamente 1:1 a uno de los dos tratamientos:

- Carboplatino (AUC4, Día 1) y gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8) y placebo concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos de placebo (cada 3 semanas) solo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (AUC4, Día 1) y gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8) y bevacizumab concurrente (15 mg/kg Día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) solo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del investigador mediante RECIST 1.0 modificado. Otros criterios de valoración fueron la respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la supervivencia global y la seguridad. También se llevó a cabo una revisión independiente del criterio de valoración primario.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 20.

**Tabla 20. Resultados de eficacia del estudio AVF4095g**

<u>Supervivencia libre de progresión</u>				
	Evaluación del investigador		<u>Evaluación del</u> CRI	
	Placebo+ C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)	Placebo+ C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)
<i>No censurado por TNP</i>				
Mediana de SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
valor p	< 0,0001		< 0,0001	

Censurado por TNP				
Mediana de SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% de pacientes con respuesta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia global				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Mediana de SG (meses)	32,9		33,6	

Cociente de riesgo (IC 95%)	0,952 [0,771, 1,176]
valor p	0,6479

Los análisis de subgrupos de SLP en función de la recurrencia desde el último tratamiento con platino se resumen en la Tabla 21.

**Tabla 21. Supervivencia libre de progresión según el tiempo transcurrido desde el último tratamiento con platino hasta la recidiva**

	Evaluación del investigador	
Tiempo transcurrido desde el último tratamiento con platino hasta la recidiva	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
<b>6 - 12 meses (n=202)</b>		
<b>Mediana</b>	8,0	11,9
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,41 (0,29 - 0,58)	
<b>&gt; 12 meses (n=282)</b>		
<b>Mediana</b>	9,7	12,4
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,55 (0,41- 0,73)	

### GOG-0213

GOG-0213, un estudio de fase III, aleatorizado, controlado y abierto, estudió la seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente, sensible al platino, que no han recibido quimioterapia previa en el contexto recurrente. No hubo criterios de exclusión para el tratamiento antiangiogénico previo. El estudio evaluó el efecto de añadir bevacizumab a carboplatino+paclitaxel y continuar con bevacizumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en comparación con carboplatino+paclitaxel solos.

Un total de 673 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones iguales a los dos grupos de tratamiento siguientes:

- Grupo CP: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos.
- Grupo CPB: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) y bevacizumab concurrente (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) solo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mayoría de los pacientes tanto del grupo de CP (80,4%) como del grupo de CEC (78,9%) eran de raza blanca. La mediana de edad fue de 60,0 años en el grupo de CP y de 59,0 años en el grupo de CEC. La mayoría de los pacientes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) pertenecían a la categoría de edad

< 65 años. Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tenían una PS GOG de 0 (CP: 82,4%; CEC: 80,7%) o 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). El 0,9% de los pacientes de la rama de CP y el 1,2% de los pacientes de la rama de CEC presentaban una puntuación GOG PS de 2 al inicio del estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global (SG). El principal criterio secundario de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados se presentan en la tabla 22.

**Tabla 22. Resultados de eficacia<sup>1,2</sup> del estudio GOG-0213**

Objetivo principal		
<u>Supervivencia global (SG)</u>	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de SG (meses)	37,3	42,6
Cociente de riesgo (IC 95%) (eCRF) <sup>a</sup>	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
valor p	0,0447	
Cociente de riesgo (IC 95%) (formulario de registro) <sup>b</sup>	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	
valor p	0,0683	
Criterios de valoración secundarios		
Supervivencia libre de progresión (SLP)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de SLP (meses)	10,2	13,8
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
valor p	< 0,0001	

<sup>1</sup> Análisis final

<sup>2</sup> Los investigadores determinaron las valoraciones del tumor y las evaluaciones de la respuesta utilizando los criterios RECIST GOG (Guía RECIST revisada (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> El cociente de riesgos se calculó a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino previo a la inclusión en este estudio según el eCRF (formulario electrónico de notificación de casos) y el estado de citorreducción quirúrgica secundaria Sí/No (Sí= aleatorizado para someterse a citorreducción o aleatorizado para no someterse a citorreducción); No= no candidato o no consintió la citorreducción).

