

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AVASTIN®. Bevacizumab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	25 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 4 mL. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 16 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	<ol style="list-style-type: none">1. GENENTECH INC, Oceanside, Estados Unidos de América Ingrediente farmacéutico activo2. GENENTECH INC, Hillsboro, Estados Unidos de América Formulación y llenado.3. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Formulación y llenado.4. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Formulación, llenado y envase secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-08-136-L01.
Fecha de Inscripción:	25 de noviembre de 2008.
Composición:	Cada bulbo de 4 ó 16 mL contiene: Bevacizumab 100 mg ó 400 mg α , α -Trehalosa dihidratada Fosfato sódico diácido monohidratado Fosfato disódico anhidro Polisorbato 20 Agua para inyección
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

AVASTIN® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado como tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

AVASTIN® en combinación con paclitaxel está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de mama localmente avanzado recurrente o metastásico.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

AVASTIN® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Glioma Maligno (OMS Grado IV) – Glioblastoma

AVASTIN® en combinación con radioterapia y temozolamida está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma recientemente diagnosticado. AVASTIN®, como agente único o en combinación con irinotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con glioblastoma luego de recaída o de progresión de la enfermedad.

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

AVASTIN® en asociación con interferón (IFN) alfa-2a está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

Cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario

AVASTIN® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario, el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario.

Cáncer cervicouterino

AVASTIN® en combinación con paclitaxel y cisplatino o con paclitaxel y topotecán está indicado en el tratamiento del carcinoma cervicouterino persistente, recurrente o metastásico.

Contraindicaciones:

AVASTIN® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquier componente del producto.
 - Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado en el expediente del paciente.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

El tratamiento con AVASTIN® puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar.

En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

El tratamiento con AVASTIN® debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben tratamiento con AVASTIN® para el cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de presentar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas entero-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

El tratamiento con AVASTIN® puede elevar el riesgo de fístula.

En pacientes con fístula traqueoesofágica o cualquier tipo de fístula de grado 4 debe suspenderse definitivamente la administración de AVASTIN®. Es escasa la información sobre el uso continuado de AVASTIN® en pacientes con otras fístulas. En caso de fístula interna no localizada en el tubo digestivo, se considerará la idoneidad de suspender AVASTIN®.

Hemorragia

En los pacientes tratados con AVASTIN® está incrementado el riesgo de hemorragia, particularmente de hemorragia asociada al tumor. La administración de AVASTIN® debe suspenderse definitivamente en los pacientes con hemorragia de grado 3 ó 4 durante el tratamiento.

Pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC), determinadas por técnicas de imágenes o por signos y síntomas, fueron excluidos sistemáticamente de los estudios clínicos con AVASTIN®. Por consiguiente, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC y se suspenderá la administración de AVASTIN® en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de AVASTIN® en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis altas por tromboembolismo anterior al inicio del tratamiento con AVASTIN®, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con AVASTIN® en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con AVASTIN® sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y AVASTIN® simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no autorizado

Se han descrito casos aislados y grupos (clusters) de efectos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no autorizado de AVASTIN®, formulado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa a pacientes con cáncer. Algunos de estos efectos adversos han dado lugar a la pérdida de visión en diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar / hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con AVASTIN® pueden correr el riesgo de hemorragia pulmonar / hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar / hemoptisis (> ½ cucharilla de sangre roja) no deben recibir AVASTIN®.

Hipertensión.

Entre los pacientes tratados con AVASTIN® se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión

probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con AVASTIN®. No hay datos sobre el efecto de AVASTIN® en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con AVASTIN®.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar, ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con AVASTIN® debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con AVASTIN®, signos y síntomas compatibles con el SEPR, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por imagenología cerebral. En pacientes con SEPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de AVASTIN®. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de AVASTIN® en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolismo arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con AVASTIN® y quimioterapia, respecto a los que recibieron quimioterapia sola. El tratamiento con AVASTIN® debe suspenderse de manera definitiva en los pacientes que presenten algún episodio tromboembólico arterial.

Los pacientes tratados con AVASTIN® y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolismo arterial, corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolismo arterial mientras reciben AVASTIN®. El tratamiento de tales pacientes con AVASTIN® exige precaución.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con AVASTIN® pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolismo venoso, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben AVASTIN® como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos. Se suspenderá la administración de AVASTIN® en los pacientes con episodios de tromboembolismo venoso potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado ≤ 3 , se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva

(v. Reacciones adversas).

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de AVASTIN® a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante,

por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente, exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC, presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido anteriormente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclinas + bevacizumab, en comparación con el tratado con antraciclinas solamente. Episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en asociación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutrocitopenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutrocitopenia, neutrocitopenia febril o infección con neutrocitopenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + AVASTIN®, en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en CMm.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con AVASTIN®, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos por vía intravenosa y en estos casos, la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente AVASTIN® y bisfosfonatos IV.

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

Cicatrización de heridas

AVASTIN® puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con AVASTIN® no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con AVASTIN®, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de AVASTIN® debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

Fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, rara vez se ha reportado en pacientes tratados con AVASTIN®; generalmente es secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Debe interrumpirse el tratamiento con AVASTIN® en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante y el tratamiento adecuado debe iniciarse sin demora.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con

AVASTIN® en asociación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con AVASTIN®. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de AVASTIN® debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión / de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como es de esperar para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fertilidad

AVASTIN® puede alterar la fertilidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con AVASTIN® de mujeres con capacidad de procrear, deben analizarse con ellas estrategias para la preservación de la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con AVASTIN®, predominantemente en asociación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de aproximadamente 5.200 pacientes, donde las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar / hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).
- Tromboembolismo arterial (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con AVASTIN® probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con AVASTIN® fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas al uso de AVASTIN® en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia frente al grupo de control de al menos un 2 % (reacciones de grado 3 - 5 según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCI-CTC)) o un 10 % (reacciones de grado 1 - 5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los estudios clínicos principales.

Las reacciones adversas se han categorizado en esta tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las

reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales en la quimioterapia, aunque AVASTIN® puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposomal pegilada o la capecitabina; neuropatía periférica sensorial con el paclitaxel o el oxaliplatino, trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órganos y sistemas	Grado 3 - 5 según los criterios NCI-CTC (> 2 % de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)		Todos los grados (> 10 % de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso, celulitis, infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutrocitopenia febril, leucocitopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia	Anemia, linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea	Disgeusia, Cefalea, disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular, lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial), trombosis venosa profunda, hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar, disnea, hipoxia, epistaxis	Disnea, epistaxis, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistula anal (GI-vaginal*), trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia	Estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome palmoplantar	Dermatitis exfoliativa, piel seca, descoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Pérdida de fuerza muscular, mialgia, artralgia, dolor de espalda	Artralgia
Trastornos renales y		Proteinuria, infección	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia fatiga	Dolor, letargia, inflamación de las mucosas	Pirexia, astenia, dolor, inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso
*Fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo digestivo (fístulas GI-vaginales) que se notificaron como fístulas anales en ensayos clínicos en pacientes con cáncer cervicouterino recidivante o en estadio IVB (estudio GOG- 240).			

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Entre los pacientes tratados con AVASTIN® se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (v. Advertencias y precauciones generales)

Se ha asociado AVASTIN® con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico recién diagnosticado, glioblastoma, o cáncer de ovario y hasta 2.7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados) se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2-1% de todos los pacientes tratados con AVASTIN®.

En los ensayos clínicos de AVASTIN®, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia ≤2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas entero-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con AVASTIN® y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas entero-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

La presentación de estos acontecimientos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y AVASTIN® no se ha establecido.

Fístulas no gastrointestinales (v. Advertencias y precauciones generales)

Se ha asociado AVASTIN® a casos graves de fístula, en ocasiones con un desenlace fatal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con AVASTIN® y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fístula broncopleural, o biliar) en varias otras indicaciones. Fístulas se han notificado también tras la comercialización.

Los momentos de aparición durante el tratamiento variaban entre una semana y más de un año tras el comienzo de la administración de AVASTIN®, pero en la mayoría de los casos se hallaban dentro del primer semestre de tratamiento.

