

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
Avastin® (F.F. Solución)

**1. NOMBRE COMERCIAL**

Avastin®

**2. NOMBRE GENÉRICO**

Bevacizumab

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Solución

*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).

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm)**

Avastin® 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)**

Avastin® en combinación con quimioterapia citotóxica estándar está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o metastásico.

Avastin® 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**

Avastin®, 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.

Avastin® 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).

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### **Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico**

Avastin® 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.

### **Glioma Maligno (Grado IV, de acuerdo a la clasificación de la OMS) – Glioblastoma Multiforme**

Avastin®, en combinación con radioterapia y temozolomida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma recién diagnosticado.

Avastin®, solo o en combinación con irinotecan, está indicado para el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recurrente o con progresión de la enfermedad.

### **Cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario**

Avastin®, 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.

Avastin®, 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.

Avastin®, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino que recibieron no más de dos regímenes quimioterapéuticos previamente.

### **Cáncer cervicouterino**

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

## **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

### **Farmacodinamia.**

#### Mecanismo de acción

Avastin® (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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  $\leq 0.35$  ppm. Bevacizumab está integrado por 214 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 149,000 Daltons.

Avastin® 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.

### Eficacia clínica

#### Cáncer Colorrectal Metastásico (CCRm)

La seguridad y eficacia de la dosis recomendada de Avastin® (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. Avastin® fue combinado con dos esquemas de quimioterapia:

- **AVF2107g:** Un esquema semanal de irinotecan/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 irinotecan.

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 Avastin® (E3200), y de segunda línea en pacientes con tratamiento previo con Avastin® hasta la progresión en primera línea (ML18147). En estos estudios, Avastin® ha sido administrado en los siguientes regímenes de dosis, en combinación con FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatino) y XELOX (capecitabina/oxaliplatino), y fluoropirimidina/irinotecan y fluoropirimidina/oxaloplatino:

- **NO16966:** Avastin® 7.5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o Avastin® 5 mg/kg cada 2 semanas en

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

combinación con leucovorin más bolo de 5-fluorouracilo, seguido por infusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).

- **E3200:** Avastin® 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:** Avastin® 5.0 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o Avastin® 7.5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecan o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con progresión de la enfermedad en la primera línea de tratamiento con Avastin®. El uso del régimen que contiene irinotecan - u oxaliplatino-cambiaba dependiendo del uso en la primera línea de oxaliplatino o irinotecán.

#### **AVF2107g:**

Este fue un estudio clínico aleatorizado, fase III, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar a Avastin® 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+Avastin® (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibió bolo de 5-FU/LV+Avastin® (Brazo 3). El reclutamiento de pacientes en el Brazo 3 fue suspendido, como estaba previamente especificado, una vez que se estableció la seguridad de Avastin® con el esquema de IFL y fue considerado como aceptable.

El objetivo primario del estudio, fue la supervivencia global. La adición de Avastin® a IFL produjo un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global, en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta global (v. tabla 1). El beneficio clínico de Avastin®, 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.**

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Brazo 1</b>	<b>Brazo 2</b>
	<b>IFL + Placebo</b>	<b>IFL + Avastin®<sup>a</sup></b>
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 <sup>b</sup>	0.660 (valor p = 0.00004)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana (meses)	6.2	10.6

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

HR	0.54 (valor p < 0.00001)	
Tasa de Respuesta Global	34.8 %	44.8 %
	(valor p = 0.0036)	

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

<sup>b</sup> En relación al brazo de control

De los 110 pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 3 (5-FU/LV + Avastin®), 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 Avastin® 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 + Avastin® (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos continuaron hasta la progresión de la enfermedad.

La adición de Avastin® 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 Avastin® 7.5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino i.v. (XELOX), administrado en un calendario de 3 semanas; o Avastin® 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 + Avastin®, FOLFOX-4 + Avastin®). En la parte II, la asignación del tratamiento fue doble ciega en cuanto a Avastin®.

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

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

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

	Tratamiento	Dosis de inicio	Calendario
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin®	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Leucovorin en el día 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolo, 600 mg/ m <sup>2</sup> IV 22 h	5-fluorouracilo IV bolo/infusión, cada uno en los días 1 y 2
	Placebo o Avastin®	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX+ Avastin®	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1
	Capecitabina	1 000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 veces/día	Capecitabina oral 2 veces/día. durante 2 semanas (seguida por 1 semana sin tratamiento)
	Placebo o Avastin®	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 Avastin® 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 Avastin® 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 (v. 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 Avastin® (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
<b>Objetivo primario</b>			
Mediana SLP**	8.0	9.4	0.0023

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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%	
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

<sup>a</sup> En relación al brazo de control

### **ECOG E3200**

Éste fue un estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo, abierto que investigó Avastin® 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 Avastin® + FOLFOX-4 y 244 a la monoterapia de Avastin®). La adición de Avastin® 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 (v. la tabla 4.)

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio E3200.**

	<b>E3200</b>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin® <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	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 % (valor p < 0.0001)	22.2 %

<sup>a</sup> Dosis de Bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas

<sup>b</sup> 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 Avastin® 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 Avastin® en comparación con el brazo de FOLFOX-4.

#### **ML18147.**

Este fue un estudio fase III, aleatorizado, controlado, abierto, que investigó Avastin® 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 Avastin®.

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 Avastin® para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o basada en fluoropirimidina/irinotecan (la quimioterapia se cambió dependiendo del esquema de quimioterapia de primera línea) con o sin Avastin®. 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 Avastin® 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 Avastin® (ITT = 819) (ver Tabla 5).



**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 5. Resultados de la Eficacia del Estudio ML18147.**

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

<sup>a</sup> 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 + Avastin® y 1.07 (IC 95%: 0.90 – 1.28) para el brazo de XELOX + Avastin®.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

### Cáncer de Mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

#### ECOG E2100

El E2100 fue un estudio clínico abierto, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico que evaluó Avastin® 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/m<sup>2</sup> IV durante una hora una vez a la semana por tres de cuatro semanas) o en combinación con Avastin® (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 Avastin® 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.

De las 722 pacientes en el estudio, la mayoría de ellas (90%) tuvieron enfermedad HER-2 negativa. Una pequeña cantidad de pacientes tuvo estatus de receptores HER-2 desconocido (8%) o positivo (2%). Las pacientes que fueron positivas a HER-2 habían recibido tratamiento previo con trastuzumab o eran considerados inapropiados para trastuzumab. 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 antraciclinas 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/Avastin® (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin® (n=368)
Mediana SLP (meses)	5.8	11.4	5.8	11.3
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/Avastin® (n= 252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin® (n=229)
% pacientes con respuesta objetivo	23.4	48.0	22.2	49.8

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

Valor p	<0.0001	<0.0001
---------	---------	---------

\* Análisis primario

Supervivencia Global (SG)		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin® (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 Avastin® 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/m<sup>2</sup> cada 3 semanas
- Avastin® 7.5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas
- Avastin® 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

El tratamiento con docetaxel fue limitado a un máximo de 9 ciclos, mientras que el tratamiento con Avastin® 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 Avastin® 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:

- Avastin® 7.5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas *versus* placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas
- Avastin® 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas *versus* placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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:

- Avastin® 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 Avastin® 7.5 mg/kg cada 3 semanas + Docetaxel
- Avastin® 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 (v. dosis y administración).