<sup>b</sup> estratificado por la duración del intervalo libre de tratamiento antes de inscribirse en este estudio según el formulario de inscripción, y el estado de citorreducción quirúrgica secundaria Sí/No.

El estudio cumplió su objetivo primario de mejora de la SG. Tratamiento con bevacizumab a 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos, seguidos de bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable resultaron, cuando los datos se derivaron de eCRF, en una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa de la SG en comparación con el tratamiento con carboplatino y paclitaxel solos.

#### MO22224

El estudio MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino. Este estudio se diseñó como una evaluación de fase III abierta, aleatorizada y de dos grupos de bevacizumab más quimioterapia (CT+BV) frente a quimioterapia sola (CT).

Un total de 361 pacientes se inscribieron en este estudio y se les administró quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (PLD)) sola o en combinación con bevacizumab:

- Grupo CT (quimioterapia sola):
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusión IV de 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.
  - Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> en perfusión IV de 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. Alternativamente, podría administrarse una dosis de 1,25 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1-5 cada 3 semanas.
  - PLD 40 mg/m<sup>2</sup> en perfusión IV de 1 mg/min sólo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el medicamento podía administrarse en perfusión de 1 hora.
- Grupo CT+BV (quimioterapia más bevacizumab):

- La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg IV cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se utiliza en combinación con topotecán 1,25 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5 cada 3 semanas).

Las pacientes elegibles tenían cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo que progresó en <6 meses después de una terapia previa con platino consistente en un mínimo de 4 ciclos de terapia con platino. Los pacientes debían tener una esperanza de vida  $\geq 12$  semanas y no haber recibido radioterapia previa en la pelvis o el abdomen. La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio IIIC o estadio IV de la FIGO. La mayoría de los pacientes de ambos grupos tenían un estado de rendimiento ECOG (PS) de 0 (CT: 56,4% frente a CT+ BV: 61,2%). El porcentaje de pacientes con un PS ECOG de 1 o  $\geq 2$  fue del 38,7% y del 5,0% en el grupo de CT, y del 29,8% y del 9,0% en el grupo de CT+ BV. Existe información sobre la raza del 29,3% de los pacientes y casi todos eran blancos. La mediana de edad de los pacientes era de 61,0 (rango:25-84) años. Un total de 16 pacientes (4,4%) tenían > 75 años. Las tasas globales de interrupción debida a eventos adversos fueron del 8,8% en el grupo de CT y del 43,6% en el grupo de CT + BV (la mayoría debida a eventos adversos de grado 2-3), y la mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción en el grupo de CT + VB fue de 5,2 meses, en comparación con la mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción en el grupo de CT + BV 2,4 meses en el grupo de CT. Las tasas de interrupción debida a acontecimientos adversos en el subgrupo de pacientes > 65 años fueron del 8,8% en el grupo de CT y del 50,0% en el grupo de CT + BV. El CR para la SLP fue de 0,47 (IC 95%: 0,35, 0,62) y 0,45 (IC 95%: 0,31, 0,67) para los subgrupos < 65 y  $\geq 65$ , respectivamente.

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión, y los secundarios, la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global. Los resultados se presentan en la tabla 23.

**Tabla 23. Resultados de eficacia del estudio MO22224**

<u>Objetivo principal</u>		
Supervivencia libre de progresión*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,379 [0,296, 0,485]	
valor p		
		< 0,0001
<u>Criterios de valoración secundarios</u>		

Tasa de respuesta objetiva**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% de pacientes con respuesta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
valor p	0,0007	
Supervivencia global (análisis final) ***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana de SG (meses)	13,3	16,6
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,870 [0.678, 1,116]	
valor p	0,2711	

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados.

\* El análisis primario se realizó con fecha de corte de los datos el 14 de noviembre de 2011.

\*\*Pacientes aleatorizados con enfermedad medible al inicio del estudio.

\*\*\*El análisis final de la supervivencia global se realizó cuando se observaron 266 muertes, que representaban el 73,7% de los pacientes inscritos.

El estudio cumplió su objetivo primario de mejora de la SLP. En comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (paclitaxel, topotecán o PLD) en el contexto recurrente resistente a platino, los pacientes que recibieron bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas si se utiliza en combinación con 1,25 mg/m<sup>2</sup> de topotecán los días 1-5 cada 3 semanas) en combinación con quimioterapia y continuaron recibiendo bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, tuvieron una mejora estadísticamente significativa de la SLP. Los análisis exploratorios de SLP y SG por cohorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecán y PLD) se resumen en Tabla 24.

