

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

EFFIVIA[®]

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Bevacizumab

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Solución

Consideración de uso: Inyectable

Fórmula:

El frasco ampula contiene:

Bevacizumab.....100 mg

Vehículo cbp..... 4 mL.

Bevacizumab..... 400 mg

Vehículo cbp..... 16 mL.

Anticuerpo monoclonal humanizado de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm): EFFIVIA[®] en combinación con quimioterapia estándar basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de Mama localmente recurrente o metastásico (CMm): EFFIVIA[®] en combinación con quimioterapia citotóxica estándar está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o metastásico.

EFFIVIA[®] en combinación con taxanos, capecitabina y gemcitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica de primera línea.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP), avanzado, metastásico o recurrente: EFFIVIA[®], en adición a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, avanzado, inoperable, metastásico o recurrente.

EFFIVIA[®] en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, avanzado, inoperable, metastásico o

recurrente con mutaciones activantes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor* por sus siglas en inglés).

Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico: EFFIVIA[®] en combinación con el interferón alfa-2a está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

Cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario: EFFIVIA[®], en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario en etapa clínica FIGO III y IV.

EFFIVIA[®], en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario con recurrencia y sensibles a platino.

Cáncer cervicouterino: EFFIVIA[®], en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán, está indicado en el tratamiento del carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción: Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF). Bevacizumab contiene regiones estructuradas humanas con regiones de enlace a antígenos de un anticuerpo murino humanizado que se une a VEGF. Bevacizumab es producido por tecnología recombinante del ADN en un sistema de expresión de células de mamífero en el ovario del hámster chino, en un medio nutritivo que contiene al antibiótico gentamicina y es purificado por un proceso que incluye la inactivación viral y pasos de retiro específicos. La gentamicina es detectable en el producto final, en una cantidad de ≤ 0.35 ppm. Bevacizumab está integrado por 214 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 149,000 Daltons.

Bevacizumab inhibe la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 y KDR, sobre la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores, inhibiendo, por lo tanto, el crecimiento tumoral. La administración de Bevacizumab o de su anticuerpo murino relacionado a modelos de xenotransplante de cáncer en ratones no manipulados, produjo una extensa actividad antitumoral en cánceres humanos que incluyeron al de colon, mama, páncreas y próstata. La progresión de la enfermedad metastásica fue inhibida y disminuyó la permeabilidad microvascular.

Farmacocinética:

La farmacocinética de Bevacizumab se caracterizó en los pacientes con varios tipos de tumores sólidos. Las dosis probadas fueron de 0.1-10 mg/kg a la semana, en la fase I; de 3-20 mg/kg cada 2 semanas (c/2s) o cada tres semanas (c/3s) en la fase II; de 5 mg/kg (c/2s) o 15 mg/kg c/3s en la fase III. En todos los ensayos, se administró Bevacizumab como infusión IV.

Como se observó con otros anticuerpos, la farmacocinética de Bevacizumab está bien descrita por un modelo de dos compartimentos. En general, en todos los ensayos clínicos, la disposición de Bevacizumab se caracterizó por una baja depuración, un volumen limitado del compartimiento central (V_c), y una vida media de eliminación larga. Esto permite que se mantengan los niveles plasmáticos, terapéuticos de Bevacizumab dentro del rango de los periodos de administración (como una administración cada 2 o 3 semanas).

En un meta-análisis de la población de farmacocinética no hubo diferencia significativa en la farmacocinética de Bevacizumab en relación con la prueba cuando se toma en cuenta el peso corporal, o en relación con la edad (sin correlación entre la depuración de Bevacizumab y la edad del sujeto [la mediana de la edad fue de 59 años con percentiles 5° y 95° de 37 y 76 años]).

Los niveles bajos de albúmina y elevados de fosfatasa alcalina generalmente son indicativos de la severidad de la enfermedad y carga tumoral. La depuración de Bevacizumab fue aproximadamente 30% más rápida en los sujetos con niveles bajos de albúmina sérica y 7% más rápida en los sujetos con alta carga tumoral, comparados con un paciente típico con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Distribución: El valor típico del volumen central (V_c) fue de 2.73 L y 3.28 L para los sujetos de sexo femenino y los sujetos de sexo masculino, respectivamente, lo cual cae dentro del rango que ha sido descrito para las IgG y para otros anticuerpos monoclonales. El valor típico del volumen periférico (V_p) cuando Bevacizumab fue administrado en forma concomitante con agentes antineoplásicos fue de 1.69 L y 2.35 L para los pacientes de sexo femenino y los sujetos de sexo masculino, respectivamente. Una vez corregidos los valores para tomar en consideración el peso corporal, los sujetos de sexo masculino presentaron un mayor V_c (+ 20%) que los sujetos de sexo femenino.

Metabolismo: La evaluación del metabolismo de Bevacizumab en conejos, después de administrar una dosis única IV de ^{125}I -Bevacizumab, indicó que su perfil metabólico fue similar al esperado para la molécula nativa de IgG, la cual no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación de Bevacizumab es similar al IgG endógeno, por ej., la vía proteolítica principal del catabolismo a través del cuerpo, incluyendo las células endoteliales, no dependiendo primariamente de la eliminación a través de riñones e hígado. El enlace de IgG al receptor FcRn da como resultado en la protección del metabolismo celular y el tiempo de vida media terminal prolongada.

Eliminación: La farmacocinética de Bevacizumab es lineal a las dosis que oscilan entre 1.5 y 10 mg/kg/semana.

El valor promedio de la depuración es de 0.188 y 0.220 L/día para los pacientes de sexo femenino y los pacientes de sexo masculino, respectivamente. Una vez corregidos los valores para tomar en consideración el peso corporal, los pacientes de sexo masculino presentaron una depuración de Bevacizumab más elevada (+ 17%) que los pacientes de sexo femenino. De acuerdo con el modelo bicompartimental, la vida media de eliminación es de 18 días para un paciente de sexo femenino típico y de 20 días para un paciente de sexo masculino típico.

Farmacocinética en poblaciones especiales: La farmacocinética de la población de Bevacizumab se analizó para evaluar los efectos de las características demográficas. En adultos los resultados no mostraron una diferencia significativa en la farmacocinética de Bevacizumab en relación con la edad.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de Bevacizumab se evaluó en 152 pacientes (7 meses a 21 años, 5,9 a 125 kg) en 4 estudios clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución de Bevacizumab fueron comparables entre pacientes pediátricos y adultos cuando se normalizaron por peso corporal. La edad no se asoció con la farmacocinética de Bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Daño renal: No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Bevacizumab en pacientes con daño renal, dado que los riñones no son los órganos en donde se lleve a cabo el metabolismo o eliminación de Bevacizumab.

Daño hepático: No se han realizado estudios para la investigación de la farmacocinética de Bevacizumab en pacientes con fallas hepáticas puesto que el hígado no es el órgano en donde mejor conocidos para que se lleve a cabo el metabolismo o eliminación de Bevacizumab.

Seguridad Preclínica:

Desarrollo fisial: En estudios hasta de 26 semanas de duración en monos *Cynomolgus*, Bevacizumab fue asociado a displasia fisial. La displasia fisial estuvo caracterizada principalmente por engrosamiento de los cartílagos de crecimiento, formación de placas de hueso subcondral e inhibición de las placas de crecimiento. Este efecto ocurrió en dosis ≥ 0.8 veces la dosis terapéutica recomendada para el humano y con niveles de exposición ligeramente menores a los esperados en el humano, en base al promedio de las concentraciones séricas. Debe hacerse notar, sin embargo, que la displasia fisial ocurrió únicamente en animales en fase de crecimiento activo, con placas de crecimiento abiertas.

Cicatrización de heridas: Se estudiaron los efectos de Bevacizumab sobre la cicatrización de las heridas circulares en los conejos. La re-epitelización de la herida fue retrasada en los conejos, después de la administración de cinco dosis de Bevacizumab en dosis que se encontraron en el rango de 2 a 50 mg/kg, durante un periodo de 2 semanas. Se observó una tendencia hacia una relación dependiente de la dosis. La magnitud del efecto sobre la cicatrización de la herida fue similar a la observada con la administración de corticoesteroides. Al terminar el tratamiento, ya fuese con 2 ó 10 mg/kg de Bevacizumab[®], las heridas cerraron completamente. La dosis más baja de 2 mg/kg fue aproximadamente equivalente a la dosis clínica propuesta. En los conejos también se estudió un modelo más sensible de cicatrización lineal de la herida. Tres dosis de Bevacizumab en el rango de 0.5 a 2 mg/kg dosis dependiente, disminuyó significativamente la fuerza tensional de las heridas, consistentemente con un retraso de la cicatrización. La dosis baja de 0.5 mg/kg fue 5 veces más baja de la dosis clínica propuesta.

Debido a que los efectos sobre la cicatrización de la herida fueron observados en los conejos, en dosis por debajo de la dosis clínica propuesta, deberá considerarse la capacidad de Bevacizumab para afectar adversamente la cicatrización de heridas en el humano.

En los monos *cynomolgus* (macaco de Java), los efectos de Bevacizumab sobre la cicatrización de una incisión lineal, fueron altamente variables y no hubo evidencia de una relación dosis-respuesta.

Función Renal: En los monos *cynomolgus* normales, tratados una o dos veces por semana, hasta por 26 semanas, Bevacizumab no tuvo un efecto medible sobre la función renal y no se acumuló en el riñón

de los conejos, después de dos dosis de hasta 100 mg/kg (aproximadamente 80 veces la dosis clínica propuesta). Los estudios de toxicidad realizados en los conejos, utilizando los modelos de disfunción renal, mostraron que Bevacizumab no exacerbó la lesión glomerular renal inducida por la albúmina sérica de bovino ni el daño tubular renal inducido por cisplatino.

Albúmina: En los monos *Cynomolgus* machos (macaco de Java), Bevacizumab administrado en dosis de 10 mg/kg, dos veces por semana o 50 mg/kg una vez a la semana, durante 26 semanas, se asoció con una disminución estadísticamente significativa en la relación de la albúmina, Albúmina/globulina y un incremento en la globulina. Esos efectos fueron reversibles al terminar la exposición. Debido a que los parámetros permanecieron dentro del rango de referencia normal; de los valores para esos parámetros, esos cambios no fueron considerados como clínicamente significativos.

Hipertensión: En las dosis de hasta 50 mg/kg dos veces a la semana, en monos *cynomolgus*, Bevacizumab no mostró efectos sobre la presión arterial.

Hemostasia: Los estudios de toxicología preclínica de hasta 26 semanas de duración, realizados en monos *cynomolgus*, no se encontraron cambios en la biometría hemática ni en los parámetros de coagulación, que incluyeron a las cuentas de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado. Un modelo de hemostasia en conejos, utilizado para investigar el efecto de Bevacizumab sobre la formación de trombos, no mostró ninguna alteración sobre la tasa de formación de coágulos ni en ningún otro parámetro hematológico, en comparación al tratamiento con el vehículo Bevacizumab.

Eficacia clínica

Cáncer Colorrectal Metastásico (CCRM): La seguridad y eficacia de la dosis recomendada de Bevacizumab (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto, fue estudiada en tres estudios clínicos controlados con activo, en combinación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Bevacizumab fue combinado con dos esquemas de quimioterapia:

AVF2107g: Un esquema semanal de irinotecán/bolo de 5-fluorouracilo/leucovorin (esquema IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas.

AVF0780g: En combinación con bolo de 5-fluorouracilo/leucovorin (5-FU/LV) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (esquema de Roswell Park).

AVF2192g: En combinación con bolo de 5-fluorouracilo/leucovorin (5-FU/LV) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (esquema de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para tratamiento de primera línea con irinotecán.

Se han realizado tres estudios en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto: Primera línea (NO16966), segunda línea en pacientes sin tratamiento previo con Bevacizumab (E3200), y de segunda línea en pacientes con tratamiento previo con Bevacizumab hasta la progresión en primera línea (ML18147). En estos estudios, Bevacizumab ha sido administrado en los siguientes regímenes de

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

dosis, en combinación con Folfox-4 (5FU/LV/oxaliplatino) y Xelox (capecitabina/oxaliplatino), y fluoropirimidina/irinotecán y fluoropirimidina/oxaloplatino:

NO16966: Bevacizumab 7.5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (Xelox) o Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas en combinación con leucovorin más bolo de 5-fluorouracilo, seguido por infusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (Folfox-4).