**Tabla 7. Resultados de eficacia del estudio BO17708.**

<b>Supervivencia libre de progresión</b>			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Avastin® 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Avastin® 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
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
<b>Supervivencia libre de progresión (análisis de sensibilidad)*</b>			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 241)	Docetaxel + Avastin® 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Avastin® 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
SLP mediana (meses)	8.0	8.7	8.8
(Análisis actualizado)	(8.1)	(9.0)	(10.0)

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

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 el placebo		0.0035	0.0001
Valor p exploratorio del análisis actualizado		0.0450	0.0002

<b>Tasas de respuesta (para las pacientes con enfermedad medible)</b>			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n = 207)	Docetaxel + Avastin® 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 201)	Docetaxel + Avastin® 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 206)
% de pacientes con respuesta objetiva	44.4	55.2	63.1
Análisis actualizado	46.4	55.2	64.1
Valor p vs. el grupo que recibió placebo		0.0295	0.0001
Valor p exploratorio del análisis actualizado		0.0739	0.0003
<b>Supervivencia global</b>			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas  (n = 241)	Docetaxel + Avastin® 7.5 mg/kg cada 3 semanas (n = 248)	Docetaxel + Avastin® 15 mg/kg cada 3 semanas (n = 247)
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.

### **AVF3694g**

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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

La quimioterapia se eligió a la discreción del investigador antes de la aleatorización en una relación de 2:1 para recibir ya sea quimioterapia + Avastin® o quimioterapia + placebo. Las opciones de la quimioterapia incluyeron taxanos (paclitaxel unido a proteína, docetaxel), agentes basados en antraciclinas (doxorubicina /ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-fluoruracilo/doxorubicina/ciclofosfamida, 5-fluoruracilo/epirubicina/ciclofosfamida) o capecitabina cada tres semanas (c/3s). Avastin® o placebo se administró en una dosis de 15 mg/kg c/3s.

Este estudio incluyó una fase de tratamiento ciego, una post-progresión opcional abierta y una fase de seguimiento de supervivencia. Durante la fase ciega de tratamiento, los pacientes recibieron quimioterapia y el medicamento en estudio (Avastin® o placebo) cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento, o la muerte.

Con la progresión de la enfermedad documentada, los pacientes que entraron en la fase abierta opcional podían recibir Avastin® abierto junto con una amplia gama de tratamientos de segunda línea. El porcentaje de pacientes en cada brazo que recibieron Avastin® abierto fueron: taxano/antraciclina + placebo: 43.0%, taxano/antraciclina + Avastin®: 29.6% y capecitabina + placebo: 51.9%, capecitabina + Avastin® 34.7%.

Los pacientes fueron analizados en dos cohortes dependiendo del tratamiento que recibían como sigue:

- Pacientes que recibían taxanos/antraciclinas + Avastin®/placebo (taxano/antraciclina + Avastin®/placebo) – Cohorte 1.
- Pacientes que recibían capecitabina + Avastin®/placebo (capecitabina + Avastin®/placebo) – Cohorte 2.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en las validaciones del investigador para 1) pacientes que recibían ya sea, terapia basada en taxanos o antraciclinas (Cohorte 1); y 2) pacientes que recibían terapia con capecitabina (Cohorte 2). Cada cohorte fue integrada de forma independiente. Además, se llevó a cabo un examen independiente de la variable principal.

Los resultados de este estudio desde el análisis final del protocolo definido para la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 8 (Cohorte 1) y en la Tabla 9 (Cohorte 2). Los resultados del análisis exploratorio de supervivencia global, que incluyen un adicional de 7 meses de seguimiento, se presentan también para ambos Cohortes. Hasta ese momento, aproximadamente 45% de los pacientes en todos los brazos de tratamiento habían fallecido.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 8. Resultados de eficacia para el estudio AVF3694g: Cohorte 1 – taxano/antraciclina y Avastin®/placebo (Taxano/Ant + Avastin®/PI)**

Supervivencia libre de progresión*				
	Validación del investigador		Validación del CRI	
	Taxano/antraciclina + placebo (n = 207)	Taxano/antraciclina + Avastin® (n = 415)	Taxano/antraciclina + placebo (n = 207)	Taxano/antraciclina + Avastin® (n = 415)
SLP mediana (meses)	8.0	9.2	8.3	10.7
HR vs brazo placebo (IC del 95%)	0.64 (0.52-0.80)		0.77 (0.60-0.99)	
Valor p	< 0.0001		0.040	
Proporción de respuesta (para pacientes con enfermedad medible)*				
	Validación del investigador		Validación del CRI	
	Taxano/antraciclina + placebo (n = 177)		Taxano/antraciclina + Avastin® (n = 345)	
% de pacientes con respuesta objetiva	37.9		51.3	
Valor p	0.0054			
Supervivencia global*				
SG mediana (meses)	NA**		27.5	
HR (IC del 95%)	1.11 (0.86-1.43)			
Valor p (exploratorio)	0.44			

\*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.

\*\* No alcanzada

**Tabla 9. Resultados de eficacia para el estudio AVF3694g: Cohorte 2 – capecitabina y Avastin®/placebo (Cap+ Avastin®/PI).**

Supervivencia libre de progresión*				
	Validación del investigador		Validación del CRI	
	Capecitabina + placebo (n = 206)	Capecitabina + Avastin® (n = 409)	Capecitabina + placebo (n = 206)	Capecitabina + Avastin® (n = 409)
SLP mediana (meses)	5.7	8.6	6.2	9.8
HR vs brazo placebo (IC del 95%)	0.69 (0.56-0.84)		0.68 (0.54-0.86)	
Valor p	0.0002		0.0011	
Proporción de respuesta (para pacientes con enfermedad medible)*				
	Validación del investigador		Validación del CRI	

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

	Capecitabina + placebo (n = 161)	Capecitabina + Avastin® (n = 325)
% de pacientes con respuesta objetiva	23.6	35.4
Valor p	0.0097	
Supervivencia global*		
SG mediana (meses)	22.8	25.7
HR (IC del 95%)	0.88 (0.69-1.13)	
Valor p (exploratorio)	0.33	

\*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.

Para ambas cohortes, se llevó a cabo un análisis no estratificado de la SLP (valorada por el investigador), que no censó para terapia fuera de protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de este análisis fueron muy similares a los resultados primarios de la SLP.

### **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 Avastin® 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 + Avastin® o quimioterapia + placebo. La dosis de Avastin®/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/m<sup>2</sup> IV cada semana por 3 semanas seguidas de 1 semana de descanso
  - Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas
  - Partículas de paclitaxel unido a proteína: 260 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas
  - Docetaxel: 75–100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas
- Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas
- Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día los días 1–14 de cada ciclo de 3 semanas



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

- Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> 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 (Avastin® 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 = 225)	Quimio + Avastin® (n = 459)
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 = 179)	Quimio + Avastin® (n = 362)
% 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).

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado, metastásico o recurrente**

Se estudió la seguridad y eficacia de Avastin® 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 Avastin® 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/m<sup>2</sup> 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 Avastin® 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 Avastin® + carboplatino – paclitaxel continuaron recibiendo Avastin® 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 Avastin® y el 21.1% (89/422) de los pacientes recibieron 13 o más dosis de Avastin®.

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.**

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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

#### **BO17704**

El BO17704 fue un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, de Avastin® 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/m<sup>2</sup> el día 1 e infusión i.v. de gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 Avastin® a una dosis de 7.5 ó 15 mg/kg el día 1 de cada ciclo de tres semanas. En los brazos que contienen Avastin®, después de completar la quimioterapia, se permitió que los pacientes recibieran Avastin® 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/ + Avastin® 7.5 mg/kg c/3 sem	Cisplatino/ Gemcitabina/ + Avastin® 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)
<b>Mejor Tasa de Respuesta Global</b> <sup>a</sup> (por ciento)	20.1%	34.1 % (p< 0.0001)	30.4% (p= 0.0023)

<sup>a</sup> pacientes con enfermedad cuantificable en basal

<b>Supervivencia Global</b>			
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]

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

### 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.**

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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Mediana (meses)	1.04 (0.61; 1.77)
Proporcion 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 Avastin® 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 Avastin® (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 Avastin® 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 Avastin®/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)

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio BO17705.**

	<b>BO17705</b>	
	<b>IFN + Placebo</b>	<b>IFN Avastin®</b>
Número de pacientes	322	327
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana (meses)	5.4	10.2
HR (IC 95%)	0.63 (0.52-0.75) (Valor p < 0.0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible</b>		
N	289	306
Tasa de respuesta	12.8 %	31.4 %
	(Valor p < 0.0001)	
<b>Supervivencia global</b>		
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 Avastin® + 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 ó a 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 Avastin®, 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 Avastin® más IFN alfa-2a. Los 131 pacientes del grupo de tratamiento con Avastin® + IFN alfa-2a que redujeron su dosis de IFN alfa-2a a 6 ó 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 Avastin® + IFN alfa-2a.