**Tabla 24. Análisis exploratorios de SLP y SG por cohorte de quimioterapia**

	CT	CT+BV
<b>Paclitaxel</b>	n=115	

Mediana de SLP (meses)	3,9	9,2
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,47 [0,31, 0,72]	
Mediana de SG (meses)	13,2	22,4
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,64 [0,41, 0,99]	
<b>Topotecan</b>	n=120	
Mediana de SLP (meses)	2,1	6,2
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,28 [0,18, 0,44]	
Mediana de SG (meses)	13,3	13,8
Cociente de riesgo (95 % IC)	1,07 [0,70, 1,63]	
<b>PLD</b>	n=126	
Mediana de SLP (meses)	3,5	5,1
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,53 [0,36, 0,77]	
Mediana de SG (meses)	14,1	13,7
Cociente de riesgo (95 % IC)	0,91 [0,61, 1,35]	

### Cáncer de cuello uterino

#### GOG-0240

La eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico se evaluó en el estudio GOG-0240, un estudio de fase III aleatorizado, abierto, de cuatro grupos y multicéntrico.

Un total de 452 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir uno u otro tratamiento:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV durante 24 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 2, cada 3 semanas (q3w); o bien  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 2 (q3w); o bien  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV durante 24 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 2 más bevacizumab 15 mg/kg IV el Día 2 (q3w); o bien  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 2 más bevacizumab 15 mg/kg IV el Día 2 (q3w); o bien  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV el Día 1 más bevacizumab 15 mg/kg IV el Día 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas el Día 1 y topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> IV en 30 minutos los días 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas el Día 1 y topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> IV en 30 minutos los días 1-3 más bevacizumab 15 mg/kg IV el día 1 (q3w)

Las pacientes elegibles tenían carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico que no era susceptible de tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia y que no habían recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos a los receptores del VEGF. La mediana de edad fue de 46,0 años (rango: 20-83) en el grupo de quimioterapia sola y de 48,0 años (rango: 22-85) en el grupo de quimio+bevacizumab; el 9,3% de los pacientes del grupo de quimioterapia sola y el 7,5% de los pacientes del grupo de quimio+bevacizumab tenían más de 65 años.

De los 452 pacientes aleatorizados al inicio del estudio, la mayoría eran de raza blanca (80,0% en el grupo de quimioterapia sola y 75,3% en el grupo de quimio+bevacizumab), tenían carcinoma de células escamosas (67,1% en el grupo de quimioterapia sola y 69,6% en el grupo de quimio+bevacizumab), enfermedad persistente/recurrente (83,6% en el grupo de quimioterapia sola y 82,8% en el grupo de quimio+bevacizumab), 1-2 localizaciones metastásicas (72,0% en el grupo de quimioterapia sola y 76,2% en el grupo de quimio+bevacizumab), afectación de los ganglios linfáticos (50,2% en el grupo de quimioterapia sola y 56,4% en el grupo de quimio+bevacizumab) y tuvieron un intervalo libre de platino  $\geq$  6 meses (72,5% en el grupo Quimio solo y 64,4% en el grupo Quimio+bevacizumab).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global. Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. Los resultados del análisis primario y del análisis de seguimiento se presentan por Tratamiento con bevacizumab y por Tratamiento del estudio en la Tabla 25 y la Tabla 26, respectivamente.

**Tabla 25. Resultados de eficacia del estudio GOG-0240 mediante tratamiento con bevacizumab**

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + bevacizumab
		(n=227)
<b><u>Objetivo principal</u></b>		