E3200: Bevacizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en bolo, seguido por infusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (Folfox-4).

ML18147: Bevacizumab 5.0 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o Bevacizumab B7.5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaloplatino en pacientes con progresión de la enfermedad en la primera línea de tratamiento con Bevacizumab. El uso del régimen que contiene irinotecán -u oxaliplatino- cambiaba dependiendo del uso en la primera línea de oxaliplatino o irinotecán.

AVF2107g: Éste fue un estudio clínico aleatorizado, fase III, doble-ciego, controlado con placebo, para evaluar a Bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto. Ochocientos trece pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir IFL + placebo (Brazo 1) o IFL + Bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibió bolo de 5 FU/LV+ Bevacizumab (Brazo 3). El reclutamiento de pacientes en el Brazo 3 fue suspendido, como estaba previamente especificado, una vez que se estableció la seguridad de Bevacizumab con el esquema de IFL y fue considerado como aceptable. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global. La adición de Bevacizumab a IFL produjo un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global, en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta global (Tabla 1). El beneficio clínico de Bevacizumab medido por la supervivencia, fue observado en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, que incluyeron a aquellos definidos por la edad, sexo, estado de desempeño físico, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Tabla 1. Resultados de Eficacia en el estudio AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 IFL + Placebo	Brazo 2 IFL + Bevacizumab ^a
Número de Pacientes	411	402
Supervivencia Global		
Mediana (meses)	15.6	20.3
Intervalo de confianza al 95%	14.29-16.99	18.46-24.18
HR ^b	0.660 (valor p = 0.00004)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana (meses)	6.2	10.6
HR	0.54 (valor p < 0.00001)	

Tasa de Respuesta Global	34.8%	44.8%
	(valor p = 0.0036)	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b En relación al brazo de control.

De los 110 pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 3 (5-FU/LV + Bevacizumab), previo a la discontinuación, la mediana de la supervivencia global fue de 18.3 meses, la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión fue de 8.8 meses.

AVF2192g: Éste fue un estudio clínico, fase II, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que investigó Bevacizumab en combinación con 5-FU/leucovorin como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. Ciento cinco pacientes fueron aleatorizados al brazo de 5-FU/LV placebo y 104 pacientes, aleatorizados a 5-FU/LV + Bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos continuaron hasta la progresión de la enfermedad.

La adición de Bevacizumab 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/LV resultó en tasas de respuesta objetiva más altas, en supervivencia libre de progresión significativamente más larga y en una tendencia de supervivencia mayor, en comparación con la quimioterapia de 5-FU/LV sola.

NO16966: Éste fue un estudio clínico fase III, aleatorizado, doble-ciego (para Bevacizumab), que investigó Bevacizumab 7.5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino I.V. (Xelox), administrado en un calendario de 3 semanas; o Bevacizumab 5 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo, seguido por 5-fluorouracilo en infusión, con oxaliplatino I.V. (Folfox-4), administrado en un calendario quincenal. El estudio comprendió dos partes: una parte inicial no ciega de 2 brazos (parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados a dos diferentes grupos de tratamiento (Xelox y Folfox-4) y una parte posterior de 4 brazos, de diseño factorial 2 x 2 (parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (Xelox + placebo, Folfox-4 + placebo, Xelox + Bevacizumab Folfox-4 + Bevacizumab). En la parte II, la asignación del tratamiento fue doble ciega en cuanto a Bevacizumab.

Aproximadamente 350 pacientes fueron aleatorizados en cada uno de los 4 brazos del estudio en la parte II del estudio.

Tabla 2. Regímenes de tratamiento en el Estudio N016966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis de inicio	Calendario
Folfox-4 o Folfox-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin en el día 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV bolo, 600 mg/m ² IV 22 h	5-fluorouracilo IV bolo/infusión, cada uno en los días 1 y 2
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de Folfox-4, cada 2 semanas
Xelox	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1

Nuevo

EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

o Xelox + Bevacizumab	Capecitabina	1 000 mg/m ² oral 2 veces/día	Capecitabina oral 2 veces/día durante 2 semanas (seguida por 1 semana sin tratamiento)
	Placebo o Bevacizumab [®]	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de Xelox, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: inyección IV en bolo inmediatamente después de leucovorin.			

El objetivo primario del estudio fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este estudio, hubo dos objetivos primarios: mostrar que Xelox no era inferior a Folfox-4 y mostrar que Bevacizumab en combinación con Folfox-4 o con la quimioterapia Xelox era superior a la quimioterapia sola.

Se cumplieron ambos objetivos primarios:

i) No se demostró inferioridad de los brazos que contenían Xelox comparados con los brazos que contenían Folfox-4 en la comparación global en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global en la población de protocolo elegible.

ii) Se demostró la superioridad de los brazos que contenían Bevacizumab contra los brazos de quimioterapia sola en la comparación global, en términos de supervivencia libre de progresión en la población de intención de tratamiento ITT (Tabla 3).

Los análisis secundarios de la supervivencia libre de progresión, basados en el análisis del Comité de Revisión Independiente (CRI) con base en las evaluaciones de la respuesta, confirmaron el beneficio clínico superior para los pacientes tratados con Bevacizumab (los análisis de subgrupo se muestran en la tabla 3), consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis del acumulado.

Tabla 3. Resultados clave de eficacia para el análisis de superioridad. (Población de intención de tratamiento [ITT], estudio N016966)

Objetivo (meses)	Folfox-4 o Xelox + Placebo (n = 701)	Folfox-4 o Xelox + Bevacizumab (n = 699)	Valor P
Objetivo primario			
Mediana SLP**	8.0	9.4	0.0023
HR (IC 97.5%) ^a	0.83 (0.72-0.95)		
Objetivos secundarios			
Mediana SLP (en tratamiento)**	7.9	10.4	< 0.0001
HR (IC 97.5%)	0.63 (0.52-0.75)		
Mediana SLP (revisión Indep.)**	8.5	11.0	< 0.0001
HR (IC 97.5%)	0.70 (0.58-0.83)		
Tasa de respuesta global (Evaluado por Invest.)**	49.2%	46.5%	
Tasa de respuesta global (Revisión Indep.)**	37.5%	37.5%	

Objetivo (meses)	Folfox-4 o Xelox + Placebo (n = 701)	Folfox-4 o Xelox + Bevacizumab (n = 699)	Valor P
Mediana de supervivencia global*	19.9	21.2	0.0769
HR (IC 97.5%)	0.89 (0.76-1.03)		

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

** Análisis primario, al corte clínico del 31 de enero de 2006.

^a En relación al brazo de control.

ECOG E3200: Éste fue un estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo, abierto que investigó Bevacizumab 10 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en infusión, con oxaliplatino IV (Folfox-4), administrado en un esquema bisemanal en pacientes previamente tratados (segunda línea) con cáncer colorrectal avanzado. En los brazos de quimioterapia, el régimen Folfox-4 usó las mismas dosis y calendario como se muestra en la tabla 2 del estudio NO16966.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Ochocientos veintinueve pacientes fueron aleatorizados (292 a Folfox-4, 293 a Bevacizumab + Folfox-4 y 244 a la monoterapia de Bevacizumab).

La adición de Bevacizumab a Folfox-4 resultó en una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia. También se observaron mejorías estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio E3200

	E3200	
	Folfox-4	Folfox-4 + Bevacizumab ^a
Número de pacientes	292	293
Supervivencia global		
Mediana (meses)	10.8	13.0
Intervalo de confianza 95%	10.12-11.86	12.09-14.03
Razón de riesgo ^b	0.751 (valor p = 0.0012)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4.5	7.5
Razón de riesgo	0.518 (valor p < 0.0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Tasa	8.6%	22.2%
	(valor p < 0.0001)	

^a Dosis de Bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas.

^b En relación al brazo control.

No se observó diferencia significativa en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron la monoterapia de Bevacizumab comparada con los pacientes tratados con Folfox-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de monoterapia de Bevacizumab en comparación con el brazo de Folfox-4.

ML18147: Éste fue un estudio fase III, aleatorizado, controlado, abierto, que investigó Bevacizumab 5.0 mg/kg cada 2 semanas o 7.5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina *versus* quimioterapia basada en fluoropirimidina sola, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que incluía Bevacizumab.

Los pacientes con CCRm confirmado histológicamente y con progresión de la enfermedad fueron aleatorizados 1:1 dentro de los 3 meses posteriores a la suspensión de la terapia de primera línea con Bevacizumab para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o basada en fluoropirimidina/irinotecán (la quimioterapia se cambió dependiendo del esquema de quimioterapia de primera línea) con o sin Bevacizumab. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG) definida como el momento desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizó un total de 820 pacientes. La adición de Bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina resultó en un incremento de la supervivencia estadísticamente significativo en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea con Bevacizumab (ITT = 819) (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la Eficacia del Estudio ML18147

	ML18147	
	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino + Bevacizumab^a
Número de Pacientes	410	409
Supervivencia Global		
Mediana (meses)	9.8	11.2
95% intervalo de confianza	9-11	10-12
HR	0.81 (valor p = 0.0062)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana (meses)	4.1	5.7
HR	0.68 (valor p < 0.0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)		
Tasa	3.9%	5.4%
	(valor p = 0.3113)	

^a 2.5 mg/kg/semana.

También se observaron mejorías en la supervivencia libre de progresión estadísticamente significativas. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos brazos de tratamiento y no cumplió con la significancia estadística.

Adyuvancia en Cáncer de Colon:

BO17920: Fue un estudio fase III, aleatorizado, abierto de 3 brazos para evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab administrado a dosis equivalentes de 2.5 mg/kg/semana ya sea administrado cada 2 semanas en combinación con Folfox4 o en combinación con Xelox cada 3 semanas *versus* Folfox solo como quimioterapia adyuvante en 3451 pacientes con carcinoma de colon de etapa II y etapa III de alto riesgo.

Se observaron más recaídas y muertes debidas a la progresión de la enfermedad en ambos brazos de Bevacizumab comparados con el brazo de control. No se cumplió el objetivo primario de prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con cáncer de colon de etapa III (n = 2867) por la adición de Bevacizumab al régimen de quimioterapia. Las proporciones de riesgo para la SLE fueron de 1.17 (IC 95%: 0.98-1.39) para el brazo de Folfox4 + Bevacizumab y 1.07 (IC 95%: 0.90-1.28) para el brazo de Xelox + Bevacizumab.

Cáncer de Mama localmente recurrente o metastásico (CMm):

ECOG E2100: El E2100 fue un estudio clínico abierto, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico que evaluó Bevacizumab en combinación con paclitaxel para cáncer de mama localmente recurrente o metastásico en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa para enfermedad localmente recurrente y metastásica. Se permitió terapia hormonal previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Se permitía la terapia adyuvante con taxanos sólo si se completaba al menos 12 meses antes del ingreso al estudio.

Las pacientes fueron aleatorizadas a paclitaxel solo (90 mg/m² IV durante una hora una vez a la semana por tres de cuatro semanas) o en combinación con Bevacizumab (10 mg/kg en infusión IV cada dos semanas). Las pacientes seguirían recibiendo el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad. En los casos en los que las pacientes suspendieran la quimioterapia de forma prematura, se continuaba el tratamiento con Bevacizumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador. Adicionalmente, se condujo una revisión independiente del objetivo primario.

La mayoría (65%) de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante incluyendo un 19% que había recibido taxanos con anterioridad y un 49% que había recibido antraciclina anteriormente. Las características de las pacientes fueron similares entre los brazos del estudio. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio E2100: pacientes elegibles

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación del Investigador*		Evaluación del CRI	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=368)
Mediana SLP (meses)	5.8	11.4	5.8	11.3

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

HR (IC 95%)	0.421 (0.343-0.516)	0.483 (0.385-0.607)		
Valor p	< 0.0001	< 0.0001		
Tasas de respuesta (para pacientes con enfermedad cuantificable)				
	Evaluación del Investigador		Evaluación del CRI	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=229)
% pacientes con respuesta objetivo	23.4	48.0	22.2	49.8
Valor p	< 0.0001		< 0.0001	

* Análisis primario.