**AVF2938.**

Éste fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, fase II que investigó Avastin® 10 mg/kg en un calendario quincenal con la misma dosis de Avastin® en combinación con 150 mg diarios de

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

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 Avastin® 10 mg/kg, cada 2 semanas más placebo y 51 a Avastin® 10 mg/kg cada 2 semanas más erlotinib 150 mg/día. El análisis del objetivo primario no mostró diferencia entre el brazo de Avastin® + placebo y el brazo de Avastin® + erlotinib (mediana de la SLP 8.5 contra 9.9 meses). Siete pacientes en cada brazo de tratamiento tuvieron una respuesta objetiva.

### **Glioma Maligno (WHO Grado IV) – Glioblastoma multiforme**

#### **AVF3708g.**

La eficacia y la seguridad de Avastin® como tratamiento para los pacientes con glioblastoma fueron investigadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado y no comparativo de diseño abierto (estudio AVF3708g).

Se aleatorizaron (en proporción 1:1) pacientes con glioblastoma que presentaban una primera o segunda recaída tras haber recibido radioterapia (completada cuando menos 8 semanas antes de la administración de Avastin®) y temozolomida, para recibir Avastin® (10 mg/kg por infusión IV cada 2 semanas) o Avastin® más irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup> IV o bien, 340 mg/m<sup>2</sup> IV en el caso de los pacientes tratados con antiepilépticos inductores de enzimas cada 2 semanas) hasta que tuviera lugar una progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad fuese inaceptable. Los objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión a 6 meses (SLP6) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según fue evaluada por un laboratorio de revisión independiente. Los objetivos secundarios fueron la duración de la SLP, la duración de la respuesta y la supervivencia global (SG).

Los resultados del estudio aparecen resumidos en la Tabla 15.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 15. Resultados de Eficacia del Estudio AVF3708g.**

	<b>Avastin®</b>		<b>Avastin® + Irinotecán</b>	
Número de pacientes	85		82	
	Inv	RII	Inv	RII
<b>Objetivos primarios</b>				
<b>Supervivencia libre de progresión a 6 meses</b>				
IC del 95% (Inv)	43.6%	42.6%	57.9%	50.3%
IC del 97.5% (RII)	(33.0-54.3)	-	(46.6-69.2)	-
	-	(29.6-55.5)	-	(36.8-63.9)
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
IC del 95% (Inv)	41.2%	28.2%	51.2%	37.8%
IC del 97.5% (RII)	(30.6-52.3)	-	(39.9-62.4)	-
	-	(18.5-40.3)	-	(26.5-50.8)
<b>Objetivos secundarios</b>				
<b>Supervivencia libre de progresión(meses)</b>				
Mediana	4.2	4.2	6.8	5.6
(IC del 95%)	(3.0-6.9)	(2.9-5.8)	(5.0-8.2)	(4.4-6.2)
<b>Duración de la respuesta objetiva (meses)</b>				
Mediana	8.1	5.6	8.3	4.3
(IC del 95%)	(5.5-*)	(3.0-5.8)	(5.5-*)	(4.2-*)
<b>Supervivencia global (meses)</b>				
Mediana	9.3		8.8	
(IC del 95%)	(8.2-*)		(7.8-*)	

La TRO fue determinada utilizando los criterios modificados de MacDonald. Inv= evaluación del investigador; RII = Revisión independiente en la instalación

\* El límite superior del intervalo de confianza no pudo ser obtenido.

En el estudio AVF3708g, la SLP, basada en la evaluación de RII fue significativamente mayor ( $p < 0.0001$ ) comparado con los controles históricos para ambos brazos de tratamiento: 42.6% en el brazo de Avastin® y 50.3% en el brazo de Avastin® más irinotecán (valoración del investigador: 43.6% en el brazo de Avastin® y 57.9% en el brazo de Avastin® más irinotecán). Las tasas de respuesta objetiva también fueron significativamente mayores ( $p < 0.0001$ ) comparadas con los controles históricos para ambos brazos de tratamiento: 28.2% en el brazo de Avastin® y 37.8% en el brazo de Avastin® más irinotecán (valoración del investigador: 41.2% en el brazo de Avastin® y 51.2% en el brazo de Avastin® más irinotecán)



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

La mayoría de los pacientes que recibieron esteroides a nivel basal, incluyendo pacientes respondedores o no respondedores, fueron capaces de reducir su utilización de esteroides en el tiempo mientras recibían bevacizumab. La mayoría de los pacientes experimentaron una respuesta objetiva o una SLP prolongada (a la semana 24) y fueron capaces de mantener o mejorar sus funciones neurocognitivas mientras en el estudio de tratamiento a nivel basal. La mayoría de los pacientes que permanecieron en el estudio y tuvieron 24 semanas libres de progresión, tuvieron un estatus de desempeño de Karnofsky que permaneció estable.

#### **BO21990.**

En este estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 2 brazos se estudió la eficacia y seguridad de Avastin® en combinación con temozolomida y radioterapia como tratamiento para pacientes con glioblastoma recién diagnosticado.

Los pacientes con glioblastoma (GBM) supratentorial recién diagnosticado fueron aleatorizados para recibir ya fuera Avastin® (10 mg/kg de infusión IV administrada una vez cada dos semanas) o placebo de manera concomitante con 6 semanas de radioterapia (dosis total de 60 Gy administrados en fracciones de 2 Gy, 5 días/semana) y temozolomida (75 mg/m<sup>2</sup>/día).

Después, tras una interrupción del tratamiento por 4 semanas, se administraron hasta 6 ciclos de temozolomida (150 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, día 1 a 5 de cada ciclo de 4 semanas) junto con Avastin® (10 mg/kg de infusión IV administrada una vez cada 2 semanas) o placebo.

Después del tratamiento combinado de Avastin® y temozolomida, se siguió administrando Avastin® (15 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 3 semanas) o placebo como agente único hasta que ocurriera progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La supervivencia libre de progresión (SLP – según la evaluación del investigador – Inv) y la supervivencia global (SG) se definieron como los objetivos coprimarios. El estudio se diseñó para cumplir con el objetivo primario en caso de que alguno de los objetivos coprimarios cumpliera con la significancia estadística. Los puntos de medición de eficacia secundarios fueron la SLP (evaluada por un centro de revisión independiente – IRF), las tasas de supervivencia a 1 y a 2 años y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Los resultados a partir del momento del análisis final de SLP y SG del estudio se resumen en la Tabla 16.