Hemorragia

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3 - 5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4 - 6,9 % en los pacientes tratados con AVASTIN®, frente al 0 - 4.5 % en los del grupo control con quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con AVASTIN® consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Hemorragia pulmonar / hemoptisis importante o masiva se ha observado primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos / antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con AVASTIN®, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con AVASTIN® y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero sí se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9 % si habían recibido AVASTIN® + quimioterapia y del 5 % si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3 - 5 se han registrado en hasta un 2,3 % de los pacientes tratados con AVASTIN® + quimioterapia, frente a $< 1\%$ de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar / hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace fatal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor. También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes

con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab, frente a 1 (grado 5) de 96 (1 %) no tratados con bevacizumab. En dos estudios siguientes en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4 % (2 / 84) de los pacientes del grupo de AVASTIN® en monoterapia (grado 1) y en el 3,8 % (3 / 79) de los tratados con AVASTIN® e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con AVASTIN®, la tasa de *hemorragias mucocutáneas* ha sido de hasta el 50 % en los pacientes tratados con AVASTIN®. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de AVASTIN®. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

(v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta el 42,1% en los grupos en los que se administró AVASTIN®, en comparación con una incidencia de hasta el 14% en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 según los criterios NCI-CTC osciló entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con AVASTIN®. Hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con AVASTIN® y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de 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 de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con AVASTIN® o la hospitalización.

Encefalopatía hipertensiva se ha notificado en muy raras ocasiones, algunas de ellas letales (v. Advertencias y precauciones generales). El riesgo de hipertensión asociada a AVASTIN® no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (v. Advertencias y precauciones generales)

Se han notificado 2 casos (0,8%) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolismo arterial

Entre los pacientes tratados con AVASTIN® para cualquiera de las indicaciones aprobadas, se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

En los estudios clínicos, la incidencia global fue de hasta el 5.9 % en los grupos de AVASTIN®, frente hasta el 1,7 % en los grupos control con quimioterapia. Desenlace letal se notificó en el 0,8 % de los pacientes tratados con AVASTIN® en asociación con quimioterapia, frente al 0,5 % en los grupos de quimioterapia sola. Accidentes cerebrovasculares (ataques isquémicos transitorios) se notificaron en hasta el 2,3 % de los pacientes que habían recibido AVASTIN®, frente al 0,5 % en el grupo de control: infarto de miocardio se registró en el 1,4 % de los pacientes tratados con AVASTIN®, frente al 0,7 % en el grupo de control.

En un estudio clínico, AVF2192g, se incluyó a pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio, episodios tromboembólicos se registraron en el 11 % (11 / 100) de los pacientes tratados con AVASTIN®, frente al 5,8 % (6 / 14) en el grupo control con quimioterapia. En un ensayo clínico no controlado, AVF3708g, en pacientes con glioblastoma recidivante, los acontecimientos tromboembólicos arteriales se observaron en el 6,3 % (5 / 79) de los pacientes que recibieron AVASTIN® en combinación con irinotecán en comparación con el 4,8 % (4 / 84) de los pacientes que recibieron AVASTIN® solo.

Tromboembolismo venoso

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolismo venoso fue del 2,8 - 17,3 % en los grupos de AVASTIN®, frente al 3,2 -15,6 % en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolismo venoso consistieron en trombosis y embolismo pulmonar.

Episodios de tromboembolismo venoso de grado 3 - 5 se han descrito en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab, frente hasta un 4,9 % de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolismo venoso pueden correr un riesgo mayor de recurrencia si reciben AVASTIN® en asociación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

En el ensayo clínico BO21990, episodios tromboembólicos venosos de grado 3 - 5 se observaron en el 7,6 % de los pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma tratados con AVASTIN® en combinación con quimioterapia y radioterapia, en comparación con el 8,0 % de los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los estudios clínicos de AVASTIN® se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y

AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico, se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5 % de las pacientes tratadas con AVASTIN® en asociación con quimioterapia, en comparación con hasta un 0,9 % en los grupos control. En cuatro pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclinas + bevacizumab y 0 % en el grupo de antraciclinas + placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclinas + AVASTIN® (6,2 %) y de antraciclinas + placebo (6,0 %).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMm, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos de AVASTIN® se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica, pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

En un estudio clínico en pacientes con linfoma difuso de células B grandes se ha observado un aumento de la incidencia de ICC al administrar bevacizumab con una dosis acumulativa de doxorubicina superior a 300 mg/m². En este estudio clínico de fase III se comparaba rituximab / ciclofosfamida / vincristina / doxorubicina / prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC superó en ambos grupos la observada previamente con doxorubicina, la tasa fue más alta en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

(Ver advertencias especiales y precauciones de uso)

Dado que AVASTIN® puede afectar negativamente la cicatrización de las heridas, se excluyó de los estudios clínicos de fase III a los pacientes sometidos a cirugía mayor dentro de los 28 días previos al comienzo del tratamiento con AVASTIN®.

En ninguno de los estudios clínicos del CCRm aumentó el riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de la cicatrización en los pacientes sometidos a cirugía mayor entre 28 y 60 días antes de comenzar el tratamiento con AVASTIN®. Se observó un incremento de la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de la cicatrización de la herida dentro de los 60 días siguientes a una intervención quirúrgica mayor cuando el paciente estaba recibiendo AVASTIN® en el momento de la operación. La incidencia osciló entre el 10 % (4 / 40) y el 20 % (3 / 15).

Durante el uso de AVASTIN® se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal. En estudios del carcinoma de mama localmente recurrente y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de la herida de grado 3 - 5 en hasta un 1,1 % de las pacientes tratadas con AVASTIN®, frente hasta un 0,9 % de las pacientes en los grupos de control.

En un estudio de pacientes con glioblastoma en recidiva (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de la herida (incluyendo dehiscencia de herida quirúrgica en el sitio de craneotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6 % en los pacientes tratados con AVASTIN® en monoterapia y del 1,3 % en los que recibieron AVASTIN® e irinotecán.

En los pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma (estudio BO21990) la incidencia de complicaciones postoperatorias de curación de heridas grado 3 - 5 (incluidas las complicaciones

después de una craneotomía) fue del 3.3 % durante el tratamiento con AVASTIN® en combinación con quimioterapia y radioterapia, en comparación con el 1.6 % cuando se trata con la quimioterapia y la radioterapia sola.

Proteinuria

(v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los estudios clínicos se ha descrito proteinuria con una tasa entre el 0,7 % y el 38 % de los pacientes tratados con AVASTIN®. El grado de proteinuria iba de clínicamente asintomática, transitoria, microalbuminuria a síndrome nefrótico. Proteinuria de grado 3 se observó en < 3 % de los pacientes tratados, pero en hasta un 7 % de los tratados por carcinoma de células renales avanzado o metastásico. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se detectó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los estudios clínicos con AVASTIN® no se asoció a trastornos renales y rara vez obligó a la suspensión permanente del tratamiento con AVASTIN®.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden correr un mayor riesgo de desarrollar proteinuria si reciben AVASTIN®. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 podría estar relacionada con la dosis de AVASTIN®. Se recomienda realizar una prueba de proteinuria antes de empezar el tratamiento con AVASTIN®. En la mayoría de los estudios clínicos, ante una concentración de proteínas en la orina ≥ 2 g / 24 h se retiró AVASTIN® hasta la recuperación a niveles < 2 g / 24 h.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con AVASTIN® en asociación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con AVASTIN® (hasta un 5 % en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fertilidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/mL y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Se notificaron con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica en las pacientes que recibieron bevacizumab. Tras la retirada del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de estas mujeres. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Infecciones

En el ensayo clínico BO21990 - un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego), comparativo con placebo, de AVASTIN® en combinación con quimioterapia más radioterapia para el tratamiento de pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico -, la incidencia de infecciones de todos los grados y de grado 3 - 5 fue del 54,4 % y 12,8 % en el grupo del bevacizumab más quimioterapia y radioterapia, en comparación con el 39,1 % y 7,8 % en el grupo de solo quimioterapia más radioterapia, respectivamente.

Ancianos

En los ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo de padecer episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infarto agudo de miocardio) durante el tratamiento con AVASTIN® fue mayor en los pacientes de 65 o más años. Otras reacciones con una frecuencia elevada observadas en pacientes de más de 65 años fueron leucocitopenia grado 3 - 4, trombocitopenia, así como neutrocitopenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados.

En los pacientes ancianos (> 65 años) tratados con AVASTIN® un en ensayo clínico (estudio AVF2107) no se observó algún aumento de la incidencia de otras reacciones (perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de heridas, hipertensión arterial, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia) en comparación con los de ≤65 años tratados con este medicamento.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con AVASTIN® puede acompañarse de un descenso de la cifra de neutrófilos y leucocitos y de proteinuria.