<b>Supervivencia global - Análisis primario<sup>6</sup></b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Cociente de riesgo [IC 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (valor p <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Supervivencia global - Análisis de seguimiento<sup>7</sup></b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Cociente de riesgo [IC 95%]	0,76 [0,62, 0,94] (valor p <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b><u>Criterios de valoración secundarios</u></b>		
<b>Supervivencia libre de progresión - Análisis primario<sup>6</sup></b>		
Mediana de SLP (meses) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Cociente de riesgo [IC 95%]	0,66 [0,54, 0,81] (valor p <sup>5</sup> <0,0001)	
<b>Mejor respuesta global - Análisis primario<sup>6</sup></b>		
Respondedores (Tasa de respuesta <sup>2</sup> )	76 (33,8%)	103 (45,4%)
IC del 95% para las tasas de respuesta <sup>3</sup>	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Diferencia en las tasas de respuesta	11,60%	
IC del 95% para la diferencia en las tasas de respuesta <sup>4</sup>	[2,4%, 20,8%]	
valor p (Prueba Chi-cuadrado)	0,0117	

<sup>1</sup> Estimaciones de Kaplan-Meier

<sup>2</sup> Pacientes y porcentaje de pacientes con mejor respuesta global de CR o PR confirmada; porcentaje calculado sobre pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio

<sup>3</sup> IC 95% para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper

<sup>4</sup> IC del 95% aproximado para la diferencia de dos tasas mediante el método Hauck-Anderson

<sup>5</sup> prueba de log-rank (estratificada)

<sup>6</sup> El análisis primario se realizó con una fecha de corte de datos del 12 de diciembre de 2012 y se considera el análisis final

<sup>7</sup> El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de los datos del 07 de marzo de 2014

<sup>8</sup> El valor p se muestra sólo con fines descriptivos

**Tabla 26. Resultados de supervivencia global del estudio GOG-0240 por tratamiento del estudio**

Tratamiento Comparación	Otro factor	Supervivencia global - Análisis primario <sup>1</sup>	Supervivencia global - Análisis de seguimiento <sup>2</sup>
		Cociente de riesgo (IC 95%)	Cociente de riesgo (IC 95%)
Bevacizumab	Cisplatino+	0,72 (0,51, 1,02)	0,75 (0,55, 1,01)
vs. Sin bevacizumab	Paclitaxel	(17,5 frente a 14,3 meses; p = 0,0609)	(17,5 frente a 15,0 meses; p = 0,0584)

	Topotecán n Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06)	0,79 (0,59, 1,07)
		(14,9 frente a 11,9 meses; p = 0,1061)	(16,2 frente a 12,0 meses; p = 0,1342)
Topotecán Paclitaxel frente a Cisplatino+ Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61)	1,15 (0,85, 1,56)
		(14,9 frente a 17,5 meses; p = 0,4146)	(16,2 frente a 17,5 meses; p = 0,3769)
	No bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57)	1,08 (0,80, 1,45)
		(11,9 frente a 14,3 meses; p = 0,4825)	(12,0 frente a 15,0 meses; p = 0,6267)

<sup>1</sup> El análisis primario se realizó con fecha de corte de datos del 12 de diciembre de 2012 y se considera el análisis final

<sup>2</sup> El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de los datos del 07 de marzo de 2014; todos los valores p se muestran únicamente con fines descriptivos

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios, en todos los subconjuntos de la población pediátrica, sobre el carcinoma de mama, el adenocarcinoma de colon y recto, el carcinoma de pulmón (carcinoma de células pequeñas y no pequeñas), el carcinoma de riñón y pelvis renal (excluidos el nefroblastoma, la nefroblastomatosis, el sarcoma de células claras, el nefroma mesoblástico, el carcinoma medular renal y el tumor rabdoide del riñón), carcinoma de ovario (excluido el rabdomiosarcoma y los tumores de células germinales), carcinoma de las trompas de Falopio (excluido el rabdomiosarcoma y los tumores de células germinales), carcinoma peritoneal (excluidos los blastomas y los sarcomas) y carcinoma del cuello uterino y del cuerpo uterino.

### *Glioma de alto grado*

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

- En un estudio de un solo grupo (PBTC-022), 18 niños con glioma no espontáneo de alto grado recidivante o progresivo (incluidos 8 con glioblastoma [Grado IV de la OMS], 9 con

astrocitoma anaplásico [Grado III] y 1 con oligodendroglioma anaplásico [Grado III]) fueron tratados con bevacizumab (10 mg/kg) cada dos semanas y después con bevacizumab en combinación con CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) una vez cada dos semanas hasta la progresión. No hubo respuestas radiológicas objetivas (parciales o completas) (criterios de MacDonald). La toxicidad y las reacciones adversas incluyeron hipertensión arterial y fatiga, así como isquemia del SNC con déficit neurológico agudo.