**Tabla 16. Resultados de eficacia del estudio BO21990.**

	Placebo + Radioterapia/ Temozolomida N=463	Avastin® + Radioterapia/ Temozolomida N=458
<b>Objetivos coprimarios</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión (Inv)</b>	6.2	10.6

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

(Mediana estimada mediante Kaplan-Meier – meses)		
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0.64 (0.55-0.74) (valor p <sup>b</sup> < 0.0001)	
<b>Supervivencia global (SG)<sup>c</sup></b> (Mediana estimada mediante Kaplan-Meier– meses)	16.7	16.8
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0.88 (0.76-1.02) (valor p <sup>b</sup> =0.0987)	
Objetivos secundarios		
<b>Supervivencia libre de progresión (IRF)</b> (Mediana estimada mediante Kaplan-Meier– meses)	4.3	8.4
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0.61 (0.53-0.71) (valor p <sup>b</sup> < 0.0001)	
<b>Tasas de supervivencia</b> –(estimados mediante Kaplan-Meier)		
1 año <sup>c-d</sup>	66% (62-71)	72% (68-77)
	(valor p <sup>e</sup> =0.049)	
2 años <sup>c-d</sup>	30% (26-34)	34% (29-38)
	(valor p <sup>e</sup> =0.235)	
<b>HRQoL - Calidad de vida relacionada con la salud</b> (Mediana estimada mediante Kaplan-Meier – meses) <sup>f</sup> <i>- PE incluida como un evento</i>	3.9	6.4
HR (IC del 95%)	0.64 (0.56-0.74) (valor p <sup>b</sup> < 0.0001)	
<b>HRQoL - Calidad de vida relacionada con la salud</b> (Mediana estimada mediante Kaplan-Meier – meses) <sup>f</sup> <i>- PE excluida como un evento</i>	5.6	8.5
HR (IC del 95%)	0.76 (0.63-0.92) (valor p <sup>b</sup> 0.0041)	
<b>Calidad de vida relacionada al Estado general de salud HRQoL –</b> Tiempo libre de progresión (Inv)	67% de los pacientes mediana de la duración del estado estable/con mejoría <sup>g</sup>	77% de los pacientes mediana de la duración del estado estable/con mejoría <sup>g</sup>

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

estable o con mejoría en comparación con el punto basal	de 4 meses	de 8 meses
---	------------	------------

<sup>a</sup>Efecto del tratamiento: en comparación con el grupo de PI+RT/T arm: en el caso de los parámetros de tiempo transcurrido hasta el evento, las estimaciones se calcularon mediante regresión estratificada de Cox

<sup>b</sup>Valor de  $p$  con rangos logarítmicos (estratificado)

<sup>c</sup>Análisis final de SG

<sup>d</sup>Estimación de Kaplan-Meier e IC del 95%

<sup>e</sup>Valor de  $p$  a partir de una prueba Z

<sup>f</sup>Tiempo hasta el deterioro definitivo a partir del punto basal

<sup>g</sup>En al menos una visita.

El estudio BO21990 demostró una reducción del 36% estadísticamente significativa (valor  $p < 0.0001$ ) en el riesgo de progresión o muerte (SLP) evaluada por el investigador en el brazo de Avastin® en comparación con el brazo de placebo. El análisis final de SG no fue estadísticamente significativo (HR = 0.88,  $p = 0.0987$ )

La mayoría de las muertes se debieron a progresión de la enfermedad. Las muertes por causas distintas a la progresión de la enfermedad se notificaron en una proporción similar de pacientes en cada brazo: (32 [7.1%] en el grupo de Placebo + Radioterapia + Temozolomida (en PI+RT/T) y 30 [6.5%] en el grupo de Bevacizumab + Radioterapia + Temozolomida (en Bv+RT/T). Se registraron más de estas muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad como eventos adversos que provocaron la muerte en el brazo de Avastin® (20 [4.3%]) en comparación con el brazo de placebo (12 [2.7%]).

En general, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y los resultados de beneficio clínico indicaron beneficio a favor del brazo de Avastin®.

Los pacientes tratados con Avastin® mantuvieron su HRQoL durante la supervivencia libre de progresión (mediana SLP 10.6 meses) y tardaron más tiempo en alcanzar el deterioro definitivo (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el deterioro de la HRQoL, progresión o muerte) del estado general de salud, del funcionamiento físico y del funcionamiento social medidos mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30, así como el déficit de comunicación y la disfunción motora medidos mediante el cuestionario EORTC QLQ-BN20 en comparación con el grupo de referencia.

Durante el tiempo libre de progresión, los pacientes mantuvieron su capacidad para el cuidado personal según la medición del estado funcional de Karnofsky  $\geq 70$ .

Los pacientes tratados con Avastin® tuvieron un menor requerimiento de corticoesteroides.

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

#### Tratamiento de primera línea

La seguridad y eficacia de Avastin® 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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

(GOG-0218 y BO17707) que compararon el efecto de la adición de Avastin® 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 Avastin® 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/m<sup>2</sup>) seguidos de placebo solo, por un total de hasta 15 meses de terapia.
- Brazo CPB15: cinco ciclos de Avastin® (15 mg/kg c/3s) en combinación con 6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (Avastin® 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 Avastin® (15 mg/kg c/3s) en combinación con 6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (Avastin® comenzó al ciclo 2 de la quimioterapia) seguido del uso continuo de Avastin® (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 17.

**Tabla 17. Resultados de eficacia del estudio GOG-0218.**

<b>Supervivencia libre de progresión</b>						
	Evaluación del investigador <sup>1</sup>			Evaluación CRI		
	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248) <sup>2</sup>	CPB15+ (n=1248) <sup>2</sup>	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248) <sup>2</sup>	CPB15+ (n=1248) <sup>2</sup>
Mediana SLP (meses)	12.0	12.7	18.2	13.1	13.2	19.1
HR (IC 95%) <sup>3</sup>		0.842 [0.714-0.993]	0.644 [0.541-0.766]		0.941 [0.779-1.138]	0.630 (0.513-0.773)
Valor p <sup>3</sup>		0.0204 <sup>4</sup>	< 0.0001 <sup>5</sup>		0.2663	< 0.0001
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>6</sup></b>						
	Evaluación del investigador			Evaluación CRI		
	CPP (n= 396)	CPB15 (n= 393)	CPB15+ (n=403)	CPP (n= 474)	CPB15 (n=460)	CPB15+ (n=499)
% de pts con respuesta objetiva	63.4	66.2	66.0	68.8	75.4	77.4

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Valor p <sup>4</sup>		0.2341	0.2041		0.0106	0.0012
<b>Supervivencia global<sup>7</sup></b>						
		CPP (n= 625)	CPB15 (n= 625) <sup>2</sup>		CPB15+ (n= 623) <sup>2</sup>	
Mediana (meses)		40.6	38.8		43.8	
HR (IC 95%) <sup>3</sup>			1.065 (0.908- 1.249)		0.879 (0.745 - 1.038)	
Valor p <sup>4</sup>			0.2197		0.0641	

<sup>1</sup> primario la SLP

<sup>2</sup> Los hechos anteriores al ciclo de 7 de los brazos CPB15 y CPB15 +se combinaron para el análisis

<sup>3</sup> Relativo al brazo de control; HR estratificado

<sup>4</sup>; valor p log Rank de una cola

<sup>5</sup> Sujeto a un límite de valor p de 0.0116

<sup>6</sup> Pacientes con enfermedad medible al inicio

<sup>7</sup> El análisis final de la supervivencia global

<sup>7</sup> 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 Avastin® 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/m<sup>2</sup>).
- Brazo CPB7.5+:6 ciclos de carboplatino (ABC=6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) más Avastin® (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 18:

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 18. 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 <sup>1</sup>		
	CP (n=277)	CPB7.5+ (n=272)
Tasa de respuesta	41.9 %	61.8 %
	(valor p <0.0001)	
Supervivencia global <sup>2</sup>		
	CP (n= 764)	CPB7.5+ (n=764)
Mediana (meses)	58.0	57.4
HR (IC 95%)	0.99 [0.85-1.15]	

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

<sup>2</sup> 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 Avastin 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 Avastin al carboplatino+paclitaxel y continuar con Avastin 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:

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

- Grupo CP: carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas) cada 3 semanas durante 6 y hasta por 8 ciclos.
- Grupo CPB: carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas) y Avastin concurrente (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 semanas y hasta por 8 ciclos seguido solo por Avastin (15mg/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 19.