Supervivencia Global (SG)		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=368)
Mediana SG (meses)	24.8	26.5
HR (IC 95%)	0.869 (0.722-1.046)	
Valor p	0.1374	

CRI: Comité de Revisión Independiente.

BO17708: El BO17708 fue un estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo cuya finalidad fue evaluar la eficacia y la seguridad de Bevacizumab en combinación con docetaxel en comparación con docetaxel más placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2-negativo que no hubiesen recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica con anterioridad.

Las pacientes fueron aleatorizadas en proporción 1:1:1 para recibir ya fuera:

- Placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.
- Bevacizumab 7.5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.
- Bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.

El tratamiento con docetaxel fue limitado a un máximo de 9 ciclos, mientras que el tratamiento con Bevacizumab o con el placebo fue continuado hasta que tuviese lugar la progresión de la enfermedad, la paciente muriese o la toxicidad fuese inaceptable. Las características de las pacientes y de la enfermedad fueron similares en los tres grupos de tratamiento.

En el progreso documentado de la enfermedad, las pacientes de los tres grupos de tratamiento pudieron ingresar a una fase de tratamiento post-estudio, en la cual recibieron de manera abierta Bevacizumab junto con un amplio rango de terapias de segunda línea.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por los investigadores. Se efectuaron dos comparaciones para los criterios de valoración de la eficacia:

- Bevacizumab 7.5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas *versus* placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.
- Bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas *versus* placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas.

Los resultados de este estudio son presentados en la Tabla 6. Para la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta ésta incluye resultados del análisis final especificado previamente y resultados de un análisis exploratorio (actualizado) llevados a cabo al mismo tiempo como el análisis final especificado de la SG el cual incluía 18 meses adicionales de tratamiento. Los resultados de SG presentados son aquellos del análisis final especificado para la SG. Al momento, aproximadamente el 45% de los pacientes que atravesaron por todos los tratamientos, han muerto.

El análisis actualizado demuestra:

- Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas + Docetaxel se asocia consistentemente a mayor eficacia en los objetivos primarios y secundarios con una seguridad similar comparada con Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas + Docetaxel.
- Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas + Docetaxel no es superior al grupo control de tasas de SLP y tasas de respuestas.

Por lo tanto, la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas es recomendable para el tratamiento en pacientes con CMM.

Tabla 7. Resultados de eficacia del estudio BO17708

Supervivencia libre de progresión			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
SLP mediana (meses) (Análisis actualizado)	8.0 (8.2)	8.7 (9.0)	8.8 (10.1)
HR vs el grupo que recibió el placebo (IC del 95%)		0.79 (0.63-0.98)	0.72 (0.57-0.90)
Análisis actualizado		0.86 (0.72-1.04)	0.77 (0.64-0.93)
Valor p (prueba log-rank) vs. el grupo que recibió placebo		0.0318	0.0099
Valor p exploratorio del análisis actualizado		0.1163	0.0061
Supervivencia libre de progresión (análisis de sensibilidad)*			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
SLP mediana (meses) (Análisis actualizado)	8.0 (8.1)	8.7 (9.0)	8.8 (10.0)
HR vs el grupo que recibió placebo (IC del 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)
Valor p (prueba log-rank) vs. el grupo que recibió placebo		0.0035	0.0001
Valor p exploratorio del análisis actualizado		0.0450	0.0002
Tasas de respuesta (para las pacientes con enfermedad medible)			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 207)	Docetaxel + Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 201)	Docetaxel + Bevacizumab 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
Valor p vs. el grupo que recibió placebo		0.0295	0.0001
Valor p exploratorio del análisis actualizado		0.0739	0.0003
Supervivencia global			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
SG mediana (meses)	31.9	30.8	30.2
HR (IC del 95%)		1.05 (0.81-1.36)	1.03 (0.79-1.33)
Valor p		0.7198	0.8528

* Análisis estratificado el cual incluyó a todos los eventos de progresión y muerte excepto aquellas pacientes en las cuales se inició una terapia no especificada por el protocolo (NPT, por sus siglas en inglés) antes de que se documentase la progresión, las cuales fueron censuradas a la última evaluación de tumor antes al inicio de la NPT.

AVF3693g: El estudio AVF3693g fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia más placebo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han fallado a una quimioterapia de primera línea. Las opciones de quimioterapia incluyeron taxano (paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, docetaxel), gemcitabina, capecitabina o vinorelbina. La quimioterapia se eligió a discreción del investigador antes de realizar una aleatorización 2:1 para recibir ya sea quimioterapia + Bevacizumab o quimioterapia + placebo. La dosis de Bevacizumab/placebo administrada en este estudio fue 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas (q3w) o 10 mg/kg cada 2 semanas (q2w), dependiendo del esquema de quimioterapia elegido:

- Taxanos:
 - Paclitaxel: 90 mg/m² IV cada semana por 3 semanas seguidas de 1 semana de descanso.
 - Paclitaxel: 175 mg/m² IV cada 3 semanas.
 - Partículas de paclitaxel unido a proteína: 260 mg/m² IV cada 3 semanas.
 - Docetaxel: 75-100 mg/m² IV cada 3 semanas.
 - Gemcitabina: 1250 mg/m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas.
 - Capecitabina: 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-14 de cada ciclo de 3 semanas.
 - Vinorelbina: 30 mg/m² IV cada semana.

El estudio incluyó una fase de tratamiento ciega, una fase de tratamiento extendida, abierta, opcional y una fase de seguimiento de supervivencia. Durante la fase de tratamiento ciega, los pacientes recibieron quimioterapia y el fármaco del estudio (Bevacizumab o placebo) hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable, la discontinuación conforme a la decisión del investigador o la muerte debido a cualquier causa.

El objetivo primario del estudio fue la SLP, de acuerdo a la evaluación de los investigadores, agrupada a través de todas las cohortes de quimioterapia. Los resultados de los criterios de valoración clave en este estudio se resumen en la Tabla 10. Se realizó un análisis no estratificado de la SLP; los resultados de este análisis fueron similares a los del análisis de SLP primario.

Los resultados con base en el análisis provisional (57% de los eventos) de la supervivencia global se resumen en la Tabla 10. Este análisis provisional se realizó al mismo tiempo que el análisis primario de SLP.

Tabla 10. Resultados de eficacia para el estudio AVF3693g

Supervivencia libre de progresión*		
	Quimio + Placebo (n = ???)	Quimio + Bevacizumab (n = ???)
SLP mediana (meses)	5.1	7.2
HR relativo al placebo (IC del 95%)	0.78 (0.64-0.93)	
Valor p	0.0072	
Tasa de respuesta (para los pacientes con enfermedad medible)*		
	Quimio + Placebo (n = ???)	Quimio + Bevacizumab (n = ???)
% de pts con respuesta objetiva	29.6	39.5
Valor p	0.0193**	
Supervivencia global provisional*		
SG mediana (meses)	16.4	18.0
HR (IC del 95%)	0.90 (0.71-1.14)	
Valor p	0.3741	

* Análisis estratificado.

** Con base en alfa = 0.01

El estudio no contó con un poder para las cohortes de quimioterapia individuales; sin embargo, la supervivencia libre de progresión por cohortes de quimioterapia fue un punto de medición secundario

especificado previamente. Todas las cohortes de quimioterapia fueron consistentes con los resultados primarios salvo para la cohorte de quimioterapia más pequeña de vinorelbina (n=76).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado, metastásico o recurrente: Se estudió la seguridad y eficacia de Bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) diferente al de histología de células predominantemente escamosas adicionado a quimioterapia con base en platino en los estudios E4599 y BO17704.

E4599: El E4599 fue un estudio abierto, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el tratamiento de primera línea con Bevacizumab de pacientes con CPCNP avanzado, metastásico o recurrente con histología diferente a las células predominantemente escamosas.

Los pacientes se aleatorizaron en grupos con quimioterapia basada en platino (paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino ABC = 6.0, ambos por infusión IV) (PC) en el día 1 de cada ciclo de tres semanas hasta 6 ciclos de PC solo o en combinación con Bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg de infusión IV en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Después de completar 6 ciclos de quimioterapia carboplatino-paclitaxel o hasta la discontinuación prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Bevacizumab+ carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes en los dos brazos.

Durante el estudio de los pacientes que recibieron el tratamiento del estudio, el 32.2% (136/422) de los pacientes recibieron de 7-12 dosis de Bevacizumab y el 21.1% (89/422) de los pacientes recibieron 13 o más dosis de Bevacizumab. El objetivo primario fue la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de eficacia para el Estudio E4599

	Brazo 1 Carboplatino/Paclitaxel	Brazo 2 Carboplatino/Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg 3 semanas
Número de pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana (meses)	10.3	12.3
HR		0.80 (p = 0.003) IC 95% (0.69-0.93)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4.8	6.4
HR		0.65 (p < 0.0001) IC 95% (0.56-0.76)
Tasa de Respuesta Global		
Tasa (por ciento)	12.9	29.0 (p < 0.0001)

BO17704: El BO17704 fue un estudio fase III, aleatorizado, doble-ciego, de Bevacizumab adicionado a cisplatino y gemcitabina contra placebo, cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPCNP no

escamoso, avanzado, metastásico o recurrente diferente del de histología celular predominantemente escamosa, que no haya recibido quimioterapia anteriormente. El objetivo primario es la supervivencia libre de progresión, los objetivos secundarios para el estudio incluyen la duración de la supervivencia global.

Los pacientes se aleatorizaron a la quimioterapia basada en platino, infusión I.V. de cisplatino 80 mg/m² el día 1 e infusión I.V. de gemcitabina 1250 mg/m² en los días 1 y 8 de cada ciclo de tres semanas hasta por 6 ciclos (CG) con placebo o CG en combinación con una infusión I.V. de Bevacizumab a una dosis de 7.5 ó 15 mg/kg el día 1 de cada ciclo de tres semanas. En los brazos que contienen Bevacizumab, después de completar la quimioterapia, se permitió que los pacientes recibieran Bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

Los resultados del estudio mostraron que 94% (277/296) de los pacientes elegibles recibieron el agente único Bevacizumab en el ciclo 7. Una proporción elevada de pacientes (aproximadamente 62%) recibió diferentes terapias antineoplásicas no especificadas por el protocolo en forma subsecuente, lo cual pudo haber afectado el análisis de la supervivencia global. Los resultados parciales de eficacia se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados parciales de eficacia del Estudio BO17704

	Cisplatino/Gemcitabina + placebo	Cisplatino/Gemcitabina + Bevacizumab 7.5 mg/kg c/3 sem	Cisplatino/Gemcitabina + Bevacizumab 15 mg/kg c/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)
HR		0.75 (0.62-0.91)	0.82 (0.68-0.98)
Mejor Tasa de Respuesta Global ^a (por ciento)	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)
HR		0.93 (0.78-1.11)	1.03 (0.86-1.23)

^a Pacientes con enfermedad cuantificable en basal.

JO25567: Estudio JO25567 fue un estudio fase II, aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en Japón para evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab en combinación con erlotinib en pacientes con CPCNP no escamoso con mutaciones activantes del EGFR que no habían recibido tratamiento sistémico previo para estadio IIIB/IV o enfermedad recurrente.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basado en la evaluación de revisión independiente. Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global, la tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida relacionada con base en el cuestionario FACT-L (evaluación funcional de la terapia del cáncer para los pacientes con cáncer de pulmón).

El estado de la mutación del EGFR se determinó para cada paciente antes de la selección de pacientes

y 154 pacientes fueron aleatorizados para recibir erlotinib + Bevacizumab [erlotinib 150 mg al día por vía oral + Bevacizumab (15 mg/kg IV cada 3 semanas)] o erlotinib en monoterapia (150 mg al día por vía oral hasta la progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. En ausencia de PE, la interrupción de uno de los componentes del tratamiento del estudio en el brazo erlotinib + Bevacizumab no dio lugar a la interrupción del otro componente del tratamiento del estudio como se especifica en el protocolo de estudio.