En los estudios clínicos se observaron las siguientes alteraciones de laboratorio de grado 3 y 4 con una incidencia mayor (≥ 2 %) en los pacientes tratados con AVASTIN® que en los de los grupos de control: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, hiponatremia, descenso de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina y la razón normalizada.

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de AVASTIN®. 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 AVASTIN®.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización con AVASTIN® (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 2.- Reacciones adversas registradas en la experiencia post-comercialización

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Fascitis necrotizante ^{1, 2}	Rara
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Hipersensibilidad ^{2, 4}	Desconocida
Reacciones a la infusión ³	Desconocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Encefalopatía hipertensiva ^{3, 4}	Muy rara
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara
<i>Trastornos vasculares</i>	
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2, 4}	Desconocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Perforación del tabique nasal	Desconocida
Hipertensión pulmonar	Desconocida
Disfonía	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Úlcera gastrointestinal	Desconocida
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida

Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6, 7}	Desconocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	
Anomalías fetales ⁸	Desconocida

1 Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

2 V. Advertencias y precauciones generales.

3 Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

4 V. Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

5 Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

6 Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

7 La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia post-comercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

8 Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia post-comercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración IV.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de AVASTIN® con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con AVASTIN® (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de AVASTIN®, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de AVASTIN® con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con AVASTIN® (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así

como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de AVASTIN® no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con AVASTIN®, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66) (Incidencia 24.1%; grupo de comparación 19.0%).

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La seguridad y la eficacia de cambiar o alternar entre AVASTIN® y productos que son biosimilares, pero que no son considerados intercambiables, no han sido establecidas. Por lo tanto, el riesgo-beneficio de cambiar o alternar entre productos necesita ser cuidadosamente considerado.

La preparación de AVASTIN® debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico.

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

No se recomienda reducir la dosis de AVASTIN® en presencia de acontecimientos adversos. Si es preciso, AVASTIN® debe suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias especiales y precauciones de uso.

AVASTIN® no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de AVASTIN®, administrada en infusión IV., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea:

5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea:

10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

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

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

La dosis recomendada de AVASTIN® es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión IV.

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

CPNM avanzado, metastásico o recurrente

AVASTIN® debe administrarse agregado a quimioterapia, basada en platino hasta 6 ciclos, continuando con AVASTIN® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de AVASTIN® en asociación con quimioterapia basada en platino, es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión IV.

La dosis recomendada de AVASTIN® en asociación con quimioterapia basada en carboplatino, es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión IV.

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

La dosis recomendada de AVASTIN® es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión IV.

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

Glioma Maligno (OMS Grado IV) – Glioblastoma

La dosis recomendada de AVASTIN®, administrada como una infusión intravenosa, es como se describe:

Glioblastoma recientemente diagnosticado: AVASTIN® (10 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas) se administra en combinación con temozolamida y radioterapia por 6 semanas.

Luego de un descanso en el tratamiento de 4 semanas, AVASTIN® (10 mg/kg de peso corporal dados una vez cada 2 semanas) se re-inicia en combinación con temozolamida por hasta 6 ciclos de 4 semanas de duración.

Luego de la administración de hasta 6 ciclos de AVASTIN® y temozolamida combinados, AVASTIN® (15 mg/kg de peso corporal dados una vez cada 3 semanas) se continúa como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de enfermedad recurrente: 10 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal, una vez cada 3 semanas. Se recomienda que el tratamiento con AVASTIN® se continúe hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer cervicouterino

AVASTIN® se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

Cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario

Avastin debe administrarse agregado a carboplatino y paclitaxel hasta seis ciclos de tratamiento, seguido del uso continuo de Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que sea antes el caso.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión IV.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de AVASTIN® en niños y adolescentes (< 18 años).

Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de AVASTIN® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Uso en poblaciones especiales

Fertilidad

AVASTIN® puede alterar la fertilidad femenina, por lo que antes de comenzar el tratamiento en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas se deben comentar con ellas las estrategias para preservar la fertilidad (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

En estudios de seguridad con dosis múltiples realizados en animales se ha demostrado que el bevacizumab puede tener un efecto adverso en la fertilidad de las hembras. En un subestudio en 295 mujeres premenopáusicas se reveló una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab que en el grupo de referencia; tras retirar el bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anticoncepción

Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con AVASTIN® y, por razones farmacocinéticas, durante un mínimo de 6 meses después de administrar la última dosis de AVASTIN®.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética del bevacizumab. No se observó significación estadística ni había diferencias clínicas importantes en el aclaramiento del bevacizumab en los pacientes que habían recibido AVASTIN® en monoterapia en comparación con los tratados con AVASTIN® en asociación con Interferón alfa-2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón alfa-2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en asociación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en asociación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación eritrocitaria, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observaron también hipertensión (incluidas crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos adversos revirtieron tras la retirada del bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platinos o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes

tratados con terapias basadas en platinos o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

La seguridad y eficacia de la administración concomitante de quimioterapia (temozolomida), radioterapia y AVASTIN® fueron evaluadas en el estudio BO21990, fase III, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de 921 pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma.

En este estudio no se han notificado nuevas reacciones adversas asociadas a AVASTIN®. No se han estudiado la seguridad y la eficacia del uso concomitante de radioterapia y AVASTIN®.

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Se ha demostrado que la angiogénesis tiene una importancia crucial para el desarrollo fetal. La inhibición de la angiogénesis tras la administración de AVASTIN® podría conducir a un resultado adverso del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria y AVASTIN® podría inhibir la angiogénesis en el feto. Por consiguiente, AVASTIN® no debe administrarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad de procrear adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con AVASTIN®. Por razones farmacocinéticas, se recomiendan medidas anticonceptivas durante un mínimo de 6 meses tras la última dosis de AVASTIN®.

Fertilidad

(v. Advertencias especiales y precauciones de uso y Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

En estudios de seguridad con dosis múltiples en animales, se ha observado que el bevacizumab puede tener un efecto adverso en la fertilidad femenina. Un subestudio en 295 mujeres premenopáusicas ha revelado una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab que en el control. Tras la retirada del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las mujeres. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Lactancia

No se sabe si bevacizumab pasa a la leche materna humana. Considerando que la IgG materna pasa a la leche y que AVASTIN® podría dañar el crecimiento y el desarrollo del recién nacido, se recomendará a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con AVASTIN® y que no amamenten durante un mínimo de 6 meses tras la última dosis de AVASTIN®.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de AVASTIN® en niños y adolescentes.

No se ha aprobado el uso de AVASTIN® en pacientes menores de 18 años. En artículos publicados, se han descrito casos de osteonecrosis en lugares aparte de la mandíbula en pacientes menores de 18 años expuestos a AVASTIN® (ver Datos preclínicos sobre seguridad - Otros efectos [Desarrollo epifisiario]).

Uso en geriatría

Véase *Tromboembolismo arterial* en Advertencias especiales y precauciones de uso.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de AVASTIN® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias. Ahora bien, no hay indicios de que el tratamiento con AVASTIN® de lugar a un aumento de acontecimientos adversos que pudieran alterar la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas o bien la capacidad mental.

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC07.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos, L01 - agentes antineoplásicos, L01X - otros agentes antineoplásicos, L01XC - anticuerpos monoclonales.

Mecanismo de acción

AVASTIN® (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y neutraliza su actividad biológica. El bevacizumab contiene regiones de entramado (FR) humanas con regiones de unión al antígeno de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF. El bevacizumab se produce por tecnología de ADN recombinante, mediante un sistema de expresión celular de mamífero en ovario de hámster chino, en un medio nutritivo que contiene el antibiótico gentamicina, purificándose en un proceso que incluye la inactivación y eliminación vírica. La gentamicina es detectable en el producto final en concentraciones $\leq 0,35$ ppm. El bevacizumab tiene 214 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 149.000 Daltons.

AVASTIN® inhibe la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 y KDR, en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores, lo que a su vez inhibe el crecimiento tumoral. La administración de bevacizumab o su anticuerpo murino parental a modelos de xenoinjerto de cáncer en ratones atímicos ("desnudos"), se tradujo en una extensa actividad antitumoral en diversos tipos de cáncer humano, incluidos los de colon, mama, páncreas y próstata. La progresión de la enfermedad metastásica quedó inhibida y disminuyó la permeabilidad microvascular.

Ensayos clínicos / Eficacia

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

En tres estudios clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento activo, se estudiaron la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada de AVASTIN® (5 mg/kg cada dos semanas) en el carcinoma metastásico de colon o recto en asociación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. AVASTIN® se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

AVF2107g: una pauta semanal de irinotecán / 5-fluorouracilo / leucovorina (ácido folínico) (régimen IFL) en bolo IV., durante un total de 4 semanas y en ciclos de cada 6 semanas.