Tabla 19 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.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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

### AVF4095g

La seguridad y eficacia de Avastin® en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario con recurrente y sensibles al platino, quienes no habían recibido tratamiento de quimioterapia previa en la recurrencia o tratamiento con bevacizumab se analizó en un estudio clínico fase III aleatorizado doble ciego, controlado con placebo (AVF4095g). El estudio comparó el efecto de la adición de Avastin® a quimioterapia de carboplatino y gemcitabina y continuo con Avastin® en monoterapia hasta la progresión a carboplatino y gemcitabina sola.

Un total de 484 pacientes con enfermedad medible se distribuyeron aleatoriamente en proporciones iguales ya sea:

- Carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1000mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8) y placebo concomitante cada 3 semanas durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguido de placebo solo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1000mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8) y Avastin® concomitante (15 mg/kg, día 1) cada 3 semanas durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguido de Avastin® (15 mg/kg cada 3 semanas) solo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del investigador usando el criterio RECIST. Los objetivos secundarios incluyeron respuesta objetiva, duración de la respuesta, seguridad y supervivencia global. También se incluyó una revisión independiente del objetivo primario. Los resultados se resumen en la Tabla 20.

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

<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
	Evaluación del investigador*		Evaluación CRI	
	Placebo + C/G (n= 242)	Avastin® + C/G (n= 242)	Placebo + C/G (n= 242)	Avastin® + C/G (n= 242)
Mediana SLP (meses)	8.4	12.4	8.6	12.3
HR (IC 95%)	0.484 [0.388-0.605]		0.451 [0.351-0.5801]	
Valor p	<0.0001		<0.0001	

  

<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
	Evaluación del investigador	Evaluación CRI



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

	Placebo + C/G (n= 242)	Avastin® + C/G (n= 242)	Placebo + C/G (n= 242)	Avastin® + C/G (n= 242)
% de pts con respuesta objetiva	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
Valor p <sup>3</sup>		<0.0001		<0.0001
Supervivencia global**				
	Placebo + C/G (n= 242)		Avastin® + C/G (n= 242)	
Mediana de SG (meses)	32.9		33.6	
HR (IC 95%)	0.952 [0.771-1.176]			
Valor p log rank de una cola <sup>4</sup>	0.6479			

\*Análisis primario

\*\* Análisis final de supervivencia global cuando aproximadamente el 73% de la pacientes habían fallecido

### **MO22224 (AURELIA).**

El estudio MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el cáncer de ovario recurrente y resistente al platino. El presente es un estudio fase III, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos de bevacizumab más quimioterapia (QT+BV) en comparación con quimioterapia sola (QT).

Se reclutaron a un total de 361 pacientes en este estudio y recibieron quimioterapia (paclitaxel, topotecán o DLP) sola o en combinación con bevacizumab:

➤ Grupo de QT (quimioterapia sola):

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> como infusión IV en 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.
- Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> como infusión IV en 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. Como alternativa, podía administrarse una dosis de 1.25 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1 a 5 cada 3 semanas.
- DLP (doxorubicina liposomal pegilada) 40 mg/m<sup>2</sup> como infusión IV 1 mg/min. solo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el medicamento podía administrarse como infusión en 1 hora.

➤ Grupo de QT+BV (quimioterapia más bevacizumab):

- La quimioterapia elegida fue combinada con bevacizumab 10 mg/kg IV cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se utilizaba en combinación con topotecán 1.25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 5 en un esquema de cada 3 semanas).

Las pacientes aptas tenían cáncer de ovario que progresó en un lapso de 6 meses de terapia previa con platino. Si una paciente había sido previamente incluida en un estudio ciego con un agente antiangiogénico, la paciente se incluía en el mismo estrato que las pacientes que se sabía habían recibido previamente un agente antiangiogénico.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, y los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia general. Los resultados se presentan en la Tabla 21.

**Tabla 21. Resultados de eficacia del estudio MO22224 (AURELIA).**

<u>Objetivo primario</u>		
<u>Supervivencia libre de progression</u>		
	<u>QT</u> <u>(n=182)</u>	<u>QT+BV</u> <u>(n=179)</u>
<u>Mediana (meses)</u>	<u>3.4</u>	<u>6.7</u>
<u>HRs</u> <u>(IC del 95%)</u>	<u>0.379 [0.296-0.485]</u>	
<u>valor p</u>	<u>&lt; 0.0001</u>	
<u>Objetivos secundarios</u>		
<u>Tasa de respuesta objetiva*</u>		
	<u>QT</u> <u>(n=144)</u>	<u>QT+BV</u> <u>(N=142)</u>
<u>% de pac. con respuesta objetiva</u>	<u>18 (12.5%)</u>	<u>40 (28.2%)</u>
<u>valor p</u>	<u>0.0007</u>	
<u>Supervivencia global general (análisis final)**</u>		
	<u>QT</u> <u>(n=182)</u>	<u>QT+BV</u> <u>(n=-179)</u>
<u>Mediana de SG (meses)</u>	<u>13.3</u>	<u>16.6</u>
<u>HRs</u> <u>(IC del 95%)</u>	<u>0.870</u> <u>(0.678-1.116)</u>	
<u>valor p</u>	<u>0.2711</u>	

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados

\*Pacientes aleatorizadas con enfermedad medible en el punto basal

\*\*El análisis final de la SG se realizó cuando habían ocurrido 253 muertes, lo que representó el 70% de las pacientes reclutadas

Del estudio MO22224, fueron conducidos análisis adicionales por subgrupo de tasas de respuesta (TR), SLP y SG en pacientes que recibieron el tratamiento de estudio como segunda y tercera línea de tratamiento. No hubo diferencia observada para pacientes que recibieron el tratamiento de estudio como segunda línea de tratamiento comparado con aquellos que lo recibieron en tercera línea de tratamiento. Los resultados de este análisis fueron los siguientes: de 361 pacientes, 150 (41.6%) recibieron bevacizumab como tercera línea de tratamiento y 211 pacientes (58.4%), lo recibieron en segunda línea de tratamiento.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Para los 211 pacientes que recibieron tratamiento de estudio como segunda línea y los 150 pacientes que recibieron el tratamiento de estudio como tercera línea, los análisis de eficacia mostraron los siguientes resultados a favor del brazo de QT + BV en comparación con el brazo de QT sola:

- Los HRs en el análisis de SLP fueron 0.51 (95% CI: 0.38, 0.69) y 0.37 (95% CI: 0.25, 0.53), respectivamente; y las diferencias en la mediana de SLP fueron de 3.4 y 4.4 meses, respectivamente.
- Los HRs en el análisis de SG fueron de 0.99 (95% CI: 0.72, 1.35) y 0.70 (95% CI: 0.48, 1.02), respectivamente; y las diferencias en la mediana de SG fueron de 0.7 y 6.0 meses, respectivamente.
- Las diferencias en TROs fue de 16.6% (95% CI: 4.1%, 29.0%) y 15.0% (95% CI: - 1.7%, 31.7%), respectivamente.

En resumen, estos resultados indican que el beneficio del tratamiento en estas dos subpoblaciones es consistente con el análisis de la población con intención de tratar.

El estudio MO22224 permitió la inclusión de pacientes con terapia anti-angiogénica previa. El número de pacientes tratados con bevacizumab en primera línea o en el marco de recurrencia platino sensible fue muy limitado al momento del enrolamiento en el estudio MO22224. El análisis de subgrupo incluyó 27 pacientes (QT: 15; QT + BV: 12) con terapia anti-angiogénica previa y aproximadamente un tercio de estos pacientes recibieron terapia ciega. Los 27 pacientes representan un subgrupo pequeño y heterogéneo, por lo que este resultado de análisis exploratorio no se considera representativo para la población de pacientes con exposición previa a terapia anti-angiogénica.