- En una serie retrospectiva de una sola institución, 12 niños consecutivos (2005 a 2008) con glioma de alto grado recidivante o progresivo (3 con grado IV de la OMS, 9 con grado III) fueron tratados con bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup>) cada 2 semanas. No hubo ninguna respuesta completa y 2 respuestas parciales (criterios de MacDonald).

En un estudio aleatorizado de fase II (BO25041) se trató a un total de 121 pacientes de edades comprendidas entre  $\geq 3$  años y  $<18$  años con glioma cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) supratentorial o infratentorial recién diagnosticado con radioterapia (RT) postoperatoria y temozolomida (T) adyuvante con y sin bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas IV.

El estudio no alcanzó su objetivo primario de demostrar una mejora significativa de la supervivencia sin eventos (evaluada por el Comité Central de Revisión Radiológica [CRRC]) cuando se añadió bevacizumab al grupo de RT/T en comparación con la RT/T sola (CR = 1,44; 95% CI: 0,90, 2,30). Estos resultados fueron coherentes con los de diversos análisis de sensibilidad y en subgrupos clínicamente relevantes. Los resultados de todos los criterios secundarios de valoración (supervivencia sin eventos, TRO y SG evaluadas por el investigador) coincidieron en no mostrar ninguna mejora asociada a la adición de bevacizumab al grupo RT/T en comparación con el grupo RT/T solo.

La adición de bevacizumab a la RT/T no demostró beneficio clínico en el estudio BO25041 en 60 pacientes pediátricos evaluables con glioma cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) supratentorial o infratentorial de diagnóstico reciente (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

#### *Sarcoma de tejidos blandos*

En un estudio aleatorizado de fase II (BO20924), un total de 154 pacientes de edades comprendidas entre  $\geq 6$  meses y  $<18$  años con rhabdomyosarcoma metastásico de diagnóstico reciente y sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma fueron tratados con el tratamiento estándar (terapia local de inducción IVADO/IVA+/- seguida de vinorelbina y ciclofosfamida de mantenimiento) con o sin bevacizumab (2,5 mg/kg/semana) durante una duración total del tratamiento de aproximadamente 18 meses. En el momento del análisis primario final, el criterio de valoración primario de la

supervivencia sin eventos mediante revisión central independiente no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, con un CR de 0,93 (IC del 95%: 0,61;1,41); valor  $p = 0,72$ ). La diferencia en la TRO según la revisión central independiente fue del 18% (IC: 0,6%, 35,3%) entre los dos grupos de tratamiento en los pocos pacientes que tenían un tumor evaluable al inicio y tuvieron una respuesta confirmada antes de recibir cualquier terapia local: 27/75 pacientes (36,0%, IC 95%: 25,2%, 47,9%) en el grupo de Quimio y 34/63 pacientes (54,0%, IC 95%: 40,9%, 66,6%) en el grupo de Bv + Quimio. Los análisis finales de supervivencia global (SG) no mostraron ningún beneficio clínico significativo de la adición de bevacizumab a la quimioterapia en esta población de pacientes.

La adición de bevacizumab al tratamiento estándar no demostró beneficio clínico en el estudio clínico BO20924, en 71 niños evaluables (de 6 meses a menos de 18 años) pacientes con rhabdomyosarcoma metastásico y sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma. (Ver sección Posología y modo de administración, para información sobre el uso pediátrico).

La incidencia de EA, incluidos los de grado  $\geq 3$  y los EAG, fue similar en los dos grupos de tratamiento. No se produjeron EA mortales en ninguno de los grupos de tratamiento; todas las muertes se atribuyeron a la progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab al tratamiento estándar multimodal pareció ser tolerada en esta población pediátrica.

#### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Se dispone de datos farmacocinéticos de bevacizumab procedentes de diez estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos. En todos los estudios clínicos, bevacizumab se administró en perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión se basó en la tolerabilidad, con una duración inicial de la perfusión de 90 minutos. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal a dosis comprendidas entre 1 y 10 mg/kg.