AVF0780g: en asociación con 5-fluorouracilo / leucovorina (5-FU/LV) en bolo IV. durante un total de 6 semanas y en ciclos de cada 8 semanas (régimen de Roswell Park).

AVF2192g: en asociación con 5-fluorouracilo / leucovorina (5-FU/LV) en bolo IV., durante un total de 6 semanas y en ciclos de cada 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán.

Se efectuaron otros dos estudios sobre tratamiento de primera línea (NO16966) y de segunda línea (E3200) del carcinoma metastásico de colon o recto, con AVASTIN® administrado en las pautas siguientes, en asociación con FOLFOX-4 (5-FU / LV / oxaliplatino) y XELOX (capecitabina / oxaliplatino):

NO16966: AVASTIN® en una dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas, en asociación con capecitabina oral y oxaliplatino IV. (XELOX), o AVASTIN® en una dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas, en asociación con leucovorina + 5-fluorouracilo en bolo IV., seguido de 5- fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino IV. (FOLFOX-4).

E3200: AVASTIN® en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas, en asociación con leucovorina y 5-fluorouracilo en bolo IV., seguido de 5-fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino IV. (FOLFOX-4).

AVF2107g

Estudio clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego) y controlado con tratamiento activo para evaluar AVASTIN® en asociación con IFL como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizó a 813 pacientes para recibir IFL+ placebo (brazo 1) o IFL + AVASTIN® (5 mg/kg cada 2 semanas, brazo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU/LV en bolo IV. + AVASTIN® (brazo 3). Como se había especificado previamente, la inclusión en el grupo 3 se suspendió una vez conocida y considerada aceptable la seguridad de AVASTIN® con el régimen de IFL.

La variable principal de eficacia era la duración de la supervivencia global. La adición de AVASTIN® a IFL se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa global de respuesta (v. detalles en tabla 3). El beneficio clínico de AVASTIN®, medido como supervivencia, se observó en todos los subgrupos predefinidos de pacientes, según edad, sexo, estado general, localización del cáncer primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Tabla 3. Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF2107g

	AVF2107g	F2107g
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL+AVASTIN®^a

Número de pacientes	411	402
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Hazard ratio</i> ^b	0,660 (valor de p = 0,00004)	
<u>Variable secundaria de valoración: supervivencia libre de progresión</u>		
Mediana (meses)	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i>	0,54 (valor de p < 0,00001)	
Tasa global de respuesta	34,8%	44,8%
(valor de p = 0,0036)		

^a 5 mg/kg cada 2 semanas

^b En comparación con el grupo de control

Entre los 110 pacientes aleatorizados al grupo 3 (5-FU/LV + AVASTIN[®]) antes de la suspensión de este grupo, la mediana de la supervivencia global era de 18,3 meses, y la mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, de 8,8 meses.

AVF2192g

Estudio clínico de fase II, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con tratamiento activo para evaluar AVASTIN[®] en asociación con 5-FU/LV como tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. En total, 105 pacientes fueron aleatorizados al grupo de 5-FU/LV + placebo y 104 al grupo de 5-FU/LV + AVASTIN[®] (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se mantuvieron hasta la progresión de la enfermedad.

La adición de 5 mg/kg de AVASTIN[®] cada dos semanas al régimen 5-FU/LV se acompañó de un aumento de la tasa de respuesta objetiva, una prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión y una tendencia a la prolongación de la supervivencia en comparación con la pauta 5-FU/LV sola.

NO16966

Estudio clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (para el bevacizumab), para evaluar AVASTIN[®] en una dosis de 7,5 mg/kg en asociación con capecitabina oral y oxaliplatino IV. (XELOX), administrado cada 3 semanas, o AVASTIN[®] en una dosis de 5 mg/kg en asociación con leucovorina y oxaliplatino IV. (FOLFOX-4), con administración cada 2 semanas. Este estudio constaba de dos partes: una parte inicial desenmascarada con 2 grupos (parte I), en la que se aleatorizó a los pacientes entre dos grupos de tratamiento diferentes (XELOX y FOLFOX-4), y una segunda parte de diseño factorial 2 x 2 con 4 grupos (parte II), en la que se aleatorizó a los pacientes entre cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + AVASTIN[®], FOLFOX-4 + AVASTIN[®]). En la parte II, la asignación de los pacientes fue de doble enmascaramiento con respecto a AVASTIN[®].

En la parte II se aleatorizó a aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 grupos de estudio.

Tabla 4. Regímenes terapéuticos en el estudio NO16966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis inicial	Pauta
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + AVASTIN®	Oxaliplatino Leucovorina (ácido folínico) 5-Fluorouracilo	85 mg/m ² IV. 2 h 200 mg/m ² IV. 2 h 400 mg/m ² bolo IV., 600 mg/m ² IV. 22 h	Oxaliplatino el día 1 Leucovorina los días 1 y 2 5-Fluorouracilo bolo IV./infusión, ambos los días 1 y 2
	Placebo o AVASTIN®	5 mg/kg IV. 30 - 90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 sem
XELOX o XELOX + AVASTIN®	Oxaliplatino Capecitabina	130 mg/m ² IV. 2 h 1.000 mg/m ² oral 2v/d	Oxaliplatino el día 1 Capecitabina oral 2v/d, durante 2 sem (seguido de 1 sem sin tratamiento)
	Placebo o AVASTIN®	7,5 mg/kg IV. 30 - 90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 sem
5-Fluorouracilo: inyección en bolo IV. inmediatamente después de la leucovorina (ácido folínico)			

La variable principal de eficacia en este estudio era la duración de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Los objetivos principales de este estudio eran dos: demostrar la no inferioridad de XELOX respecto de FOLFOX-4 y demostrar que AVASTIN® en asociación con la quimioterapia FOLFOX-4 o XELOX era superior a la quimioterapia sola. Se alcanzaron los dos objetivos principales:

- La no inferioridad de XELOX respecto de FOLFOX-4 en la comparación global de los grupos quedó demostrada en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la población elegible según protocolo.
- La superioridad de AVASTIN® respecto de la quimioterapia sola en la comparación global de los grupos quedó demostrada en cuanto a supervivencia libre de progresión en la población con intención de tratar (población ITT) (tabla 5).

Los análisis secundarios de la supervivencia libre de progresión, basados en la evaluación del Comité Institucional de Revisión y la respuesta basada en el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con AVASTIN® (análisis de subgrupos en la tabla 5), concordante con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis de datos agrupados.

Tabla 5. Resultados claves de la eficacia en el análisis de superioridad (población ITT, estudio NO16966)

Variable de valoración (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de p

Variable principal de valoración			
Mediana de SLP**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (IC del 97,5%)^a	0,83 (0,72–0,95)		
VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN			
Mediana de SLP (tratamiento)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Mediana de SLP (comité institucional)**	8,5	11,0	< 0,0001
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,70 (0,58-0,83)		
Tasa global de respuesta (comité institucional)**	49,2%	46,5%	
Tasa global de respuesta (comité institucional)**	37,5%	37,5%	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

Análisis de la supervivencia global en la fecha de corte clínico 31 de enero de 2007

** Análisis principal en la fecha de corte clínico 31 de enero de 2006

^a En relación con el grupo control.

ECOG E3200

Estudio de fase III abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo para evaluar AVASTIN® en una dosis de 10 mg/kg en asociación con leucovorina, 5-fluorouracilo en bolo IV., seguido de 5-fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino IV. (FOLFOX-4), administrado cada 2 semanas a pacientes pretratados (segunda línea) con carcinoma colorrectal avanzado. En los grupos de quimioterapia, el régimen FOLFOX-4 se aplicó con las mismas dosis e igual pauta que las mostradas en la tabla 4 para el estudio NO16966.

La variable principal de la eficacia de este estudio era la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el fallecimiento por cualquier causa. Se aleatorizó a 829 pacientes (FOLFOX-4: 292; AVASTIN® + FOLFOX-4: 293; AVASTIN® en monoterapia: 244). La adición de AVASTIN® a FOLFOX-4 se tradujo en una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y de la tasa de respuesta objetiva (v. tabla 6).

Tabla 6. Resultados relativos a la eficacia del estudio E3200

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

<u>Tasa de respuesta objetiva</u>		
Tasa	8,6 %	22,2 % (valor de p < 0,0001)

(valor de p < 0,0001)

^a 10 mg/kg cada 2 semanas

^b En comparación con el grupo de control

No se observó alguna diferencia significativa en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que habían recibido AVASTIN® en monoterapia y los tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron menores en el grupo de AVASTIN® en monoterapia que en el grupo de FOLFOX-4.