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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas en el Día 1 y topotecán 0.75 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutos en los días 1-3 (c/3 sem)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas en el Día 1 y topotecán 0.75 mg/m<sup>2</sup> 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 22.

**Tabla 22 Eficacia global por tratamiento con bevacizumab (población ITT) del estudio GOG-0240**

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + BV (n=227)
<b>Objetivo primario</b>		
Supervivencia global		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	12.9	16.8
HR [IC 95%]	0.74 [0.58;0.94] (valor de p <sup>5</sup> = 0.0132)	
<b>Objetivos secundarios</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de SLP (meses) <sup>1</sup>	6.0	8.3
HR [IC 95%]	0.66 [0.54;0.81] (valor de p <sup>5</sup> = <0.0001)	
<b>Mejor respuesta global</b>		
Tasa de respuesta <sup>2</sup>	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
IC 95% de tasas de respuesta <sup>3</sup>	[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 <sup>4</sup>	[2.4; 20.8]	
Valor de p (prueba de chi cuadrada)	0.0117	

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

<sup>2</sup> Pacientes con la mejor respuesta global o con CR o PR confirmadas

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

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

<sup>5</sup> 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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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. Éstos 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 23.

**Tabla 23 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 GOG 240, 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 22. 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 (%) Qt+bev vs QT HR (IC 95%),p	SLP (meses) Qt+bev vs QT HR (IC 95%),p	SG (meses) Qt+bev vs QT HR (IC 95%),p
<b>Bajo Riesgo (84)</b>	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
<b>Riesgo Medio (303)</b>	51 vs 36	7.9 vs 5.8	17.9 vs 12.1

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

		0.629 (0.483-0.818), <b>0.0006</b>	0.695 (0.511-0.943), <b>0.0196</b>
<b>Alto Riesgo (65)</b>	<b>23 vs 13</b>	<b>6.0 vs 3.0</b> 0.506 (0.277-0.926), <b>0.0272</b>	<b>12.1 vs 6.3</b> 0.377 (0.201-0.708), <b>0.0024</b>

### 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 ó 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 5º y 95º 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.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### ***Metabolismo***

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, después de administrar una dosis única IV de  $^{125}\text{I}$ -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 parase lleve a cabo el metabolismo o eliminación de bevacizumab.

### **Seguridad Preclínica**

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### ***Desarrollo fisial:***

En estudios hasta de 26 semanas de duración en monos cynomolgus, Avastin® 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  $\geq 0.8$  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 Avastin® 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 Avastin® en dosis que se encontraron en el rango de 2 a 50 mg/kg, durante un período 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 Avastin®, 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 Avastin® 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 Avastin® para afectar adversamente la cicatrización de heridas en el humano.

En los monos cynomolgus (macaco de Java), los efectos de Avastin® 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, Avastin® 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 Avastin® 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), Avastin® 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



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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, Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin®.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Avastin® 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

## **7. 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 Avastin® (*v. Reacciones secundarias y adversas*). Avastin® deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Las pacientes tratadas para el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico con Avastin® podrían tener mayor riesgo de fístula entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístula GI-vaginal) (*v. Reacciones secundarias y adversas*).

### **Fístula no GI**

Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado para desarrollar fístula cuando son tratados con Avastin®.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Se debe discontinuar permanentemente Avastin® en los pacientes con fístula traqueoesofágica o cualquier fístula de grado 4. Existe información limitada disponible sobre el uso continuo de Avastin® 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 Avastin®.

### **Hemorragia** (*v. Reacciones secundarias y adversas*)

Los pacientes tratados con Avastin® tienen un mayor riesgo de presentar hemorragias, especialmente las asociadas a tumores. Avastin® deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que experimenten sangrado de grado 3 ó 4, durante la terapia con Avastin®.

Los pacientes con metástasis al SNC no tratadas fueron excluidos rutinariamente de los estudios clínicos con Avastin® 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 Avastin® deberá ser discontinuado si se presenta hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin® 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 Avastin®, debido a que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia con Avastin® en esos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia con Avastin®, no mostraron un incremento en la tasa de sangrado grado 3 o más cuando fueron tratados concomitantemente con dosis completas de warfarina y Avastin®.

### **Infecciones oculares graves después de la preparación para uso no aprobado intravítreo** (*v. Reacciones secundarias y adversas*)

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 ampola 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 Avastin® pueden estar bajo riesgo de hemorragia pulmonar / hemoptisis grave y en algunos casos fatal (*v. Reacciones secundarias y adversas*). Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> ½ cucharadita de sangre rutilante) no deberán tratarse con Avastin®.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### Hipertensión

Se observó un incremento en la incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Avastin®. 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 Avastin®. No existe información sobre el efecto de Avastin® en los pacientes con hipertensión no controlada al momento de iniciar con la terapia de Avastin®. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial durante la terapia con Avastin® (*v. Reacciones secundarias y adversas*).

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

Avastin® 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. (*v. reacciones adversas y post-comercialización*)

### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Ha habido raros reportes de pacientes tratados con Avastin® 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 Avastin®. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Avastin® en los pacientes que experimentaron previamente SEPR (*v. post-comercialización*).

### Tromboembolismo arterial (*v. Reacciones Secundarias*)

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 Avastin® en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos quienes recibieron la quimioterapia sola.

Avastin® deberá suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen eventos tromboembólicos arteriales.

Pacientes que recibieron Avastin® 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 Avastin®. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Avastin®.

### Tromboembolismo venoso

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar bajo tratamiento con Avastin®.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

Las pacientes tratadas para el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico con Avastin® podrían tener mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (*v. Reacciones Secundarias y adversas*).

Avastin® 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,  $\leq 3$  grado necesitan ser vigilados de manera estrecha.

### **Insuficiencia cardiaca congestiva**

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

Se debe tener precaución al tratar con Avastin® a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, tales como enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca 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 Avastin® en comparación con la quimioterapia sola.

### **Cicatrización de heridas**

Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin®, el medicamento deberá

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

suspenderse hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia con Avastin® deberá suspenderse en caso de una cirugía electiva (*v. Reacciones secundarias y adversas*).

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

### **Proteinuria** (*v. Reacciones secundarias*)

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue más alta en los pacientes que recibieron Avastin® en combinación con quimioterapia en comparación con aquéllos que recibieron quimioterapia sola. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1.4% de los pacientes tratados con Avastin®. En caso de síndrome nefrótico, se debe suspender Avastin® 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 medicas apropiadas. No se recomienda premedicación sistémica.

### **Falla ovárica/Fertilidad**

Avastin® puede afectar la fertilidad en la 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 Avastin®.

### **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 Avastin® 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**

Avastin no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Avastin® en esta población. La adición de Avastin 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 rabdomiosarcoma metastásico pediátrico o sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis en sitios diferentes al de la mandíbula en pacientes menores de 18 años expuestos a Avastin® (v seguridad preclínica; desarrollo fisial)

### Uso geriátrico

Referirse a la sección *Tromboembolismo Arterial*.

### Deterioro renal

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin® en pacientes con deterioro renal.

### Deterioro hepático

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin® en pacientes con deterioro hepático.

## 8. 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 Avastin® podría traducirse en un resultado adverso del embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas (v. *Teratogénesis*). Se sabe que las IgG cruzan la barrera placentaria y Avastin® puede inhibir la angiogénesis en el feto. En el entorno de la post comercialización, se han observado casos de anormalidades del feto en mujeres tratadas con bevacizumab solo o combinado con quimioterapias embriotóxicas conocidas (v. *reacciones secundarias y adversas, post-comercialización*).

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

### 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 Avastin® 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 Avastin® y no reiniciar la

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

alimentación al pecho durante por lo menos 6 meses después de la administración de la última dosis de Avastin®.