Los resultados de eficacia del estudio se presentan en la Tabla 13

Tabla 13. Resultados de Eficacia en el estudio JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75[#]
Supervivencia libre de progresión [^]	9.7	16.0
Mediana (meses)	0.54 (0.36;0.79)	
Proporción de riesgo (95% CI)	0.0015	
Valor p		
Tasa de respuesta global	63.6%	69.3%
Valor p	0.4951	
Duración de la respuesta	9.3	13.3
Mediana (meses)	0.68 (0.43; 1.10)	
Proporción de riesgo (95% IC)	0.118	
Valor p		
Tasa de control de la enfermedad	88.3%	98.7%
Valor p	0.0177	
Supervivencia global [*]	No se alcanzó	No se alcanzó
Mediana (meses)	1.04 (0.61; 1.77)	
Proporción de riesgo (95% IC)	0.8926	
Valor p		

Se aleatorizaron un total de 154 pacientes. Sin embargo, dos de los pacientes asignados al azar abandonaron el estudio antes de recibir cualquier tratamiento del estudio.

[^] Revisión cegada independiente (análisis primario definido por el protocolo).

^{*} Análisis exploratorio; análisis de supervivencia global actualizado al corte clínico de noviembre 2014; aprox. 35% de pacientes había muerto y por lo tanto la supervivencia global es considerada inmadura.

CI, intervalo de confianza.

En el estudio de etiqueta abierta JO25567, Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó por el FACT-L total y el índice del resultado del ensayo (TOI) las puntuaciones y los síntomas del cáncer de pulmón, según la evaluación de la subescala de síntomas del cáncer de pulmón FACT-L (LCS). Durante el tiempo libre de progresión, las puntuaciones medias basales FACT-L se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencias clínicamente significativas en la CVRS FACT-L observada entre los dos brazos de tratamiento. Es de destacar que los pacientes en el brazo de erlotinib + Bevacizumab fueron tratados para una mayor duración y recibieron la administración intravenosa de Bevacizumab en comparación con la monoterapia con erlotinib oral en el grupo de control.

Cáncer de células Renales avanzado y/o metastásico:

BO17705: El estudio BO17705 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase III conducido para evaluar la eficacia y la seguridad de Bevacizumab en combinación con interferón (IFN)-alfa-2a comparado con IFN-alfa-2a solo, como tratamiento de primera línea en el cáncer de células renales avanzado y/o metastásico de células claras. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tuvieron estado de desempeño Karnofsky (KPS \geq 70% ausencia de metástasis al SNC y función de órganos adecuada. Se administró IFN-alfa-2a (3 veces/semana a la dosis recomendada de 9 MIU) más Bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al país y a la puntuación de Motzer, y los brazos de tratamiento mostraron estar bien balanceados para los factores pronóstico.

El objetivo primario fue la supervivencia global; los objetivos secundarios del estudio incluyeron a la supervivencia libre de progresión (SLP). La adición de Bevacizumab al IFN alfa-2a mejoró significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados han sido confirmados mediante una revisión radiológica independiente. No obstante, la mejoría del objetivo primario de supervivencia global a 2 meses no fue significativa (HR = 0.91). Una proporción elevada de pacientes (aproximadamente 63% de los tratados con IFN/placebo y 55% de los tratados con Bevacizumab/IFN) recibió una variedad de terapias contra el cáncer no especificadas (incluyendo agentes antineoplásicos) en forma posterior al protocolo, lo cual pudo haber afectado el análisis de la supervivencia global. (v. Tabla 14).

Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio BO17705

	BO17705	
	IFN + Placebo	IFN Bevacizumab
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	5.4	10.2
HR (IC 95%)	0.63 (0.52-0.75) (Valor p < 0.0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
N	289	306
Tasa de respuesta	12.8%	31.4%
	(Valor p < 0.0001)	
Supervivencia global		
Mediana (meses)	21.3	23.3
HR (IC 95%)	0.91 (0.76-1.10) (Valor p 0.3360)	

Un modelo de regresión de Cox multivariado y exploratorio que utilizó una selección inversa indicó que los siguientes factores pronósticos basales estuvieron fuertemente asociados con la supervivencia en forma independiente del tratamiento: género, cuenta de glóbulos blancos y plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio, número de sitios de metástasis, suma del diámetro mayor de lesiones diana y puntaje de Motzer. El ajuste para tomar en consideración estos factores basales arrojó una HR de 0.78 (IC del 95% [0.63; 0.96], p = 0.0219), lo cual indica una reducción del riesgo de muerte de 22% en los pacientes del grupo de tratamiento con Bevacizumab+ IFN alfa-2a en comparación con los pacientes del grupo de tratamiento con IFN alfa-2a.

Se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI -siendo administrado el IFN tres veces por semana en noventa y siete (97) pacientes del grupo de tratamiento con IFN alfa-2a y en 131 pacientes del grupo de tratamiento con Bevacizumab, según se pre-especificó en el protocolo. Un análisis por subgrupos mostró que, con base en las tasas de SLP libre de eventos a través del tiempo, la reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar la eficacia de la combinación de Bevacizumab más IFN alfa-2a. Los 131 pacientes del grupo de tratamiento con Bevacizumab+ IFN alfa-2a que redujeron su dosis de IFN alfa-2a a 6 o a 3 MUI y mantuvieron dicha dosis durante el estudio exhibieron tasas de SLP de 73%, 52% y 21% a 6, 12 y 18 meses, respectivamente, en comparación con 61%, 43% y 17% en la población total de pacientes tratados con Bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938: Éste fue un estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, fase II que investigó Bevacizumab 10 mg/kg en un calendario quincenal con la misma dosis de Bevacizumab en combinación con 150 mg diarios de erlotinib, en pacientes con cáncer de células renales de estirpe células claras. Se aleatorizó un total de 104 pacientes al tratamiento en este estudio, 53 a Bevacizumab 10 mg/kg, cada 2 semanas más placebo y 51 a Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas más erlotinib 150 mg/día. El análisis del objetivo primario no mostró diferencia entre el brazo de Bevacizumab + placebo y el brazo de Bevacizumab + erlotinib (mediana de la SLP 8.5 contra 9.9 meses). Siete pacientes en cada brazo de tratamiento tuvieron una respuesta objetiva.

Cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario:

Tratamiento de primera línea: La seguridad y eficacia de Bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio y epitelial primario fueron estudiadas en dos estudios clínicos de fase III (GOG-0218 y BO17707) que compararon el efecto de la adición de Bevacizumab a carboplatino y paclitaxel en comparación con el régimen de quimioterapia sola.

GOG-0218: El GOG-0218 fue un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego con placebo controlado de tres brazos que evaluó el efecto de la adición de Bevacizumab a un régimen aprobado de quimioterapia, (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con citorreducción óptima o subóptima en Fase III o IV de cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario.

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

Brazo CPP: 6 ciclos de placebo en combinación con carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m²) seguidos de placebo solo, por un total de hasta 15 meses de terapia:

Brazo CPB15: Cinco ciclos de Bevacizumab (15 mg/kg c/3s) en combinación con 6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m²) (Bevacizumab comenzó al ciclo 2 de la quimioterapia) seguido de placebo solo, por un total de hasta 15 meses de terapia.

Brazo CBP15+: Cinco ciclos de Bevacizumab (15 mg/kg c/3s) en combinación con 6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m²) (Bevacizumab comenzó al ciclo 2 de la quimioterapia) seguido del uso continuo de Bevacizumab (15 mg/kg c/3s) como agente único, por un total de hasta 15 meses de terapia.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación del investigador de las exploraciones radiológicas. Además también se llevó a cabo una revisión independiente de la variable principal.

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de eficacia del estudio GOG-0218

Supervivencia libre de progresión						
Evaluación del investigador ¹				Evaluación CRI		
	CPP	CPB15	CPB15+	CPP	CPB15	CPB15+
	(n = 625)	(n = 1248) ²	(n = 1248) ²	(n = 625)	(n = 1248) ²	(n = 1248) ²
Mediana SLP (meses)	12.0	12.7	18.2	13.1	13.2	19.1
HR		0.842	0.644		0.941	0.630
(IC 95%) ³		[0.714-0.993]	[0.541-0.766]		[0.779-1.138]	(0.513-0.773)
Valor p ³		0.0204 ⁴	< 0.0001 ⁵		0.2663	< 0.0001
Tasa de respuesta objetiva ⁶						
Evaluación del investigador				Evaluación CRI		
	CPP	CPB15	CPB15+	CPP	CPB15	CPB15+
	(n = 396)	(n = 393)	(n = 403)	(n = 474)	(n = 460)	(n = 499)
% de pts con respuesta objetiva	63.4	66.2	66.0	68.8	75.4	77.4
Valor p ⁴		0.2341	0.2041		0.0106	0.0012
Supervivencia global ⁷						
	CPP	CPB15		CPB15+		
	(n = 625)	(n = 625) ²		(n = 623) ²		
Mediana (meses)	40.6	38.8		43.8		
HR (IC 95%) ³		1.065 (0.908-1.249)		0.879 (0.745-1.038)		
Valor p ⁴		0.2197		0.0641		

¹ Primario la SLP.

² Los hechos anteriores al ciclo de 7 de los brazos CPB15 y CPB15 + se combinaron para el análisis.

³ Relativo al brazo de control; HR estratificado.

⁴ Valor p log Rank de una cola.

⁵ Sujeto a un límite de valor p de 0.0116.

⁶ Pacientes con enfermedad medible al inicio.

⁷ El análisis final de la supervivencia global.

⁷ Análisis de la supervivencia global final.

El estudio alcanzó su objetivo primario al mejorar la SLP. En comparación con los pacientes tratados con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) sola, los pacientes que recibieron Bevacizumab en primera línea en una dosis de 15 mg/kg c/3s en combinación con quimioterapia y continuaron recibiendo Bevacizumab solo, tuvieron una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa en SLP. Aunque hubo una mejora de la SLP para los pacientes que recibieron Bevacizumab en primera línea en combinación con la quimioterapia y no continuaron recibiendo Bevacizumab solo, la mejora no era ni clínicamente ni estadísticamente significativa en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

BO17707 (ICON7): El BO17707 fue un estudio fase III abierto, de dos brazos, multicéntrico, aleatorizado, controlado que comparó los efectos de la adición de Bevacizumab a carboplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario después de cirugía con FIGO estadio I o IIA (solamente grado 3 o histología de células claras), o FIGO estadio IIB-IV (todos los grados y todos los tipos histológicos), y en quienes no estaba prevista otra cirugía antes de la progresión.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1528 pacientes, en los siguientes dos brazos:

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

Brazo CPB7.5+: 6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m²) más Bevacizumab (7.5 mg/kg c/3s) por hasta 18 ciclos.

El objetivo primario fue la SLP valorada por el investigador.

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

Tabla 16. Resultados de eficacia del estudio BO17707 (ICON7)

Supervivencia libre de progresión		
	CP (n=764)	CPB7.5+ (n=764)
Mediana SLP (meses)	16.0	18.3
HR (IC 95%)	0.79 [0.68-0.91] (valor p = 0.0010)	
Tasa de respuesta objetiva ¹		
	CP (n=277)	CPB7.5+ (n=272)
Tasa de respuesta	41.9%	61.8%
	(valor p < 0.0001)	
Supervivencia global ²		
	CP (n=764)	CPB7.5+ (n=764)
Mediana (meses)	58.0	57.4
HR (IC 95%)	0.99 [0.85-1.15]	

¹ En pacientes con enfermedad medible al inicio.

² Análisis final de supervivencia global cuando 46.7% de los pacientes murieron.

El estudio alcanzó su objetivo primario de mejorar la SLP. En comparación con los pacientes tratados con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) sola, los pacientes que recibieron Bevacizumab a dosis de

7.5 mg/kg c/3s en combinación con quimioterapia y continuaron recibiendo Bevacizumab por hasta 18 ciclos tuvieron una mejoría estadísticamente significativa en la mejora de la SLP.

Cáncer de ovario recurrente:

GOG-0213: El estudio GOG-0213 fue un estudio controlado, aleatorizado fase III para estudiar la seguridad y eficacia de Bevacizumab en el tratamiento de pacientes con sensibilidad al platino, con cáncer recurrente epitelial de ovario y de trompas de Falopio que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia o cáncer peritoneal primario. No hubo criterios de exclusión para la terapia previa con anti-angiogénicos. El estudio evaluó el efecto de añadir la administración de Bevacizumab al carboplatino+paclitaxel y continuar con Bevacizumab como agente único comparado con sólo carboplatino+paclitaxel.

Un total de 673 pacientes fueron aleatorizados en igual proporción a los siguientes dos grupos de tratamiento:

Grupo CP: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² IV durante 3 horas) cada 3 semanas durante 6 y hasta por 8 ciclos.