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

ECOG E2100

E2100 fue un estudio abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que se evaluó AVASTIN® en asociación con paclitaxel contra el carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico en pacientes que no habían recibido antes quimioterapia por enfermedad localmente recurrente y metastásica. Hormonoterapia previa contra la enfermedad metastásica estaba permitida. La administración adyuvante de taxanos sólo estaba permitida si había concluido al menos 12 meses antes de incorporarse al estudio.

Se aleatorizó a las pacientes para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² IV. en 1 hora, una vez por semana, durante tres o cuatro semanas) o en asociación con AVASTIN® (10 mg/kg en infusión IV., cada dos semanas). Las pacientes debían continuar con el tratamiento en estudio asignado hasta la progresión de la enfermedad. En los casos en los que las pacientes abandonaron prematuramente la quimioterapia, el tratamiento con AVASTIN® en monoterapia prosiguió hasta la progresión de la enfermedad. La variable principal de valoración era la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de los investigadores. Complementariamente, un comité institucional de revisión evaluó también la variable principal de valoración.

La mayoría (90 %) de las 722 pacientes del estudio presentaba negatividad para HER2. En algunas de ellas se desconocía la positividad o negatividad para HER2 (8 %) y un pequeño número presentaba positividad (2 %). Las pacientes HER2-positivas habían sido tratadas anteriormente con trastuzumab o no se les consideraba idóneas para recibir trastuzumab. La mayoría (65 %) habían recibido quimioterapia adyuvante: un 19 % con taxanos y un 49 % con antraciclinas. Las características de las pacientes eran similares en ambos grupos de estudio. Los resultados del estudio se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados relativos a la eficacia en el estudio E2100: pacientes seleccionables

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores*		Evaluación del comité institucional	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel + AVASTIN® (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel + AVASTIN® (n = 368)

Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95 %)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valor de p	<		<	
Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del comité	
	Paclitaxel (n =	Paclitaxel + AVASTIN®	Paclitaxel (n =	Paclitaxel + AVASTIN®
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

Análisis principal

Supervivencia global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel + AVASTIN® (n = 368)
Mediana (meses)	24,8	26,5
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95 %)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

BO17708

El estudio BO17708 fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en asociación con docetaxel en comparación con docetaxel más placebo, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama HER2-negativo localmente recidivante o metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1:1, al tratamiento con:

- placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas;
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas;
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.

El tratamiento con docetaxel se limitó a un máximo de 9 ciclos, mientras que la administración de Avastin o placebo siguió hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la aparición de reacciones adversas inaceptables. Las características de los pacientes y la enfermedad fueron similares en los tres grupos.

Al documentarse la progresión de la enfermedad, los pacientes de los tres grupos de tratamiento podían entrar en una fase de tratamiento posterior al estudio durante la cual recibieron Avastin sin enmascaramiento junto con una amplia serie de tratamientos de segunda línea.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP), según la evaluación de los investigadores. En lo que se refiere a las variables de valoración de la eficacia, se realizaron dos comparaciones:

- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas en comparación con placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas;
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas en comparación con placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.

Los resultados de este estudio se presentan en la tabla 8. En lo que respecta la supervivencia sin progresión y las tasas de respuesta, se incluyen los resultados del análisis final preespecificado y los resultados de un análisis exploratorio (actualizado) que se llevó a cabo al mismo tiempo que el análisis final preespecificado de la SG, que incluyó 18 meses de seguimiento adicionales. Los resultados de la supervivencia global que se presentan son los obtenidos en el análisis final preespecificado de la SG. En ese momento, aproximadamente el 45% de los pacientes de todos los grupos de tratamiento habían fallecido.

El análisis actualizado muestra que:

- Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas + docetaxel se asocia constantemente a mejores resultados en las variables de valoración de la eficacia primaria y secundarias, con similar seguridad, en comparación con Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas + docetaxel.
- Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas + docetaxel no es superior al tratamiento de referencia en lo que respecta a la SSP y las tasas de respuesta.

En consecuencia, se recomienda la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (v. *Posología y forma de administración*).

Tabla 8 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17708

Supervivencia sin progresión			
	Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
Mediana de la SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
[análisis actualizado]	[8,2]	[9,0]	[10,1]
Hazard ratio en comparación con el grupo del placebo (IC 95%)		0,79 (0,63-0,98)	0,72 (0,57-0,90)
[análisis actualizado]		[0,86]	[0,77]
		[0,72;1,04]	[0,64;0,93]

p (prueba de rangos logarítmicos) en comparación con el grupo del placebo [valor de <i>p</i> exploratorio del análisis actualizado]		0,0318 [0,1163]	0,0099 [0,0061]
Supervivencia sin progresión (análisis de la sensibilidad)*			
	Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
Mediana de la SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
[análisis actualizado]	[8,1]	[9,0]	[10,0]
Hazard ratio en comparación con el grupo del placebo (IC 95%)		0,69 (0,54-0,89)	0,61 (0,48-0,78)
[análisis actualizado]		[0,80] [0,65; 1,00]	[0,67] [0,54; 0,83]
p (prueba de rangos logarítmicos) en comparación con el grupo del placebo [valor de <i>p</i> exploratorio del análisis actualizado]		0,0035 [0,0450]	0,0001 [0,0002]
Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)			
	Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 207)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 201)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 206)
% de pacientes con respuesta objetiva	44,4	55,2	63,1
[análisis actualizado]	[46,4]	[55,2]	[64,1]
p en comparación con el placebo [valor de <i>p</i> exploratorio del análisis actualizado]		0,0295 [0,0739]	0,0001 [0,0003]
Supervivencia global			
	<i>Docetaxel + placebo cada 3 semanas (n = 241)</i>	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	<i>Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)</i>
Mediana de la SG (meses)	31,9	30,8	30,2

Hazard ratio (IC 95%)		1,05 (0,81-1,36)	1,03 (0,79-1,33)
p		0,7198	0,8528

* Análisis estratificado que incluyó todos los eventos de progresión y muerte excepto aquellos en los que se inició un tratamiento no contemplado en el protocolo antes de que tuviera lugar la progresión documentada; los datos de estos pacientes se sometieron a censura estadística en el momento de la última evaluación tumoral antes de comenzar el tratamiento no contemplado en el protocolo.

AVF3694g

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

La quimioterapia se eligió según el criterio de los investigadores antes de la aleatorización; se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 2:1, al tratamiento con quimioterapia más Avastin o a quimioterapia más placebo. Entre los posibles quimioterápicos se encontraban los taxanos (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel), regímenes que incluían antraciclinas (doxorubicina/ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-FU/doxorubicina/ciclofosfamida, 5 FU/epirubicina/ciclofosfamida) o capecitabina, administrados cada 3 semanas. Avastin/placebo se administró en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Este estudio constaba de una fase de tratamiento con enmascaramiento, una fase opcional sin enmascaramiento después de la progresión y una fase de seguimiento de la supervivencia. Durante la fase de tratamiento bajo enmascaramiento, los pacientes recibieron quimioterapia y el fármaco del estudio (Avastin o placebo) cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de reacciones adversas limitantes del tratamiento o hasta el fallecimiento del paciente.

Al documentarse la progresión de la enfermedad, los pacientes que habían entrado en la fase opcional sin enmascaramiento podían recibir Avastin sin enmascaramiento junto con una amplia gama de terapias de segunda línea. Estos fueron los porcentajes de pacientes de cada grupo que recibieron Avastin sin enmascaramiento: Taxano/antraciclina + placebo: 43,0%; taxano/antraciclina + Avastin: 29,6%; capecitabina + placebo: 51,9%; capecitabina + Avastin: 34,7%.

Los pacientes fueron analizados en las dos cohortes dependiendo del tratamiento que recibieron, tal como se indica a continuación:

- Pacientes que recibieron taxano/antraciclina + Avastin/placebo (Taxano/Antr. + Avastin/Pl.) – Cohorte 1.
- Pacientes que recibieron capecitabina + Avastin/placebo (Cap. + Avastin/Pl.) – Cohorte 2.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de los investigadores de: 1) los pacientes que recibieron tratamiento con un taxano o tratamiento que incluyera una antraciclina (cohortes 1); y 2) los pacientes que recibieron terapia con capecitabina (cohortes 2). Cada cohorte fue dotada de potencia estadística independientemente. Además se llevó a cabo una revisión independiente de la variable de valoración principal.