### 9. 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 Avastin®, 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 (v. Precauciones generales)
- Hemorragia incluyendo hemorragia/hemoptisis pulmonar, la cual es más común en pacientes con CPCNP (v. Precauciones generales)
- Tromboembolismo Arterial (v. Precauciones generales)

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

Las reacciones farmacológicas medicamentosas más frecuentemente observadas a través de los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron Avastin® fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

La Tabla 23, enlista las reacciones farmacológicas medicamentosas asociadas con el uso de Avastin® 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, Avastin® 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.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

**Tabla 23. Reacciones medicamentosas muy comunes y comunes.**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Grado 3-5 NCI-CTC (≥ 2 % diferencia entre los brazos del estudio en al menos un ensayo)		Reacciones de todos los grados (≥ 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 cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorias, 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 recto-vaginales**	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

		Trastorno gastrointestinal Estomatitis Proctalga	
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 fístulas recto-vaginales son las fístulas 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 Avastin®.

#### **Perforación gastrointestinal y fístulas (v. Precauciones generales)**

Avastin® 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 fístula gastrointestinal [GI] y absceso) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Casos de perforaciones gastrointestinales se han observado en pacientes con glioblastoma en recaída.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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 Avastin®.

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 Avastin®.

En los estudios clínicos con Avastin®, se ha reportado fístulas 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 fístulas GI-vaginales fue de 8.3% en las pacientes tratadas con Avastin® y de 0.9% en los pacientes de control, todos las pacientes tenían antecedentes de radiación pélvica anterior. Las pacientes que desarrollan fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

### **Fístulas no GI** (*v. Precauciones generales*)

El uso de Avastin® se ha asociado con casos graves de fístulas 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 Avastin® 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 fístulas que involucran áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (p. ej., fístulas broncopleurales, biliar). También se han reportado fístulas 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 Avastin®, 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 Avastin®, en

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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 Avastin® 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 Avastin®, 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 Avastin® 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 Avastin® más quimioterapia comparado con hasta un 5% en los pacientes tratados solo con quimioterapia. Los eventos de hemorragia/ hemoptisis pulmonar grado 3-5 fueron observados en hasta el 2.3% de los pacientes tratados con Avastin® 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 (*v. Precauciones Generales*).

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.

Se puede presentar hemorragia intracraneal en los pacientes con recaídas por glioblastoma. En el estudio AVF3708g, se reportó hemorragia CNS en 2.4% (2/84) de los pacientes en el brazo de

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Avastin® solo (Grado 1); y en 3.8% (3/79) de los pacientes tratados con Avastin® e irinotecan (Grados 1, 2 y 4).

A través de todos los estudios clínicos realizados con Avastin®, la hemorragia mucocutánea se ha registrado en hasta el 50% de los pacientes tratados con Avastin®. Estas 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 Avastin®. 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** (*v. Precauciones generales*)

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 Avastin 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® o en la hospitalización.

Se han reportado muy raros casos de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron fatales (*v.Precauciones generales*). El riesgo de hipertensión asociada a Avastin® 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.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### **Tromboembolismo arterial**

Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes tratados con Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 irinotecan, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin® 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 Avastin® en combinación con irinotecán en comparación con hasta el 4.8% (4/84) de los pacientes que recibieron Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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.

En el estudio clínico BO21990, se observaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3 a 5 en el 7.6 % de los pacientes con glioblastoma recién diagnosticado tratados con Avastin® en combinación con quimioterapia y radioterapia en comparación con el 8.0% de los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia solas.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

### **Insuficiencia Cardíaca Congestiva.**

En los ensayos clínicos con Avastin®, 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 Avastin® 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 Avastin®, 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 antraciclinas y/o previa radiación a la pared torácica, pueden ser factores de riesgo posibles para el desarrollo de la ICC (*v. Precauciones generales*).

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/m<sup>2</sup>. 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** (*v. Precauciones generales*)

Debido a que Avastin® 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 Avastin®, fueron excluidos de participar en estudios Fase III.

A través de los ensayos clínicos de Avastin® 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 Avastin®. 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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

Avastin®, algunas de las cuales han tenido un desenlace fatal) ver la sección 2.4.1 *Advertencias y 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 Avastin®, en comparación con 0.9% en pacientes de brazo control.

En el estudio de los pacientes con recaídas de glioblastoma (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones de cicatrización de heridas post operatorias (incluyendo dehiscencia de heridas en el sitio de la craneotomía y filtración del fluido cerebroespinal) fue de 3.6% en los pacientes tratados con el agente único Avastin® y de 1.3% en los pacientes tratados con Avastin® más irinotecan.

En los pacientes con glioblastoma recién diagnosticado (estudio BO21990), la incidencia de las complicaciones de cicatrización postoperatorias de grado 3 a 5 (incluyendo complicaciones tras craneotomías) fue del 3.3% cuando se trataron con Avastin® en combinación con quimioterapia y radioterapia en comparación con el 1.6% cuando se trataron con quimioterapia y radioterapia solas.

### **Proteinuria** (*v. Precauciones generales*)

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 Avastin®. 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 Avastin®. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin® (*v. Precauciones Generales*). Se recomienda el análisis para proteinuria antes del inicio de la terapia con Avastin®. En la mayoría de los estudios clínicos los niveles de proteína en orina  $\geq 2\text{g}/24\text{ hr}$  condujeron a la suspensión de Avastin® hasta la recuperación a  $< 2\text{g}/24\text{ hr}$ .

### **Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión.**

En algunos estudios clínicos se reportaron reacciones anafilactoides y anafilácticas más frecuentemente en pacientes que recibían Avastin® en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos estudios clínicos de Avastin® es común (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

### **Falla ovárica/Fertilidad** (*v. Precauciones generales, Reacciones secundarias y adversas, Embarazo y lactancia y uso en poblaciones especiales*)

La incidencia de nuevos casos de falla ovárica, se definió como amenorrea de tres meses o más de duración, nivel FSH  $\geq 30\text{ mUI/mL}$  y prueba de embarazo negativa de suero  $\beta\text{-HGC}$ . Se reportaron



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

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.

### Infecciones

En el estudio clínico BO21990, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, fase III de Avastin® en combinación con quimioterapia más radioterapia para el tratamiento de pacientes con glioblastoma recién diagnosticado, la incidencia de infecciones de todos los Grados y de Grado 3-5 fue de 54.4% y 12.8 % en el grupo de bevacizumab más quimioterapia y radioterapia, frente a 39.1% y 7.8 % en el grupo de radioterapia más quimioterapia solas, respectivamente.

### Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estuvo asociada 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 Avastin® (v. *Tromboembolismo, en Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas*)

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 cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (>65 años) que recibieron Avastin®, en comparación con aquellos de ≤ 65 años de edad tratados con Avastin®.