Grupo CPB: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² IV durante 3 horas) y Bevacizumab concurrente (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 semanas y hasta por 8 ciclos seguido solo por Bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración primario de la eficacia fue la supervivencia global (OS). El criterio de valoración secundario de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS). Las tasas de respuesta objetiva (ORR) también se examinaron. Los resultados se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados de eficacia del estudio GOG0213

Variable primaria de valoración		
Supervivencia global (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana OS (meses)	37.3	42.6
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.823 (IC: 0.680, 0.996)	
Valor p	0.0447	
Criterios de valoración secundario		
Supervivencia libre de progresión (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana PFS (meses)	10.2	13.8
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.613 (IC: 0.521, 0.721)	
Valor p	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva	CP* (n=286)	CPB** (n=274)
Núm. (%) de pacientes con respuesta objetiva (CR, PR)	159 (55.6 %)	213 (77.7 %)
Valor p	< 0.0001	

* Población con intención de tratar con enfermedad medible en la valoración inicial.

El tratamiento con Bevacizumab a 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta por 8 ciclos seguido con Bevacizumab como agente único resultó en una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa en la OS comparado con el tratamiento sólo con carboplatino y paclitaxel.

Cáncer cervicouterino:

GOG-0240: La eficacia y seguridad de Bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) como tratamiento para pacientes con carcinoma del cuello uterino persistente, recurrente o metastásico se evaluó en el estudio GOG-0240, un ensayo aleatorizado, de cuatro brazos, multicéntrico de fase III.

Se aleatorizó a un total de 452 pacientes para recibir uno de los siguientes:

- Paclitaxel 135 mg/m² IV en 24 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 2, cada 3 semanas (c/3 sem); o paclitaxel 175 mg/m² IV en 3 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 2 (c/3 sem); o paclitaxel 175 mg/m² IV en 3 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 1 (c/3 sem).

- Paclitaxel 135 mg/m² IV en 24 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 2 más Bevacizumab 15 mg/kg IV en el Día 2 (c/3 sem); o paclitaxel 175 mg/m² IV en 3 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 2 más Bevacizumab 15 mg/kg IV en el Día 2 (c/3 sem); o paclitaxel 175 mg/m² IV en 3 horas en el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² IV en el Día 1 y Bevacizumab 15 mg/kg IV en el Día 1 (c/3 sem).

- Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas en el Día 1 y topotecán 0.75 mg/m² en 30 minutos en los días 1-3 (c/3 sem).

- Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas en el Día 1 y topotecán 0.75 mg/m² en 30 minutos en los días 1-3 más Bevacizumab 15 mg/kg IV en el Día 1 (c/3 sem).

Las pacientes aptas para participar padecían carcinoma de células escamosas persistente, recurrente o metastásico, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma del cuello uterino que no fuera susceptible de tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia.

El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19. Eficacia global por tratamiento con Bevacizumab (población ITT) del estudio GOG-0240

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + BV (n=227)
Objetivo primario		
Supervivencia global		
Mediana (meses) ¹	12.9	16.8
HR [IC 95%]	0.74 [0.58; 0.94] (valor de p ⁵ = 0.0132)	

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + BV (n=227)
Objetivos secundarios		
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de SLP (meses) ¹	6.0	8.3
HR [IC 95%]	0.66 [0.54; 0.81] (valor de p ⁵ = < 0.0001)	
Mejor respuesta global		
Tasa de respuesta ²	76 (33.8%)	103 (45.4%)
IC 95% de tasas de respuesta ³	[27.6; 40.4]	[38.8; 52.1]
Diferencia en las tasas de respuesta	11.60	
IC 95% de diferencia en las tasas de respuesta ⁴	[2.4; 20.8]	
Valor de p (prueba de chi cuadrada)	0.0117	

1 Estimaciones de Kaplan-Meier.

2 Pacientes con la mejor respuesta global o con CR o PR confirmadas.

3 IC 95% de una muestra binomial por el método de Pearson-Clopper.

4 IC 95% aproximado para la diferencia de dos tasas por el método de Hauck-Anderson.

5 Prueba del orden logarítmico (estratificada).

Análisis de Subgrupos: En la evolución del tratamiento del CaCu, Moore y colaboradores, diseñaron un estudio que consistió en un análisis retrospectivo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino que recibieron un régimen de combinación con cisplatino en los estudios GOG 110, 169 y 179. Se desarrolló un índice pronóstico sencillo, combinando el número de los factores de riesgo con la población que se clasificó en tres grupos: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Estos grupos se basan en 5 factores de riesgo: raza Afro-Americana, Estado Funcional > 0, enfermedad pélvica, uso previo de quimioterapia de manera concurrente con radioterapia y tiempo a la recurrencia < 1 año.

Acorde con el número de factores de riesgo, las pacientes se clasificaron en: "Bajo Riesgo" (0-1), "Riesgo Medio" (2-3) y "Alto Riesgo" (4-5). Estos grupos se correlacionaron con la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasas de respuesta, como lo muestra la tabla 20.

Tabla 20. Correlación entre los grupos de riesgo y la TRG, SLP y SG. Pacientes tratados en los estudios GOG110, GOG169, GOG179

Grupo	Tasa de respuesta (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Bajo Riesgo	47.3	6.34	11.1
Riesgo Medio	31.4	4.60	9.17
Alto Riesgo	9.8	2.79	5.49

Análisis de Subgrupos del estudio GOG240: El estudio GOG240 evaluó nuevamente estos factores de riesgo en relación con el tratamiento basado en quimioterapia (Q) vs quimioterapia más Bevacizumab (Q+B) para pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico. En este análisis,

los resultados arrojados fueron los siguientes: En el grupo de bajo riesgo, la TR fue de 52% (Q) vs 63% (Q+B); Para las pacientes de riesgo medio, fue de 36% (Q) vs 51% (Q+B). En el grupo de alto riesgo, la TR fue de 13% (Q) vs 23% (Q+B). La SG media para aquellas pacientes de alto riesgo fue de 6.3 meses (Q) vs 12.1 meses (Q+B). Los *Hazard Ratios* estimados para muerte fueron de 0.96 (bajo), 0.67 (medio) y 0.54 (alto). Tabla 19. El modelo de interacción no fue significativo entre el tratamiento con Bevacizumab y el puntaje de riesgo-con relación a la tasa de respuesta, SG y SLP. Con esta información, los autores concluyen que aún falta evidencia para la utilidad de estos criterios como guía para el tratamiento personalizado y que existe un beneficio clínico al recibir Bevacizumab en todos los grupos de riesgo, sin embargo, el grupo de alto riesgo es el que parece obtener el mayor beneficio.

Grupo (n)	Tasa de respuesta (%)	SLP (meses)	SG (meses)
	Qt+bev vs QT HR (IC 95%), p	Qt+bev vs QT HR (IC 95%), p	Qt+bev vs QT HR (IC 95%), p
Bajo Riesgo (84)	63 vs 52	10.9 vs 8.0 0.755 (0.449-1.271), 0.2903	22.9 vs 21.8 1.119 (0.558-2.244), 0.7511
Riesgo Medio (303)	51 vs 36	7.9 vs 5.8 0.629 (0.483-0.818), 0.0006	17.9 vs 12.1 0.695 (0.511-0.943), 0.0196
Alto Riesgo (65)	23 vs 13	6.0 vs 3.0 0.506 (0.277-0.926), 0.0272	12.1 vs 6.3 0.377 (0.201-0.708), 0.0024

PROTOCOLO BEVZ92-A-01-13: Estudio comparativo con EFFIVIA[®] (BEVZ92) VS medicamento de referencia

Cáncer de Colon metastásico (mCRC)

En un estudio de farmacocinética y eficacia clínica en cáncer colorrectal metastásico (mCRC), EFFIVIA[®] con el esquema FOLFOX o FOLFIRI en primera línea de tratamiento comparado con el fármaco de referencia se encontró:

Pacientes incluidos en BEVZ92: 55 Pacientes incluidos. En medicamento de referencia: 61.

Ambos tuvieron el perfil de tiempo de concentración sérica similar, que se mantuvo estable hasta el ciclo 8 de tratamiento. En los parámetros de eficacia se usaron los resultados de 142 pacientes aleatorizados, 71 en grupo de BEVZ92 y 71 en medicamento de referencia, sin diferencias significativas en características iniciales. La eficacia y el beneficio clínico fue similar para ambos grupos (87% vs 92%; IC 83% a 97%). En los resultados de inmunogenicidad, globalmente fue de 1.4% en los ensayos confirmatorios, menos del 1% en el grupo BEVZ92 y 2% en el grupo de medicamento de referencia. En seguridad, los pacientes de ambos grupos recibieron de 6 a 15 ciclos de tratamiento en el esquema FOLFOX o FOLFIRI. Menos del 10% de los pacientes en BEVZ92 recibieron más de 15 ciclos y 24% de medicamento referencia recibieron más de 15 ciclos.

Excepto 3 pacientes en cada grupo, todos los pacientes reportaron eventos adversos. Un total de 605 en el grupo de BEVZ y 653 en medicamento de referencia. Los sistemas más afectados en ambos grupos fueron: gastrointestinal, sitio de infusión, sistema nervioso, sangre y linfático, metabolismo y nutrición, infecciones e infestaciones, todos con por lo menos 50 pacientes afectados. Con al menos 20 pacientes con reporte fueron: dolor abdominal, anemia, astenia, constipación, disminución del apetito, pérdida de peso, diarrea, fatiga, hipertrigliceridemia, leucopenia, náusea, neutropenia y vómito. En sistema nervioso, sobresale la presencia de neuropatía periférica. Como la evaluación se hace con el esquema de tratamiento completo (FOLFOX o FOLFIRI) la relación atribuible a BEVZ92 o al medicamento de referencia, se calificó en 113 pacientes como eventos no relacionados y 131 tuvieron al menos un evento adverso considerado como relacionado.

Excepto 6 pacientes presentaron eventos adversos grado 1 o 2. Eventos grados 3 y 4 se reportaron en 79 pacientes (40 en BEVZ92 y 19 en medicamento de referencia). Eventos relacionados con hemorragia fueron 36 (17 en BEVZ92 y 19 en medicamento de referencia). El número de eventos adversos de acuerdo a la quimioterapia fue de 365 para FOLFOX y 240 para FOLFIRI en el brazo BEVZ92 y de 362 para FOLFOX y 271 para FOLFIRI en el grupo del medicamento de referencia.

Con respecto a eventos adversos serios (77 reportes) se observaron 28 en BEVZ92 y 49 en medicamento de referencia. De estos un total de 49 fueron considerados relacionados al tratamiento del estudio (13 de 28 en BEVZ92 y 36/49 en grupo de medicamento de referencia).

Mortalidad: se reportaron 18 muertes de las cuales 11 (15%) fueron en el grupo BEVZ92 y 7 (10%) en el grupo de medicamento de referencia. Siete de los 18 se calificaron como progresión de la enfermedad (3 en BEVZ92 y 4 en medicamento de referencia) y solo uno debido a toxicidad (medicamento de referencia). El más común evento adverso serio fue la obstrucción intestinal (2 en BEVZ92) y 2 casos de insuficiencia cardíaca (uno en cada brazo). La mayoría de los eventos fatales fueron no relacionados al tratamiento del estudio. No hubo otros eventos adversos significativos.

VI. CONTRAINDICACIONES

Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto.
- Productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- No se use en embarazo y lactancia ni en menores de 18 años.
- No se use en pacientes con factores de riesgo para sangrado o perforación intestinal.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deberá registrarse (o declararse) con claridad en el expediente del paciente.

Perforación gastrointestinal y fístulas: Los pacientes pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar perforación gastrointestinal y de vesícula biliar, cuando son tratados con Bevacizumab. Bevacizumab deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen perforación

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

gastrointestinal. Las pacientes tratadas para el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab podrían tener mayor riesgo de fístula entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístula GI-vaginal).

Fístula no GI: Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado para desarrollar fístulas cuando son tratados con Bevacizumab.

Se debe discontinuar permanentemente Bevacizumab en los pacientes con fístula traqueoesofágica o cualquier fístula de grado 4. Existe información limitada disponible sobre el uso continuo de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas. En los casos de fístulas internas que surgen en sitios diferentes al tracto GI, se deberá considerar la discontinuación de Bevacizumab.