Los resultados de este estudio obtenidos en los análisis finales definidos en el protocolo de la supervivencia sin progresión y las tasas de respuesta se presentan en la tabla 9 (cohorte 1) y la tabla 10 (cohorte 2). Se muestran también los resultados en ambas cohortes de un análisis exploratorio de la supervivencia global, que incluye un seguimiento adicional de 7 meses. En ese momento, aproximadamente el 45% de los pacientes de todos los grupos de tratamiento habían fallecido.

Tabla 9 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3694g: Cohorte 1 – Taxano/antraciclina y Avastin/placebo (Taxano/Antr. + Avastin/PI.)

Supervivencia sin progresión*				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del CRI	
	Taxano/Antr. + PI. (n = 207)	Taxano/Antr. + Avastin (n = 415)	Taxano/Antr. + PI. (n = 207)	Taxano/Antr. + Avastin (n = 415)
Mediana de la SSP (meses)	8,0	9,2	8,3	10,7
Hazard ratio en comparación con el grupo del placebo (IC 95%)	0,64 (0,52-0,80)		0,77 (0,60-0,99)	
P	<0,0001		0,040	
Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)*				
	Taxano/Antr. + PI. (n = 177)		Taxano/Antr. + Avastin (n = 345)	
% de pacientes con respuesta objetiva	37,9		51,3	
P	0,0054			
Supervivencia global*				
Mediana de la SG (meses)	NA**		27,5	
Hazard ratio (IC 95%)	1,11 (0,86-1,43)			
p (exploratorio)	0,44			

* Análisis estratificado que incluyó todos los eventos de progresión y muerte excepto aquellos en los que se inició un tratamiento no contemplado en el protocolo antes de que tuviera lugar la progresión documentada; los datos de estas pacientes se sometieron a censura estadística en el momento de la última evaluación tumoral antes de comenzar el tratamiento no contemplado en el protocolo.

** No se alcanzó.

Tabla 10 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3694g: Cohorte 2 – Capecitabina y Avastin/placebo (Cap. + Avastin/PI.)

Supervivencia sin progresión*				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del CRI	
	Cap. + PI. (n = 206)	Cap. + Avastin (n = 409)	Cap. + PI. (n = 206)	Cap. + Avastin (n = 409)

Mediana de la SSP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio en comparación con el grupo del placebo (IC 95%)	0,69 (0,56-0,84)		0,68 (0,54-0,86)	
P	0,0002		0,0011	
<u>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)*</u>				
	Cap. + Pl. (n = 161)		Cap. + Avastin (n = 325)	
% de pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
P	0,0097			
Supervivencia global*				
Mediana de la SG (meses)	22,8		25,7	
Hazard ratio (IC 95%)	0,88 (0,69-1,13)			
p (exploratorio)	0,33			

* Análisis estratificado que incluyó todos los eventos de progresión y muerte excepto aquellos en los que se inició un tratamiento no contemplado en el protocolo antes de que tuviera lugar la progresión documentada; los datos de estos pacientes se sometieron a censura estadística en el momento de la última evaluación tumoral antes de comenzar el tratamiento no contemplado en el protocolo.

En ambas cohortes, se realizó un análisis no estratificado de la SSP (evaluado por los investigadores) sin censura estadística respecto a tratamientos no contemplados en el protocolo administrados antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados del análisis principal de la SSP.

CPNM avanzado, metastásico o recurrente

En los estudios E4599 y BO17704 se evaluaron la seguridad y la eficacia de AVASTIN® como tratamiento de primera línea del CPNM no predominantemente escamoso, además de la quimioterapia basada en platino.

E4599

E4599 era un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo en el que se evaluó AVASTIN® como tratamiento de primera línea del CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente, que no fuera de tipo predominantemente escamoso.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir quimioterapia basada en platino (paclitaxel [200 mg/m²] y carboplatino [ABC de 6,0], ambos en infusión IV. [PC]) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, hasta 6 ciclos, o PC en asociación con AVASTIN® en una dosis de 15 mg/kg en infusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Después de completados seis ciclos de quimioterapia con carboplatino / paclitaxel o tras la suspensión prematura de la quimioterapia, los pacientes del grupo de AVASTIN® + carboplatino / paclitaxel siguieron recibiendo AVASTIN® en monoterapia durante 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad. El total de pacientes aleatorizados entre los dos grupos fue de 878.

De los pacientes que recibieron el tratamiento ensayado, el 32,2 % (136 / 422) recibieron 7 - 12 administraciones de AVASTIN®, y el 21,1 % (89 / 422), 13 o más.

La variable principal de valoración era la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados relativos a la eficacia en el estudio E4599.

	Grupo 1 Carboplatino/paclitaxel	Grupo 2 Carboplatino/paclitaxel + AVASTIN® 15 mg/kg cada 3 sem
<u>Número de pacientes</u>	444	434
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	10,3	12,3
<i>Hazard ratio</i>		0,80 (p = 0,003) IC 95 % (0,69, 0,93)
<u>Supervivencia libre de progression</u>		
Mediana (meses)	4,8	6,4
<i>Hazard ratio</i>		0,65 (p < 0,0001) IC 95 % (0,56, 0,76)
<u>Tasa global de respuesta</u>		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

BO17704

BO17704 fue un estudio de fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento de AVASTIN® agregado a cisplatino y gemcitabina frente a placebo, cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recurrente, que no habían recibido quimioterapia con anterioridad. La variable principal de valoración era la supervivencia libre de progresión y entre las variables secundarias se hallaba la duración de la supervivencia global.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir quimioterapia basada en platino (80 mg/m² de cisplatino en infusión IV. el día 1 y 1.250 mg/m² de gemcitabina en infusión IV. los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos [CG]) con placebo o CG con AVASTIN® en una dosis de 7,5 mg/kg en infusión IV. el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos de AVASTIN®, los pacientes podían recibir AVASTIN® en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Los resultados muestran que el 94 % (277 / 296) de los pacientes seleccionables pasaron a recibir bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de los pacientes (aproximadamente el 62 %) pasaron a recibir diversos tratamientos antineoplásicos no especificados en el protocolo, que pueden haber influido en los resultados analíticos de la supervivencia global.

Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17704.

Cisplatino / gemcitabina + placebo		Cisplatino / gemcitabina + AVASTIN® 7,5 mg/kg cada 3 sem	Cisplatino / gemcitabina + AVASTIN® 15 mg/kg cada 3 sem
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hazard ratio		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Mejor tasa global de respuesta ^a	20,1%	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazard ratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

^a Pacientes con enfermedad basal medible.

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

BO17705

BO17705 fue un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de AVASTIN® en asociación con IFN alfa-2a (Roferon®) frente a IFN alfa-2a solo como tratamiento de primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) presentaban CRm de células claras, un índice de Karnofsky (KPS) > 70 %, ausencia de metástasis del SNC y una función orgánica adecuada. Se administró IFN alfa-2a (3 veces por semana, en la dosis recomendada de 9 MUI) + AVASTIN® (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo hasta la progresión de la enfermedad. Se estratificó a los pacientes por países y según la clasificación de Motzer y los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a factores pronóstico.

La variable principal de valoración era la supervivencia global, y entre las variables secundarias se hallaba la supervivencia libre de progresión. La adición de AVASTIN® a IFN alfa-2a incrementó significativamente la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva del tumor. Una evaluación radiológica independiente confirmó estos resultados. Ahora bien, el incremento de 2 meses de la variable principal de valoración, no era significativo (HR = 0,91). Una alta proporción de los pacientes (aproximadamente el 63 % del grupo IFN / placebo y el 55 % del grupo AVASTIN® / IFN) recibieron diversos tratamientos contra el cáncer no especificados, posteriores al protocolo, incluidos agentes antineoplásicos, que pueden haber influido en los resultados analíticos de la supervivencia global.

Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17705.

BO17705		
	IFN + placebo	IFN + AVASTIN®
Número de pacientes	322	327
<u>Supervivencia libre de progresión</u>		
Mediana (meses)	5,4	10,2
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%)		0,63 [0,52; 0,75] (valor de p < 0,0001)
<u>Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible</u>		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8 %	31,4 %
(valor de p < 0,0001)		
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	21,3	23,3
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%)		0,91 [0,76; 1,10] (valor de p = 0,3360)

De acuerdo con un modelo de análisis multivariante exploratorio de regresión de Cox con selección regresiva, los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independientemente del tratamiento: sexo, recuento leucocitario, pérdida de peso corporal en los 6 meses previos a la incorporación al estudio, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana y puntuación de Motzer. El ajuste por estos factores basales arrojó una hazard ratio para el tratamiento de 0,78 (IC del 95 % [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicativa de una reducción del riesgo de fallecimiento del 22 % en el grupo de AVASTIN® + IFN alfa-2a en comparación con el grupo IFN alfa-2^a.