### Post-Comercialización

**Tabla 24. 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 (v. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).
Trastornos en el sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara)** (v. Precauciones generales y reacciones secundarias y adversas) Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), (raro***) (v. Precauciones generales)
Trastornos Vasculares	Microangiopatía Trombótica Renal, manifestada clínicamente en forma de proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información sobre proteinuria, consulte Precauciones Generales, y <i>Proteinuria</i> en la sección de Estudios Clínicos.
Otros trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Perforación del septum nasal (frecuencia no conocida) Hipertensión pulmonar (frecuencia no conocida)



**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

	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)	<p>Endoftalmitis infecciosa<sup>4</sup> (frecuencia no conocida) (algunos casos han evolucionado a ceguera permanente), inflamación intraocular<sup>1,5</sup> 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).</p> <p>Un estudio observacional de las bases de datos<sup>1</sup> comparó el uso no aprobado intravítreo de Avastin® con el tratamiento aprobado en pacientes tratados para degeneración macular húmeda relacionada con la edad y reportó un aumento del riesgo de inflamación intraocular para Avastin® (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 Avastin®.</p>
Eventos sistémicos (reportados por el uso intravítreo no aprobado)	<p>Un estudio observacional de las bases de datos<sup>1</sup> comparó el uso no aprobado intravítreo de Avastin® 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 Avastin® (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 mortalidad<sup>2</sup>. Un estudio clínico controlado aleatorizado comparativo de</p>

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Avastin® (F.F. Solución)

	Avastin® como tratamiento no aprobado con otro tratamiento aprobado para pacientes con degeneración macular húmeda <sup>3</sup> relacionada con la edad, reportó un incremento de riesgo de eventos adversos sistémicos serios para Avastin®, la mayoría de ellos resultaron en hospitalización (HR ajustada 1.29; 95% IC: 1.01, 1.66) ( Incidencia 24.1% comparador 19.0%).
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con Avastin® asociado principalmente con el uso previo o combinado con bifosfonatos. Los casos de osteonecrosis en sitios distintos de la mandíbula, se han observado en pacientes pediátricos tratados con Avastin® (Dosis en poblaciones especiales) <sup>6</sup>
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, usualmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (poco común) (también consulte la sección 2.4.1 "Advertencias y precauciones generales")

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

<sup>1</sup> Gower et al. Tasas de eventos adversos después de la inyección intravítrea de Avastin® o Lucentis® para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad ARVO 2011, Póster 6644, datos en archivo

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> Uno de los casos reportados de infección de la extensión extraocular resultó en meningoencefalitis

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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 (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000)

\*\*\*\* Frecuentes (≥1 / 100 a <1/10)

## 10. 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 Avastin® y en los pacientes que recibieron Avastin® en combinación con interferón alfa-2<sup>a</sup>, erlotinib u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV), carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

### ***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 irinotecan (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. (*v. Hipertensión, Proteinuria, SEPR en Precauciones generales*)

### ***Radioterapia***

La seguridad y eficacia de la administración concomitante de quimioterapia (temozolomida), radioterapia y Avastin® se evaluó en el estudio BO21990, un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 921 pacientes con glioblastoma recién diagnosticado. En este estudio no se han reportado nuevos eventos adversos asociados a Avastin®.

La seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin® de este estudio, no se ha establecido en otras indicaciones.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

Pueden asociarse con la exposición a Avastin® 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 Avastin® 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).

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin<sup>®</sup> (F.F. Solución)

---

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 Avastin<sup>®</sup>. 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 Avastin<sup>®</sup>.

### 12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de Avastin<sup>®</sup>.

#### Mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Avastin<sup>®</sup>.

#### Efecto sobre la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de Avastin<sup>®</sup> 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 Avastin<sup>®</sup>, durante 13 ó 26 semanas. Las dosis asociadas con este efecto fueron  $\geq 4$  veces la dosis terapéutica humana o  $\geq 2$  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

Avastin<sup>®</sup> 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.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

### 13. 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.

Avastin® debe ser preparado por un profesional en los cuidados de la salud utilizando una técnica aséptica (*v. Instrucciones para su uso, manejo y desecho*).

La dosis inicial de Avastin® 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 Avastin® por eventos adversos. Si se indica, Avastin® debe ser permanentemente discontinuado o suspendido temporalmente como se describe en la Sección de Precauciones Generales.

***Avastin® no está formulado para uso intravítreo.*** (*v. Precauciones generales*)

#### Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin® administrada como infusión intravenosa es como sigue:

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

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

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

### **Cáncer de Mama localmente recurrente o metastásico (CMm)**

La dosis recomendada de Avastin® es 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas ó 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

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

### **Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas localmente avanzado, metastásico o recurrente (CPCNP)**

Avastin® se administra en adición a la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguido por Avastin® como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa.

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

### **Glioma Maligno (Grado IV de la OMS) – Glioblastoma**

La dosis recomendada de Avastin® es administrada como infusión intravenosa, como se indica

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**Avastin® (F.F. Solución)**

---

Glioblastoma recién diagnosticado:

Avastin® (10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas) se administra en combinación con temozolomida y radioterapia durante 6 semanas.

Tras la interrupción del tratamiento por 4 semanas, Avastin® (10 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 2 semanas) se reinicia en combinación con temozolomida hasta por 6 ciclos con una duración de 4 semanas.

Después de la administración de hasta 6 ciclos de Avastin® combinado con temozolomida, se sigue administrando Avastin® (15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas) como un agente único hasta la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de enfermedad recurrente:

10 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg del peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin® hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

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

La dosis recomendada de Avastin® 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 Avastin® como único agente por 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Avastin® a dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal dado una vez cada 3 semana como infusión intravenosa también ha demostrado una

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

prolongación estadísticamente significativa de la SLP.

### Tratamiento en enfermedad recurrente

#### Resistente al platino:

10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas cuando se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, o doxorubicina liposomal pegilada.

15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas cuando se administra en combinación con topotecan 1.25mg/m<sup>2</sup> en días 1-5 en esquema trisemanal.

#### Sensible al platino:

15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas cuando se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina por 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos por el uso de Avastin® en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

### Cáncer cervicouterino

Avastin® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (*Ver la sección de eficacia clínica, el estudio GOG-0240 para más detalles sobre los regímenes de quimioterapia*).

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

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

### Instrucciones para dosis especiales

#### Dosis en poblaciones especiales

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



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Avastin® (F.F. Solución)

---

***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 Avastin® en los pacientes con insuficiencia renal.

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

### *Instrucciones para su uso, manejo y desecho*

Avastin® no ha sido formulado para uso intravítreo.

**Las infusiones de Avastin® no deberán administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa o de glucosa.**

**No deberá administrarse en pulso o bolo intravenoso.**

Avastin® 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 ampula, 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.

Avastin® no está formulado para su uso intravítreo.

### *Incompatibilidades*

No se han observado incompatibilidades entre Avastin® y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina. Se observó un perfil de degradación dependiente de la concentración de Avastin® al diluirse con soluciones de dextrosa (5%).

### *Empaques*

Conforme a los requisitos locales.

### *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, en caso de estar disponibles en su localidad.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
Avastin® (F.F. Solución)

---

#### 14. 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.

#### 15. PRESENTACIONES

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

Caja con un frasco ampula con 400 mg/16 mL

#### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

***Avastin® no debe utilizarse después de la fecha de caducidad (CAD) que se muestra en el empaque.***

Consérvese el frasco ampula en su empaque original, en refrigeración de 2 °C a 8 °C. Protéjase de la luz directa.

#### **NO SE CONGELE. NO SE AGITE.**

Avastin® no contiene ningún conservador antimicrobiano; por lo tanto, se debe tener cuidado en asegurar la esterilidad de la solución durante la preparación.

La estabilidad química y física durante su uso, fue demostrada durante 48 horas a 2°C - 30°C en solución de cloruro de sodio al 0.9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse inmediatamente. Hecha la mezcla el producto se conserva máximo durante 24 hrs a 2°C - 8°C.

#### 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas

Su venta requiere receta médica

No se deje al alcance de los niños

Literatura exclusiva para médicos.

No se use en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

El médico especialista, será quien decida si Avastin se administrará en aquellos pacientes que no hayan recibido Bevacizumab previamente.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
Avastin® (F.F. Solución)

---

Fax: [55] 52585475  
correo: [mexico.info@roche.com](mailto:mexico.info@roche.com)

**18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN**

Titular del Registro:

**F. Hoffmann- La Roche, Ltd.**

Grenzacherstrasse 124,  
4070 Basilea, Suiza.

Representante legal en México:

**Productos Roche, S.A. de C.V.**

Cerrada de Bezares No. 9,  
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,  
Deleg. Miguel Hidalgo,  
Ciudad de México, México.

(Logo ROCHE)

® Marca Registrada

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

Reg. No. 097M2005 SSA IV