Hemorragia:

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de presentar hemorragias, especialmente las asociadas a tumores. Bevacizumab deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que experimenten sangrado de grado 3 ó 4, durante la terapia con Bevacizumab. Los pacientes con metástasis al SNC no tratadas fueron excluidos rutinariamente de los estudios clínicos con Bevacizumab con base en procedimientos imagenológicos o en los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en estos pacientes no ha sido evaluado prospectivamente. Se deberá monitorear a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de hemorragia del SNC; el tratamiento con Bevacizumab deberá ser discontinuado si se presenta hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en los pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolismo previo al inicio del tratamiento con Bevacizumab, debido a que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia con Bevacizumab en esos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia con Bevacizumab, no mostraron un incremento en la tasa de sangrado grado 3 o más cuando fueron tratados concomitantemente con dosis completas de warfarina y Bevacizumab.

Infecciones oculares graves después de la preparación para uso no aprobado intravítreo: Se han reportado casos individuales y en grupo de eventos adversos oculares graves (que incluyen endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) después del uso no autorizado intravítreo de Bevacizumab, preparado a partir del frasco ampolla aprobado para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos eventos adversos han dado lugar a diversos grados de pérdida visual, incluyendo ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/Hemoptisis: Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden estar bajo riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> ½ cucharadita de sangre rutilante) no deberán tratarse con Bevacizumab

Hipertensión: Se observó un incremento en la incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión probablemente sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente se debe controlar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab. No existe información sobre el efecto de Bevacizumab en los

pacientes con hipertensión no controlada al momento de iniciar con la terapia de Bevacizumab. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial durante la terapia con Bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión fue controlada adecuadamente usando tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado.

Bevacizumab se debe suspender de forma permanente si la hipertensión médicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Ha habido raros reportes de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas que sean consistentes con el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración visual, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imagen cerebral preferentemente de imagen de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluyendo el control de la hipertensión, junto con la suspensión de Bevacizumab. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Bevacizumab en los pacientes que experimentaron previamente SEPR.

Tromboembolismo arterial: En estudios clínicos, la incidencia de eventos de tromboembolismo arterial incluyendo los eventos vasculares cerebrales, las crisis isquémicas transitorias y los infartos de miocardio (IM), fue más elevada en pacientes que estaban recibiendo Bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos quienes recibieron la quimioterapia sola.

El uso de Bevacizumab deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen eventos tromboembólicos arteriales.

Pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o una edad mayor de 65 años, se asociaron con un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, durante la terapia con Bevacizumab. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab.

Tromboembolismo venoso: Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Las pacientes tratadas para el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab podrían tener mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos.

Bevacizumab se debe suspender en los pacientes con eventos tromboembólicos venosos, incluyendo el embolismo pulmonar (grado 4) que ponga en riesgo la vida o pacientes con eventos tromboembólicos, ≤ 3 grado, necesitan ser vigilados de manera estrecha.

Insuficiencia cardíaca congestiva: En los ensayos clínicos se reportaron eventos consistentes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta la ICC sintomática, que requirieron tratamiento u hospitalización.

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

Se debe tener precaución al tratar con Bevacizumab a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, tales como enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardiaca congestiva. La mayoría de los pacientes que experimentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared izquierda del tórax u otros factores de riesgo que estaban presentes para ICC.

En los pacientes en el estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó incremento en la incidencia de ICC en el grupo de antraciclinas + Bevacizumab comparado con los de tratamiento sólo con antraciclinas. En los estudios AVF3694g y AVF3693g, los eventos de ICC grado 3 o mayores, fueron más frecuentes en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron solamente quimioterapia. Esto es consistente con los resultados de los pacientes en otros estudios de cáncer de mama metastásico que no habían recibido tratamiento simultáneo con antraciclinas.

Neutropenia: Se han observado tasas elevadas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con neutropenia severa (incluyendo algunas víctimas mortales) en los pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas: Bevacizumab puede afectar en forma adversa el proceso de cicatrización de las heridas. Se han reportado complicaciones graves en la cicatrización de heridas con desenlace fatal. La terapia con Bevacizumab no deberá iniciarse durante por lo menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones en la cicatrización de las heridas durante el tratamiento con Bevacizumab, el medicamento deberá suspenderse hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia con Bevacizumab deberá suspenderse en caso de una cirugía electiva.

Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Bevacizumab; usualmente secundario a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. **La terapia con Bevacizumab deberá ser descontinuada en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y se deberá iniciar el tratamiento apropiado de manera oportuna.**

Proteinuria: En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia sola. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1.4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de síndrome nefrótico, se debe suspender Bevacizumab de forma permanente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la infusión/hipersensibilidad. Se recomienda la observación estrecha de los pacientes durante y después de la administración de Bevacizumab, como se espera de cualquier infusión terapéutica de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si se presenta alguna reacción, la infusión debe detenerse y administrarse las terapias médicas apropiadas. No se recomienda premedicación sistémica.

Falla ovárica/Fertilidad: Bevacizumab puede afectar la fertilidad en las mujeres. Es por esto que se deben discutir las estrategias para preservar la fertilidad en las mujeres con edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria: No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Sin embargo, no existe evidencia de que el tratamiento con Bevacizumab incremente los eventos adversos que podrían llevar a una alteración en la capacidad para conducir u operar maquinaria o una alteración en la capacidad mental.

Uso pediátrico: Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en esta población. La adición de Bevacizumab al estándar de cuidado no demostró beneficio clínico en pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos de fase II: uno en glioma pediátrico de alto grado y uno en rhabdomyosarcoma metastásico pediátrico o sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma.

En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis en sitios diferentes al de la mandíbula en pacientes menores de 18 años expuestos a Bevacizumab.

Uso geriátrico: Referirse a la sección Tromboembolismo Arterial.

Deterioro renal: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en pacientes con deterioro renal.

Deterioro hepático: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en pacientes con deterioro hepático.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: La angiogénesis ha demostrado ser de importancia crítica para el desarrollo fetal. La inhibición de la angiogénesis tras la administración de Bevacizumab podría traducirse en un resultado adverso del embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se sabe que las IgG cruzan la barrera placentaria y Bevacizumab puede inhibir la angiogénesis en el feto. En el entorno de la post-comercialización, se han observado casos de anomalías del feto en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o combinado con quimioterapias embriotóxicas conocidas.

Por lo tanto, Bevacizumab no deberá ser utilizado durante el embarazo. En las mujeres con potencial de concebir, se deben usar medidas anticonceptivas apropiadas durante la terapia con Bevacizumab. Con base en consideraciones de farmacocinética, se deben usar medidas anticonceptivas por lo menos durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Fertilidad: Las dosis repetidas en animales han demostrado que Bevacizumab, podría tener efectos adversos sobre la fertilidad femenina. Un subanálisis con 295 mujeres premenopáusicas demostró una mayor incidencia de casos nuevos de falla ovárica en el grupo de Bevacizumab en comparación con el grupo de control. En la mayoría de las pacientes, se recuperó la función ovárica después de la Interrupción del tratamiento. Se desconocen los efectos a largo plazo de Bevacizumab en la fertilidad.

Lactancia: Se desconoce si Bevacizumab es excretado en la leche humana. Debido a que la IgG es excretada en la leche y Bevacizumab podría dañar el crecimiento y desarrollo del infante, a las madres se les debe aconsejar que no amamenten a sus bebés durante la terapia con Bevacizumab y no reiniciar la alimentación al pecho durante por lo menos 6 meses después de la administración de la última dosis de Bevacizumab.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia obtenida de los estudios clínicos: Se han conducido ensayos clínicos aproximadamente en 5,500 pacientes con varias neoplasias malignas, predominantemente tratadas con Bevacizumab, principalmente en combinación con quimioterapia. El perfil de seguridad de la población del ensayo clínico se presenta en esta sección. Para la experiencia post-comercialización consultar sección de Post-comercialización para detalles de los principales estudios clínicos, incluyendo diseños del estudio y principales resultados de eficacia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia incluyendo hemorragia/hemoptisis pulmonar, la cual es más común en pacientes con CPCNP .
- Tromboembolismo Arterial.

El análisis de los resultados de seguridad clínica sugiere que la aparición de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Bevacizumab, probablemente es dependiente de la dosis.

Las reacciones farmacológicas medicamentosas más frecuentemente observadas a través de los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. La Tabla 21, enlista las reacciones farmacológicas medicamentosas asociadas con el uso de Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones habían ocurrido ya sea al menos con un 2% de diferencia en comparación con el brazo control (reacciones grado 3-5 de los NCI-CTC) o con al menos un 10% de diferencia en comparación al brazo control (reacciones grado 1-5 del NCI-CTC), en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Estas reacciones medicamentosas caen dentro de las siguientes categorías (muy común ($\geq 10\%$) y común ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)). La reacción medicamentosa se añade a la categoría correspondiente en la tabla siguiente, de acuerdo con la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada frecuencia se presenta la agrupación de las reacciones medicamentosas a fin de disminuir su seriedad. Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, el uso de Bevacizumab puede empeorar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino y trastornos ungueales o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 21. Reacciones medicamentosas muy comunes y comunes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Grado 3-5 NCI-CTC ($\geq 2\%$ diferencia entre los brazos del estudio en al menos un ensayo)		Reacciones de todos los grados ($\geq 10\%$ diferencia entre los brazos de estudio en al menos un ensayo clínico)
	Muy común	Común	Muy común
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremias
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastornos oculares lagrimeo aumentado
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Embolismo pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náusea Vómito Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístulas rectovaginales**	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Grado 3-5 NCI-CTC (\geq 2% diferencia entre los brazos del estudio en al menos un ensayo)		Reacciones de todos los grados (\geq 10% diferencia entre los brazos de estudio en al menos un ensayo clínico)
	Muy común	Común	Muy común
		Trastorno gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	
Alteraciones endocrinas			Insuficiencia ovárica
Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgia Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos urinarios y renales		Proteinuria Infección de tracto urinario	Proteinuria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Mucositis	Pirexia Astenia Dolor Mucositis
Sistema reproductivo y mamas		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Peso disminuido

* Basado en un subanálisis del AVF3077s (NSABP C08) con 295 pacientes.

** Las fistulas recto-vaginales son las fistulas más comunes en la categoría GI-fístula vaginal.

Información sobre las reacciones medicamentosas seleccionadas y serias: Las siguientes reacciones adversas reportadas usando los NCI-CTC (los criterios comunes de toxicidad) para la evaluación de la toxicidad fueron observados en los pacientes tratados con Bevacizumab.

Perforación gastrointestinal y fístulas: Bevacizumab ha sido asociado con casos graves de perforación gastrointestinal. Se han reportado perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia de al menos 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas, hasta del 2% en pacientes con cáncer renal metastásico, glioblastoma recién diagnosticado o pacientes con cáncer de ovario y hasta 2.7% (incluyendo fistula gastrointestinal [GI] y absceso) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Casos de perforaciones gastrointestinales se han observado en pacientes con glioblastoma en recaída.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en 3.2% de los pacientes, todas las pacientes tenían antecedentes de radiación pélvica anterior.

La presentación de esos eventos varió en el tipo y severidad, oscilando desde aire libre observado en la radiografía abdominal, lo cual se resolvió sin tratamiento, hasta la perforación intestinal con abscesos abdominales y un resultado fatal. En algunos casos existió inflamación intraabdominal subyacente debido ya fuese a una úlcera gástrica, a necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia. No se ha establecido una asociación causal del proceso inflamatorio intraabdominal y la perforación gastrointestinal con Bevacizumab.

Se reportó desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, que representa entre el 0.2%-1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab

En los estudios clínicos con Bevacizumab, se ha reportado fistulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, pero también se reportaron de manera menos frecuente en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fistulas GI-vaginales fue de 8.3% en las pacientes tratadas con Bevacizumab y de 0.9% en los pacientes de control, todos las pacientes tenían antecedentes de radiación pélvica anterior. Las pacientes que desarrollan fistulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

Fístulas no GI: El uso de Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fistulas incluyendo eventos que resultaron mortales.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), 1.8% de las pacientes tratadas con Bevacizumab y 1.4% de las pacientes de control reportaron haber tenido un fístula vaginal no gastrointestinal, vesical o del tracto genital femenino.