##### Distribución

El valor típico del volumen central ( $V_C$ ) fue de 2,73 L y 3,28 L para los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente, lo que se sitúa en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. El valor típico del volumen periférico ( $V_p$ ) fue de 1,69 L y 2,35 L para pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente, cuando bevacizumab se administra conjuntamente con agentes antineoplásicos. Una vez corregido el peso corporal, los pacientes varones presentaban un  $V_C$  mayor (+ 20%) que las mujeres.

##### Biotransformación

La evaluación del metabolismo del bevacizumab en conejos tras una dosis IV única de <sup>125</sup>I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una molécula IgG nativa que no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab es similar a los de la IgG endógena, es decir, principalmente a través del catabolismo proteolítico en todo el cuerpo, incluso las células endoteliales, y no dependen principalmente de la eliminación por los riñones y el hígado. La unión de la IgG al receptor FcRn tiene como resultado la protección frente al metabolismo celular y la larga vida media terminal.

### Eliminación

El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 L/día para los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente. Una vez corregido el peso corporal, los pacientes varones presentaron un aclaramiento de bevacizumab superior (+ 17%) al de las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para un paciente femenino típico y 20 días para un paciente masculino típico.

Un nivel bajo de albúmina y una carga tumoral elevada suelen ser indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en sujetos con mayor carga tumoral en comparación con un paciente típico con valores medios de albúmina y carga tumoral.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Se analizó la farmacocinética poblacional en pacientes adultos y pediátricos para evaluar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que los riñones no son un órgano importante para el metabolismo o la excreción de bevacizumab.

#### *Deterioro hepático*

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

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética de bevacizumab se evaluó en 152 niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 7

meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) a lo largo de 4 estudios clínicos utilizando un modelo farmacocinético poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución de bevacizumab fueron comparables entre los pacientes pediátricos y los adultos jóvenes cuando se normalizaron en función del peso corporal, con una tendencia a la disminución de la exposición a medida que disminuía el peso corporal. La edad no se asoció con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo PK de población pediátrica para 70 pacientes en el Estudio BO20924 ((1,4 a 17,6 años; 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en el estudio BO25041 (1 a 17 años; 11,2 a 82,3 kg). En el estudio BO20924, la exposición al bevacizumab fue generalmente inferior en comparación con la de un paciente adulto típico a la misma dosis. En el estudio BO25041, la exposición al bevacizumab fue similar a la de un adulto típico a la misma dosis. En ambos estudios, la exposición a bevacizumb tendía a disminuir a medida que disminuía el peso corporal.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus, se observó displasia fisiaria en animales jóvenes con placas de crecimiento abiertas, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las concentraciones séricas medias terapéuticas humanas previstas. En conejos, bevacizumab demostró inhibir la cicatrización de heridas a dosis inferiores a la dosis clínica propuesta. Se demostró que los efectos sobre la cicatrización de heridas eran totalmente reversibles.

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

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. No obstante, cabe esperar un efecto adverso sobre la fertilidad femenina, ya que los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han mostrado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos y una disminución/ausencia de cuerpos lúteos y una disminución asociada del peso de los ovarios y del útero, así como una disminución del número de ciclos menstruales.

Se ha demostrado que el bevacizumab es embriotóxico y teratógeno cuando se administra a conejos. Los efectos observados incluyeron descensos del peso corporal materno y fetal, un mayor número de reabsorciones fetales y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales macroscópicas y esqueléticas específicas. Se observaron resultados fetales adversos en todas las dosis probadas, de las cuales la dosis más baja dio lugar a concentraciones séricas medias aproximadamente 3 veces mayores que en los seres humanos que recibieron 5 mg/kg cada 2

semanas. En la sección 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia y 4.8 Efectos Adversos se ofrece información sobre las malformaciones fetales observadas tras la comercialización.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Avegra® debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada. Debe utilizarse una aguja y jeringa estériles para preparar Avegra®.

La cantidad necesaria de bevacizumab debe extraerse y diluirse hasta el volumen de administración requerido con la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%). La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse entre 1,4 mg/mL y 16,5 mg/mL. En la mayoría de las ocasiones la cantidad necesaria de Avegra® puede diluirse con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta un volumen total de 100 mL.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración.

No hay incompatibilidades entre Avegra® y bolsas o juegos de perfusión de cloruro de polivinilo o poliolefina.

Avegra® es de un solo uso, ya que el producto no contiene conservantes. Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2025/12/02**