Noventa y siete (97) pacientes del grupo de IFN alfa-2a y 131 del grupo de AVASTIN® redujeron la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 ó 3 MUI tres veces por semana, como se especificaba en el protocolo. La reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar a la eficacia de la asociación de AVASTIN® e IFN alfa-2a de acuerdo con las tasas de SLP sin acontecimientos adversos, como puso de manifiesto el análisis de un subgrupo. Los 131 pacientes del grupo de AVASTIN® + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a en 6 ó 3 MUI durante el estudio tenían tasas de SLP sin acontecimientos adversos del 73 %, 52 % y 21 % a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, frente al 61 %, 43 % y 17 % en la población total tratada con AVASTIN® + IFN alfa-2a.

AVF2938

Estudio de fase II aleatorizado y con doble enmascaramiento para evaluar AVASTIN® en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas y la misma dosis de AVASTIN® en asociación con 150 mg diarios de erlotinib en pacientes con CRm de células claras. Se aleatorizaron a un total de 104 pacientes en este estudio:

53 al grupo de AVASTIN® en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas + placebo y 51 al grupo de AVASTIN® en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas + 150 mg diarios de erlotinib. El análisis de la variable principal de valoración no reveló alguna diferencia entre el grupo de AVASTIN® + placebo y el de AVASTIN® + erlotinib (mediana de SLP: 8,5 meses frente a 9,9). Siete pacientes de cada grupo tuvieron una respuesta objetiva.

Cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario

La eficacia y la seguridad de AVASTIN® en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, se estudió en dos ensayos clínicos de fase III (GOG-0218 y BO17707) en los que se comparó el efecto de añadir AVASTIN® a carboplatino y paclitaxel a un régimen quimioterapéutico solo.

GOG-0218

GOG-0218 era un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de tres grupos, en el que se evaluaba el efecto de agregar AVASTIN® a un régimen quimioterápico aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario en estadio III o IV que habían sido sometidos a cirugía citorreductora óptima o subóptima.

Se asignó aleatorizadamente un total de 1.873 pacientes, en igual proporción, a uno de los tres grupos siguientes:

CPP: placebo en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguido de placebo solo, durante un total de hasta 15 meses de tratamiento; CPB15: cinco ciclos de AVASTIN® (15 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos (AVASTIN® iniciado en el ciclo 2 de quimioterapia), seguido de placebo solo, durante un total de hasta 15 meses de tratamiento; CPB15+: cinco ciclos de AVASTIN® (15 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos (AVASTIN® iniciado en el ciclo 2 de quimioterapia), seguido del uso continuo de AVASTIN® (15 mg/kg c3s) en monoterapia durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.

La variable principal de valoración era la supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores de acuerdo con los resultados radiológicos. Complementariamente, un comité institucional de revisión evaluó también la variable principal de valoración. Los resultados del estudio se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados sobre la eficacia en el estudio GOG-0218

<u>Supervivencia sin progresión</u>						
	<u>Evaluación de los investigadores¹</u>			<u>Evaluación del comité institucional</u>		
	Grupo CPP (n = 625)	Grupo CPB15 (n = 1.248) ²	Grupo CPB15+ (n = 1.248) ²	Grupo CPP (n = 625)	Grupo CPB15 (n = 1.248) ²	Grupo CPB15+ (n = 1.248) ²
Mediana de SLP (meses)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1

<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) ³		0,842 [0,714 – 0,993]	0,644 [0,541– 0,766]		0,941 [0,779 – 1,138]	0,630 (0,513 – 0,773)
Valor de p ⁴		0,0204 ⁵	0,0204 ⁵		0,2663	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva⁶						
	<u>Evaluación de los investigadores</u>			<u>Evaluación del comité institucional</u>		
	Grupo CPP (n = 396)	Grupo CPB15 (n = 393)	Grupo CPB15+ (n = 403)	Grupo CPP (n = 474)	Grupo CPB15 (n = 460)	Grupo CPB15+ (n = 499)
% de pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
Valor de p ⁴		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012
Supervivencia global⁷						
	Grupo CPP (n = 625)		Grupo CPB15 (n = 625) ²		Grupo CPB15+ (n = 623) ²	
Mediana de supervivencia global (meses)	40,6		38,8		43,8	
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) ³			1.065 (0.908, 1.249)		0.879 (0.745, 1.038)	
Valor de p ⁴			0,2197		0,0641	

¹ Análisis principal de la SLP.

² Se agruparon para los análisis los acontecimientos anteriores al ciclo 7 de los grupos CPB15 y CPB15+.

³ Relativo a grupo control; hazard ratio estratificado.

⁴ Valor de p unilateral, rangos logarítmicos.

⁵ Sujeto a un valor límite de p de 0, 0116.

⁶ pacientes con enfermedad medible al comienzo del estudio.

⁷ Análisis final de supervivencia global.

El estudio alcanzó el objetivo principal de mejora de la SLP. En comparación con los pacientes tratados solo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel), los que recibieron tratamiento de primera línea con bevacizumab en una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y siguieron recibiendo bevacizumab en monoterapia, experimentaron una mejora de la SLP clínicamente importante y estadísticamente significativa.

Aunque se observó una mejora de la SLP en los pacientes tratados con bevacizumab en primera línea en combinación con quimioterapia y no siguieron recibiendo bevacizumab en monoterapia, la mejora no fue ni clínicamente importante ni estadísticamente significativa en comparación con los tratados con quimioterapia sola.

BO17707 (ICON7)

BO17707 era un estudio de fase III abierto, con dos grupos, multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el que se compararon los efectos de agregar AVASTIN® a carboplatino + paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario en estadio I o IIA de la FIGO (grado 3 o histología de células claras solamente) o estadio IIB - IV de la FIGO (todos los grados y todos los tipos histológicos) tras la cirugía y en los que no estaba programada una nueva intervención quirúrgica antes de la progresión.

Se aleatorizó a un total de 1.528 pacientes en igual proporción a uno de los dos grupos siguientes:

CP: carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos.

CPB7.5+: carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos + AVASTIN® (7,5 mg/kg cada 3 semanas) hasta 18 ciclos.

La variable principal de valoración era la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por los investigadores.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados sobre la eficacia en el estudio BO17707 (ICON7)

Supervivencia libre de progresión		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Mediana de SLP (meses)	16,0	18,3
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%)	0,79 [0,68 – 0,91] (valor de $p = 0,0010$)	
Tasa de respuesta objetiva¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Tasa de respuesta	41,9 %	61,8 %
(valor de $p < 0,0001$)		
Supervivencia global²		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58.0	57.4
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95 %)	0.99 [0.85; 1.15]	

¹ En pacientes con enfermedad basal medible

² Análisis final de la SG cuando el 46,7% de los pacientes habían muerto

El estudio alcanzó el objetivo principal de mejora de la SLP. En comparación con los pacientes tratados solo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel), los que recibieron bevacizumab en una dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y siguieron recibiendo bevacizumab hasta 18 ciclos, experimentaron una mejora de la SLP estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos con AVASTIN® no se ha realizado ninguna evaluación fiable de los anticuerpos contra el fármaco.

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

Se estudió la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con diversos tipos de tumores sólidos. Las dosis evaluadas fueron de 0,1 - 10 mg/kg a la semana en los estudios de fase I; 3 - 20 mg/kg cada dos o tres semanas en los estudios de fase II; 5 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas en los estudios de fase III. En todos los estudios, el bevacizumab se administró en infusión IV.

Como en otros anticuerpos, la farmacocinética del bevacizumab corresponde a la de un modelo bicompartimental. En el conjunto de los estudios clínicos, la disposición del bevacizumab se caracterizó por un aclaramiento bajo, un volumen reducido del compartimento central (Vc) y una vida media de eliminación larga. Estas características permiten mantener la concentración plasmática deseada de bevacizumab con diversas pautas de administración (por ejemplo: cada 2 ó 3 semanas).

En el análisis de farmacocinética poblacional no había alguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab respecto de la edad (ausencia de correlación entre el aclaramiento del bevacizumab y la edad del paciente [la mediana de edad era de 59 años, con los percentiles 5th y 95th, para 37 y 76 años, respectivamente]).