Se observaron reportes no comunes ($\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ entre varias indicaciones de fistulas que involucran áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (p. ej., fistulas broncopleurales, biliar). También se han reportado fistulas en la experiencia post-comercialización.

Los eventos se reportaron en varios puntos de tiempo durante el tratamiento con un rango de una semana a más de un año desde el inicio del tratamiento con Bevacizumab, con la mayoría de los eventos ocurriendo en los primeros 6 meses de la terapia.

Hemorragia: En los ensayos clínicos a través de todas las indicaciones de la incidencia global de los eventos de sangrado grado 3-5 NCI-CTC varió entre el 0.4% y 6.9% en los pacientes tratados con Bevacizumab, en comparación con el 0 al 4.5% de los pacientes en el grupo control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos que se han observado en los estudios clínicos de Bevacizumab fueron predominantemente hemorragia asociada al tumor (vea a continuación) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor: Se observó la hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva, principalmente en estudios en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP). Los posibles factores de riesgo incluyeron histología de células escamosas, el tratamiento con medicamentos anti-inflamatorios/anti-reumáticos, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con Bevacizumab, historia médica previa de aterosclerosis, tumores de localización central y tumores cavitados antes de iniciar la terapia o durante la terapia. Las únicas variables que mostraron correlaciones estadísticamente significativas con el sangrado fueron la terapia con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPCNP con histología conocida de células escamosas o de celularidad mixta fueron excluidos de los estudios subsecuentes, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPCNP excluyendo histología predominantemente escamosa, se observaron eventos de todos los grados con una frecuencia de hasta 9.3% cuando se trataron con Bevacizumab más quimioterapia comparado con hasta un 5% en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los eventos de hemorragia/hemoptisis pulmonar grado 3-5 fueron observados en hasta el 2.3% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con < 1% con la quimioterapia sola. La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir súbitamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron resultados fatales.

En pacientes con cáncer colorrectal se han reportado hemorragias gastrointestinales, incluyendo sangrado rectal y melena, que han sido evaluados como sangrados asociados al tumor.

La hemorragia asociada al tumor también fue rara vez observada en otros tipos de tumor y localizaciones, incluyendo casos de sangrado en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis al SNC.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis en SNC no tratadas que han recibido Bevacizumab no ha sido evaluada prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos emanados de 13 estudios aleatorizados ya completados que incluyeron a pacientes con diferentes tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3.3%) con metástasis al cerebro experimentaron hemorragia del SNC (en todos los casos grado 4) al ser tratados con Bevacizumab en comparación con 1 caso (grado 5) en 96 pacientes (1%) que no fueron expuestos a Bevacizumab. En dos estudios subsecuentes en pacientes con metástasis cerebrales tratados con Bevacizumab (los cuales incluyeron alrededor de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC grado 2.

A través de todos los estudios clínicos realizados con Bevacizumab, la hemorragia mucocutánea se ha registrado en hasta el 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Éstas consistieron más comúnmente en epistaxis grado 1, de acuerdo a los Criterios de Toxicidad del NCI-CTC, que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin intervención médica y no requirieron de ningún cambio en el esquema de tratamiento con Bevacizumab. Los resultados de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p. ej., epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

También hubo eventos menos frecuentes de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como sangrado gingival y sangrado vaginal.

Hipertensión: En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia de la hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42.1%, dentro del brazo que contenía Bevacizumab en comparación con hasta el 14% en el brazo control. En los ensayos clínicos a través de todas las indicaciones la incidencia general de hipertensión grado 3 y 4 NCI-CTC en pacientes que recibieron Bevacizumab varió entre el 0.4% y el 17.9%. La hipertensión grado 4 (crisis hipertensiva) ocurrió hasta en el 1.0% de los pacientes tratados con Bevacizumab en comparación hasta con el 0.2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, la hipertensión de cualquier grado se observó en el 77.3% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para el CPCNP no escamoso con mutaciones activantes del EGFR, en comparación con el 14.3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. Hipertensión grado 3 fue 60.0% en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con 11.7% en los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo eventos de hipertensión grado 4 o 5.

La hipertensión en general fue controlada adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Esto raramente resulta en la suspensión del tratamiento con Bevacizumab o en la hospitalización.

Se han reportado muy raros casos de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron fatales. El riesgo de hipertensión asociada a Bevacizumab no se correlacionó con las características iniciales de los pacientes, con la enfermedad subyacente ni con la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Se reportaron dos casos confirmados de SEPR (0.8%) en un estudio clínico. Por lo general los síntomas desaparecieron o mejoraron con el paso de los días; sin embargo, algunos pacientes experimentaron secuelas neurológicas.

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes tratados con Bevacizumab a través de las indicaciones que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, ataques isquémicos transitorios, y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global varió hasta en un 5.9% en los brazos que contenían Bevacizumab en comparación hasta con el 1.7% en los brazos control de quimioterapia. Se reportó desenlace fatal en el 0.8% de los pacientes que recibieron Bevacizumab combinado con quimioterapia en comparación con 0.5% de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) hasta en el 2.7% de los pacientes tratados con Bevacizumab contra el 0.5% de los pacientes en el grupo control: se reportó infarto del miocardio en hasta el 1.4% de los pacientes tratados con Bevacizumab contra hasta el 0.7% de los pacientes en grupos de control.

En un estudio clínico, AVF2192g, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y que no fueron candidatos para el tratamiento con irinotecán, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Bevacizumab en comparación con el 5.8% (6/104) en el grupo control de quimioterapia. En un estudio clínico no controlado, AVF3708g, en los pacientes con

glioblastoma recurrente se observaron eventos tromboembólicos arteriales en hasta el 6.3% (5/79) de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con irinotecán en comparación con hasta el 4.8% (4/84) de los pacientes que recibieron Bevacizumab solo.

Tromboembolismo venoso: En los ensayos clínicos a través de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos varió entre el 2.8% y el 17.3% en los brazos que contenían Bevacizumab en comparación con el 3.2% y el 15.6% en los brazos control de quimioterapia. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Los eventos tromboembólicos venosos grado 3-5 han sido reportados hasta un 7.8% de los pacientes tratados con quimioterapia más Bevacizumab comparado con un 4.9% en pacientes con quimioterapia sola. Los pacientes que han experimentado algún evento tromboembólico venoso pueden estar en riesgo mayor de recurrencia si reciben Bevacizumab en combinación con quimioterapia *versus* quimioterapia sola.

De un ensayo clínico con pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron eventos tromboembólicos venosos grado 3-5 en hasta el 10.6% de las pacientes tratadas con quimioterapia y Bevacizumab, en comparación con hasta el 5.4% de las pacientes tratadas con quimioterapia sola.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva: En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro estudios fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, la incidencia de ICC en los pacientes tratados con Bevacizumab se reportó en hasta 3.5% comparado con hasta 0.9% en los brazos control. Para los pacientes en el estudio AVF3694g que recibieron concomitantemente tetraciclinas y Bevacizumab, las incidencias de ICC grado 3 o mayor para los brazos de Bevacizumab y control respectivamente fueron similares a aquellos en los otros estudios en cáncer de mama metastásico: 2.9% en el brazo con antraciclina + Bevacizumab y 0% en el brazo con antraciclina + placebo. En adición, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre el brazo de antraciclina + Bevacizumab (6.2%) y el brazo de antraciclina + placebo (6.0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico mostraron mejoría de los síntomas y/o función ventricular izquierda posterior a un tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de los ensayos de Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de NYHA II-IV, por lo tanto, no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclina y/o previa radiación a la pared torácica, pueden ser factores de riesgo posibles para el desarrollo de la ICC. Se ha observado un incremento de ICC en un estudio clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, cuando recibían Bevacizumab con un acumulado de dosis de doxorubicina mayores a 300 mg/m². Este estudio fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab y R-CHOP sin Bevacizumab. Mientras que en ambos brazos, la incidencia de ICC fue más alta que en la terapia previa con doxorubicina, la tasa fue mayor en el brazo de R-CHOP más Bevacizumab.

Cicatrización de Heridas: Debido a que Bevacizumab puede impactar en forma adversa la cicatrización de las heridas, los pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor dentro de los últimos 28 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, fueron excluidos de participar en estudios Fase III.

A través de los ensayos clínicos de Bevacizumab en CCRm se observó que no hubo aumento en el riesgo de sangrado postoperatorio o complicaciones en la cicatrización en los pacientes que fueron sometidos a cirugía mayor entre los 28-60 días previos al inicio de la terapia con Bevacizumab. Se ha observado un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o complicaciones en la cicatrización que ocurrió dentro de los 60 días posteriores a la cirugía mayor mientras recibían el tratamiento del estudio. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han reportado casos de complicaciones serias en la cicatrización de heridas durante el uso de Bevacizumab, algunas de las cuales han tenido un desenlace fatal (ver la sección Precauciones general).

En estudios clínicos de cáncer de mama localmente recurrente y metastásico se observaron complicaciones de cicatrización de las heridas grado 3-5 en hasta 1.1% de pacientes que recibieron Bevacizumab, en comparación con 0.9% en pacientes de brazo control.

Proteinuria: En estudios clínicos, se reportó proteinuria como un evento adverso dentro del rango del 0.7% al 54.7% de los pacientes que estaban recibiendo Bevacizumab. La proteinuria, osciló en severidad de clínicamente asintomática, transitoria y trazas de proteinuria, hasta síndrome nefrótico. La proteinuria grado 3 se reportó en hasta 8.1% de los pacientes tratados. Sin embargo, en pacientes tratados para cáncer metastásico/avanzado de células renales se reportó en hasta 7%. El grado 4 (síndrome nefrótico) fue observado en hasta un 1.4% de los pacientes tratados. Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener aumento en el riesgo de desarrollar proteinuria cuando son tratados con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Bevacizumab. Se recomienda el análisis para proteinuria antes del inicio de la terapia con Bevacizumab. En la mayoría de los estudios clínicos los niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 hr condujeron a la suspensión de Bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 hr.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: En algunos estudios clínicos se reportaron reacciones anafilactoides y anafilácticas más frecuentemente en pacientes que recibían Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos estudios clínicos de Bevacizumab es común (hasta un 5% en los pacientes tratados con Bevacizumab).

Falla ovárica/Fertilidad: La incidencia de nuevos casos de falla ovárica, se definió como amenorrea de tres meses o más de duración, nivel FSH ≥ 30 mUI/mL y prueba de embarazo negativa de suero β -HGC. Se reportaron nuevos casos de falla ovárica con más frecuencia en las pacientes que recibieron Bevacizumab. Después de discontinuar el tratamiento de Bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las mujeres. Los efectos de Bevacizumab, a largo plazo en la fertilidad se desconocen.

Pacientes de edad avanzada: En los estudios clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estuvo asociada

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

con un riesgo más elevado de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infarto de miocardio, leucopenia grado 3-4 y trombocitopenia, neutropenia, diarrea, náusea, dolor de cabeza y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años de edad al ser tratados con Bevacizumab.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107) no se observaron aumentos en la incidencia de otros eventos, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de las heridas, insuficiencia cardiaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) que recibieron Bevacizumab, en comparación con aquellos de ≤ 65 años de edad tratados con Bevacizumab.