Una concentración baja de albúmina y una masa tumoral grande suelen ser indicativas de gravedad de la enfermedad. El aclaramiento del bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en los pacientes con cifras bajas de albúmina sérica y un 7 % más rápido en los pacientes con una masa tumoral grande en comparación con un paciente típico con valores medianos de albúmina y masa tumoral.

Distribución

El valor típico del volumen central de distribución (Vc) era de 2,73 L y 3,28 L en las mujeres y los hombres, respectivamente, el cual se halla dentro del intervalo de valores descrito para los anticuerpos IgG y otros anticuerpos monoclonales. El valor típico del volumen periférico de distribución (Vp) era de 1,69 L y 2,35 L en las mujeres y los hombres, respectivamente, cuando el bevacizumab se coadministraba con agentes antineoplásicos. Tras la corrección por el peso corporal, los sujetos masculinos tenían un Vc mayor (+ 20 %) que los de sexo femenino.

Metabolismo

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en el conejo tras una dosis IV única de ¹²⁵I-bevacizumab mostraba un perfil metabólico similar al esperado para una molécula de IgG nativa sin fijación al VEGF. El metabolismo y la eliminación del bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, sufren sobre todo un catabolismo proteolítico en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y no se basan fundamentalmente en la eliminación por vía renal y hepática. La

unión de la IgG a los receptores FcRn tiene como consecuencia la protección frente al metabolismo celular y una semivida terminal larga.

Eliminación

La farmacocinética del bevacizumab es lineal en dosis de 1,5 a 10 mg/kg/semana.

El valor del aclaramiento es, en promedio, de 0,188 L/día y 0,220 L/día en los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente. Tras la corrección por el peso corporal, los pacientes masculinos presentaban un aclaramiento del bevacizumab mayor (+ 17 %) que los femeninos. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para un paciente femenino típico y de 20 para un paciente masculino típico.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional del bevacizumab para evaluar los efectos de las características demográficas. Los resultados no revelaron alguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab en relación con la edad.

Niños y adolescentes

La farmacocinética del bevacizumab se ha estudiado en un número reducido de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos obtenidos sugieren un volumen de distribución y un aclaramiento del bevacizumab comparables a los registrados en adultos con tumores sólidos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios de la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, toda vez que los riñones no son un órgano importante en el metabolismo y la excreción del bevacizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios de la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, toda vez que el hígado no es un órgano importante en el metabolismo y la excreción del bevacizumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinógeno de AVASTIN®.

Mutagenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno de AVASTIN®.

Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos de AVASTIN® en la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis múltiples en el macaco de Java no se observó algún efecto adverso en los órganos de reproducción masculinos.

La inhibición de la función ovárica se caracterizó por un descenso del peso ovárico u uterino y del número de cuerpos lúteos, una reducción de la proliferación endométrica y una inhibición de la maduración folicular en los macacos de Java tratados con AVASTIN® durante 13 ó 26 semanas. Las dosis asociadas con este efecto eran ≥ 4 veces la dosis terapéutica humana o estaban ≥ 2 veces por encima de la exposición esperada en el ser humano de acuerdo con las concentraciones séricas promedio en las monas. En el conejo, la administración de 50 mg/kg de AVASTIN® se tradujo en descensos significativos del peso ovárico. Tanto en los monos como en los conejos, los resultados

revertieron tras la suspensión del tratamiento. Es probable que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de AVASTIN® tenga un efecto adverso en la fertilidad femenina.

Teratogenicidad

AVASTIN® es embriotóxico y teratígeno en el conejo. Los efectos observados consistían en disminución del peso corporal materno y fetal, incremento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de alteraciones fetales específicas macroscópicas y esqueléticas. Con todas las dosis ensayadas de 10 a 100 mg/kg se observaron resultados fetales adversos.

Otros efectos

Desarrollo epifisiario

AVASTIN® se asoció con displasia epifisiaria en estudios de hasta 26 semanas de duración en macacos de Java. La displasia epifisiaria se caracterizaba principalmente por engrosamiento del cartílago de la placa epifisiaria, formación de placa ósea subcondral e inhibición de la invasión vascular de la placa epifisiaria. Este efecto se produjo con dosis $\geq 0,8$ veces la dosis terapéutica humana y niveles de exposición ligeramente inferiores a la exposición clínica esperada en el ser humano, de acuerdo con las concentraciones séricas promedio. Hay que destacar, sin embargo, que la displasia epifisiaria se produjo solamente en animales en crecimiento activo con placas epifisiarias abiertas. Dado que AVASTIN® muy probablemente se administrará a pacientes adultos con placas epifisiarias cerradas, no es de temer que se produzca displasia epifisiaria en la población clínica.

Cicatrización de heridas

Se estudiaron en el conejo los efectos de AVASTIN® en la cicatrización circular. La reepitelización de la herida experimentó un retardo en los conejos tras cinco dosis de AVASTIN® (de 2 a 50 mg/kg) a lo largo de un periodo de dos semanas. Se observó una tendencia hacia una relación dependiente de la dosis. La magnitud del efecto en la cicatrización fue similar a la registrada tras la administración de corticosteroides. Una vez suspendido el tratamiento con 2 ó 10 mg/kg de AVASTIN®, las heridas se cerraron por completo. La dosis más baja, 2 mg/kg, era equivalente aproximadamente a la dosis clínica propuesta. También se estudió en el conejo un modelo de cicatrización lineal más sensible. Tres dosis de AVASTIN® de entre 0,5 y 2 mg/kg redujeron, en función de la dosis y significativamente, la fuerza tensil de las heridas, lo que concordaba con una cicatrización retardada. La dosis baja de 0,5 mg/kg era 5 veces menor que la dosis clínica propuesta.

Dados los efectos observados en la cicatrización en el conejo con dosis menores que la dosis clínica propuesta, deberá tenerse en cuenta la capacidad de AVASTIN® para influir adversamente en la cicatrización en el ser humano.

En el macaco de Java, los efectos de AVASTIN® en la cicatrización de una incisión lineal variaban en algún grado y no era evidente una relación entre la dosis y la respuesta.

Función renal

En macacos de Java normales, tratados una o dos veces por semana por espacio de hasta 26 semanas, AVASTIN® no tenía algún efecto medible en la función renal, y tampoco se observó acumulación renal en el conejo tras la administración de dos dosis de hasta 100 mg/kg (aproximadamente 80 veces la dosis clínica propuesta).

Estudios de toxicidad en el conejo con aplicación de modelos de disfunción renal, pusieron de manifiesto que AVASTIN® no agudizaba la lesión glomerular renal inducida por albúmina sérica bovina o el daño tubular renal inducido por cisplatino.

Albúmina

En macacos de Java machos, AVASTIN® administrado en dosis de 10 mg/kg dos veces por semana o de 50 mg/kg una vez por semana durante 26 semanas, se asoció con una disminución estadísticamente significativa de la albúmina y del cociente albúmina / globulina y un aumento de la globulina. Estos efectos revertieron una vez terminada la exposición. Dado que los parámetros se mantuvieron dentro del intervalo de valores normal utilizado como referencia para estas variables, los cambios mencionados no se consideraron clínicamente significativos.

Hipertensión arterial

En el macaco de Java, AVASTIN® en dosis de hasta 50 mg/kg dos veces por semana no afectó a la tensión arterial.

Hemostasis

En estudios preclínicos de toxicología de hasta 26 semanas de duración en el macaco de Java no se observaron cambios en los parámetros hematológicos o de la coagulación, incluidos el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada. Un modelo de hemostasis en el conejo, utilizado para estudiar el efecto del AVASTIN® en la formación de trombos, no reveló diferencias en la velocidad de formación del coágulo u otros parámetros hematológicos, en comparación con la administración de los excipientes de AVASTIN®.

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

La infusión de AVASTIN® no debe administrarse ni mezclarse con soluciones glucosadas.

AVASTIN® no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o embolada (bolo IV.).

La preparación de AVASTIN® debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico. Extráigase la cantidad necesaria de bevacizumab y dilúyase con solución salina al 0,9 % hasta el volumen de administración requerido. La concentración de la solución de bevacizumab final debe mantenerse entre 1,4 mg/mL y 16,5 mg/mL.

Elimínese toda porción no utilizada del bulbo, ya que este producto no contiene conservantes.

Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color.

AVASTIN® no está formulado para uso intravítreo.

Incompatibilidades

No se ha descrito alguna incompatibilidad entre AVASTIN® y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina. Tras la dilución con solución glucosada (5 %) se ha observado un perfil de degradación de AVASTIN® dependiente de la concentración.

Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-12-09.