Post-Comercialización:

Tabla 22. Reacciones Adversas reportadas en estudios post-comercialización

Clase/Sistema/Órgano (CSO)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías del feto en las mujeres tratadas con Bevacizumab solo o combinado con quimioterapias embriotóxicas conocidas.
Trastornos en el sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara)** Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (raro)***
Trastornos Vasculares	Microangiopatía Trombótica Renal, manifestada clínicamente en forma de proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información sobre proteinuria, consulte Precauciones generales, y Proteinuria en la sección de Estudios Clínicos.
Otros trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Perforación del <i>septum</i> nasal (frecuencia no conocida). Hipertensión pulmonar (frecuencia no conocida). Disfonía (común).****
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (frecuencia no conocida).
Trastornos hepatobiliares	Perforación de vesícula biliar (de frecuencia no conocida).
Trastornos del sistema inmune	Reacciones a la infusión/hipersensibilidad (no se conoce la frecuencia); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, ruborización/enrojecimiento/exantema, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, temblores y náusea/vómito.
Trastornos oculares (reportados en asociación con el uso intravítreo no aprobado)	Endoftalmitis infecciosa ⁴ (frecuencia no conocida) (algunos casos han evolucionado a ceguera permanente), inflamación intraocular ^{1,5} como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis (frecuencia no conocida) (algunos casos han evolucionado a ceguera permanente), desprendimiento de retina; desgarro pigmentario de la retina del epitelio (frecuencia no conocida), la presión intraocular elevada (frecuencia no conocida), hemorragia intraocular como la hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia no conocida), la hemorragia conjuntival (frecuencia no conocida). Un estudio observacional de las bases de datos ¹ comparó el uso no aprobado intravítreo de Bevacizumab con el tratamiento aprobado en

Clase/Sistema/Órgano (CSO)	Reacciones (frecuencia*)
	<p>pacientes tratados para degeneración macular húmeda relacionada con la edad y reportó un aumento del riesgo de inflamación intraocular para Bevacizumab (HR ajustado: 1.82; IC al 99%:1.20, 2.76), (Incidencia de 0.46 eventos por 100 pacientes al año; comparador de 0.26 eventos en 100 pacientes al año) así como un riesgo incrementado para cirugía de cataratas (HR ajustado: 1.11; IC al 99%: 1.01,1.23) (Incidencia de 6.33 eventos por 100 pacientes al año; comparador de 5.64 eventos en 100 pacientes al año).</p> <p>Se han reportado afectaciones y eventos adversos oculares serios (incluyendo endoftalmitis infecciosa y otras condiciones inflamatorias oculares) en múltiples pacientes, después de llevar a cabo variables y métodos no validados de la preparación, almacenamiento y manejo de Bevacizumab.</p>
Eventos sistémicos (reportados por el uso intravítreo no aprobado)	<p>Un estudio observacional de las bases de datos¹ comparó el uso no aprobado intravítreo de Bevacizumab con el tratamiento aprobado para pacientes tratados con degeneración macular húmeda relacionada con la edad y reportó un aumento del riesgo de infarto hemorrágico para Bevacizumab. (HR ajustado: 1.57; IC al 99%:1.04, 2.37) (Incidencia de 0.41 eventos por 100 pacientes al año; comparador de 0.26 eventos en 100 pacientes al año) así como un riesgo incrementado de mortalidad en general (HR ajustado: 1.11; IC al 99%: 1.01,1.23). (Incidencia de 6.03 eventos por 100 pacientes al año; comparador de 5.51 eventos en 100 pacientes al año). Un segundo estudio observacional encontró resultados similares para todas las causas de mortalidad². Un estudio clínico controlado aleatorizado comparativo de Bevacizumab como tratamiento no aprobado con otro tratamiento aprobado para pacientes con degeneración macular húmeda³ relacionada con la edad, reportó un incremento de riesgo de eventos adversos sistémicos serios para Bevacizumab, la mayoría de ellos resultaron en hospitalización (HR ajustada 1.29; 95% IC: 1.01, 1.66) (Incidencia 24.1% comparador 19.0%).</p>
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	<p>Se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab asociado principalmente con el uso previo o combinado con bifosfonatos.</p> <p>Los casos de osteonecrosis en sitios distintos de la mandíbula se han observado en pacientes pediátricos tratados con Bevacizumab (Dosis en poblaciones especiales)⁶.</p>
Infecciones e infestaciones	<p>Fascitis necrotizante, usualmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (poco común) (también consulte la sección precauciones generales).</p>

* Se ha reportado que la frecuencia proviene de los estudios clínicos.

¹ Gower *et al.* Tasas de eventos adversos después de la inyección intravítrea de Bevacizumab o Lucentis[®] para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad ARVO 2011, Póster 6644, datos en archivo.

² LH Curtis, *et al.* Los riesgos de mortalidad, infarto de miocardio, hemorragia y accidentes cerebrovasculares asociados con las terapias para la degeneración macular relacionada con la edad. *Arco Ophthalmol.* 2010; 128 (10):1273-1279.

³ Grupo de investigación CATT Ranibizumab y Bevacizumab para Degeneración Macular Neovascular Relacionada con la Edad 10.1056/NEJMoa1102673.

⁴ Uno de los casos reportados de infección de la extensión extraocular resultó en meningoencefalitis.

⁵ Incluye un conjunto de inflamaciones serias del ojo que evolucionan a ceguera después de la composición de un producto de quimioterapia contra el cáncer de administración IV.

⁶ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en los ensayos clínicos externos de la empresa fue identificado a través de la vigilancia posterior a la comercialización, por lo que se ha añadido a la sección posterior a la comercialización, ya que ni la tasa de grado ni de informes CTC se disponía de los datos publicados.

** Muy raras (< 1/10.000).

*** Raras ($\geq 1/10.000$ a < 1 / 1.000).

**** Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a < 1/10).

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efecto de los agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab: No se observó interacción clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Bevacizumab con base en los resultados del análisis de la población. En lo que respecta a la depuración de Bevacizumab, no hubo una diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante entre los pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab y en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV), carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos: No se observó interacción clínicamente relevante de Bevacizumab en la farmacocinética de co-administración con interferón alfa-2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o las quimioterapias irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (como se determina mediante la medición del total y libre de platino) y cisplatino. Conclusiones sobre el impacto de Bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina no se pueden obtener.

Combinación de Bevacizumab y malato de sunitinib: En dos estudios clínicos en carcinoma renal metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación Bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios). La AHMA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de los glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles tras la discontinuación de Bevacizumab y malato de sunitinib.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Pueden asociarse con la exposición a Bevacizumab disminución en la cuenta de neutrófilos, disminución en la cuenta de leucocitos y la presencia de proteínas en orina.

A través de los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones de laboratorio, grado 3 y 4, con un aumento ($\geq 2\%$) en la incidencia en los pacientes tratados con Bevacizumab en comparación con

aquéllos en los grupos control: hiperglicemia, disminución de hemoglobina, hipercalcemia, hiponatremia, disminución en el conteo leucocitario, aumento en el índice normalizado de tiempo de protrombina (TP).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscila entre 1.5 a 1.9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de Bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Bevacizumab.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis: No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de Bevacizumab.

Mutagénesis: No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Bevacizumab.

Efecto sobre la fertilidad: No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de Bevacizumab sobre la fertilidad. No se observaron efectos adversos sobre el órgano reproductivo masculino en los estudios de toxicidad con dosis repetidas, en los monos *cynomolgus*.

La inhibición de la función ovárica se caracterizó por disminuciones en el peso del ovario y/o del útero y el número de cuerpos lúteos, una reducción en la proliferación endometrial y una inhibición de la maduración folicular en los monos *cynomolgus* tratados con Bevacizumab, durante 13 ó 26 semanas. Las dosis asociadas con este efecto fueron ≥ 4 veces la dosis terapéutica humana o ≥ 2 veces por arriba de la exposición humana esperada en base al promedio de las concentraciones séricas en los monos hembras. En los conejos, la administración de 50 mg/kg de Bevacizumab resultó en una disminución significativa del peso del ovario y del número de cuerpos lúteos. Los resultados tanto en los monos como en los conejos fueron reversibles al terminar el tratamiento. La inhibición de la angiogénesis después de la administración de Bevacizumab, probablemente resulte en un efecto adverso sobre la fertilidad de la hembra.

Teratogénesis: Bevacizumab ha demostrado que es embriotóxico y teratogénico, cuando se administra a los conejos. Los efectos observados incluyeron disminuciones en el peso materno y fetal, un incremento en el número de resorciones y un incremento en la incidencia de alteraciones microscópicas en el esqueleto de los fetos. Se observó una evolución adversa fetal en todas las dosis evaluadas, de 10 a 100 mg/kg. La información acerca de las malformaciones fetales observadas en el entorno de la post comercialización se proporciona en las secciones Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, post-comercialización.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Intravenosa (por infusión).

Dosis Estándar:

Consideraciones generales: La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico que prescribe.

Nuevo



EFFIVIA[®]
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

EFFIVIA[®] debe ser preparado por un profesional en los cuidados de la salud utilizando una técnica aséptica.

La dosis inicial de EFFIVIA[®] debe ser administrada durante 90 minutos en una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda puede ser administrada durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones siguientes pueden ser administradas durante 30 minutos.

No se recomienda la reducción de dosis de EFFIVIA[®] por eventos adversos. Si se indica por el médico tratante, EFFIVIA[®] debe ser permanentemente discontinuado o suspendido temporalmente.

EFFIVIA[®] no está formulado para uso intravítreo.

Cáncer Colorrectal metastásico (CCRM): La dosis recomendada de EFFIVIA[®] administrada como infusión intravenosa es como sigue:

Tratamiento primera línea:	de	5 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.
Tratamiento segunda línea:	de	5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con EFFIVIA[®] hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes tratados previamente con EFFIVIA[®] pueden seguir recibiendo tratamiento con EFFIVIA[®] después de la primera progresión conservando la misma dosis del tratamiento de primera línea.

Cáncer de Mama localmente recurrente o metastásico (CMm): La dosis recomendada de EFFIVIA[®] es 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con EFFIVIA[®] hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas localmente avanzado, metastásico o recurrente (CPCNP): EFFIVIA[®] se administra en adición a la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguido por EFFIVIA[®] como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de EFFIVIA[®] cuando se usa en adición a la quimioterapia basada en cisplatino es de 7.5 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

La dosis recomendada de EFFIVIA[®] cuando se usa en adición a la quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Primera línea de tratamiento de CPCNP con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en combinación con erlotinib: La dosis recomendada de

EFFIVIA® cuando se utiliza, además de erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal, una vez cada 3 semanas, como una infusión intravenosa.

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

Por favor, consulte la información de prescripción completa de erlotinib para la selección del paciente y la posología.

Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico: La dosis recomendada de EFFIVIA® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento con EFFIVIA® hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario: La dosis recomendada de EFFIVIA® administrada como infusión intravenosa es la siguiente:

Tratamiento de primera línea	15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas cuando se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento seguido del uso continuo de EFFIVIA® como único agente por 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.
	EFFIVIA® a dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal dado una vez cada 3 semana como infusión intravenosa también ha demostrado una prolongación estadísticamente significativa de la SLP.

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

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

Se recomienda que el tratamiento con EFFIVIA® se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Instrucciones para dosis en poblaciones especiales:

Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EFFIVIA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con edad avanzada: No se requiere ningún ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EFFIVIA® en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EFFIVIA® en los pacientes con insuficiencia hepática.

Instrucciones para su uso, manejo y desecho: EFFIVIA® no ha sido formulado para uso intravítreo.

Nuevo



EFFIVIA®
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable

Las infusiones de EFFIVIA[®] no deberán administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa o de glucosa.

No deberá administrarse en pulso o bolo intravenoso.

EFFIVIA[®] debe ser preparado por un profesional en los cuidados de la salud utilizando técnicas asépticas. Retirar la cantidad necesaria de Bevacizumab y diluir para un volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio al 0.9%. El rango de concentración de la solución final de Bevacizumab se debe mantener dentro de los límites de 1.4-16.5 mg/mL.

Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampolla, debido a que el producto no contiene conservadores. Los productos medicamentosos de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente, antes de la administración, en busca de partículas extrañas y decoloración.

Incompatibilidades: No se han observado incompatibilidades entre EFFIVIA[®] y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

Eliminación de las medicinas sin utilizar/caducas: Debe minimizarse la liberación de productos farmacéuticos en el ambiente. Los medicamentos no deben desecharse por medio de aguas residuales y se debe evitar su eliminación a través de los desechos domésticos. Utilice los "sistemas de recolección" establecidos.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En varios pacientes, la administración de la dosis más elevada que ha sido evaluada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, cada dos semanas, por vía intravenosa), se asoció con migraña severa.

XV. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampolla con 100 mg/4 mL.

Caja con un frasco ampolla con 400 mg/16 mL.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración de 2°C a 8°C. **No se congele.** Mantenga el frasco dentro de su caja para protegerlo de la luz hasta su uso. **No agite.** No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas o si el cierre ha sido violado. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

Hecha la mezcla el producto se conserva por 24 horas en refrigeración de 2°C a 8°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use durante el embarazo o lactancia, ni en menores de 18 años. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del registro:

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. Núm. 225M2021 SSA IV

® Marca Registrada



Nuevo



EFFIVIA®
Bevacizumab

No es diferente, es biocomparable