

**Avastin®**

Bevacizumab

Octubre de 2022

---

**1. DESCRIPCIÓN**

**1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Agente antineoplásico

Código ATC: L01F G01

**1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para infusión

**1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Líquido estéril, entre límpido y ligeramente opalescente, entre incoloro y marrón claro, para infusión intravenosa (i.v.).

Avastin no ha sido formulado para su uso intravítreo (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

**1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD**

Producto estéril.

**1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Principio activo: Bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado).

Avastin se presenta en viales monodosis de 4 ml y 16 ml, que contienen 100 mg y 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml), respectivamente.

Cada vial de Avastin de 100 mg contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de Avastin de 400 mg contiene 400 mg de bevacizumab.

Excipientes:  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (fosfato de sodio monobásico-monohidrato), fosfato de disodio anhidro, polisorbato 20, agua esterilizada para inyectables.

## **2. DATOS CLÍNICOS**

### **2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

#### ***Cáncer colorrectal metastásico (CCRm)***

Avastin en asociación con quimioterapia que incluya alguna fluoropirimidina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

#### ***Cáncer de mama localmente recidivante o metastásico (CMm)***

Avastin en asociación con quimioterapia antineoplásica convencional está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama localmente recidivante o metastásico.

Avastin en combinación con taxanos, capecitabina o gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia antineoplásica de primera línea.

#### ***Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recidivante***

Avastin, combinado con quimioterapia que incluya algún derivado del platino, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen *EGFR*.

#### ***Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)***

Avastin asociado al interferón  $\alpha$ -2a está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico.

#### ***Glioma maligno (grado IV según la clasificación de la OMS) - Glioblastoma***

Avastin en asociación con radioterapia y temozolomida está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico.

Avastin, en monoterapia o combinado con irinotecán, está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma después de la recidiva o la progresión de la enfermedad.

#### ***Cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario***

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario, el cáncer de la trompa de Falopio y el cáncer peritoneal primario.

Avastin en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio y cáncer peritoneal primario recidivantes y sensibles a los derivados del platino.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

Avastin en asociación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposómica pegilada está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recidivantes y resistentes a derivados del platino que previamente no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia.

***Cáncer cervicouterino***

Avastin combinado con paclitaxel y cisplatino o con paclitaxel y topotecán está indicado en el tratamiento del carcinoma cervicouterino persistente, recidivante o metastásico.

## **2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

***Instrucciones generales***

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

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de cambiar o alternar entre Avastin y productos que son biosimilares, pero a los que no se considera intercambiables. Así pues, es necesario considerar cuidadosamente el perfil beneficio-riesgo de tal alternancia o cambio.

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.), con una duración de 90 minutos. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones ulteriores pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si está indicado, se suspenderá permanente o temporalmente la administración de Avastin, tal como se describe en el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

Avastin no ha sido formulado para uso intravítreo (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

***Cáncer colorrectal metastásico (CCRm)***

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

*Tratamiento de primera línea:* 5 mg/kg 1 vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg 1 vez cada 3 semanas.

*Tratamiento de segunda línea:* 5 mg/kg o 10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas.

Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes tratados previamente con este medicamento pueden proseguir el tratamiento con Avastin después de la primera progresión (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia - Estudio ML18147*).

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

***Cáncer de mama localmente recidivante o metastásico (CMm)***

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, administrada en infusión i.v.

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

***Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recidivante***

*Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino*

Avastin se administra junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante  $\leq 6$  ciclos de tratamiento, y después en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con un régimen de quimioterapia que incluya cisplatino es de 7,5 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con un régimen de quimioterapia que incluya carboplatino es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

*Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib*

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad.

Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

***Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)***

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v.

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

***Glioma maligno (grado IV según la clasificación de la OMS) - Glioblastoma***

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

*Glioblastoma de reciente diagnóstico:* Avastin (10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas) se administra en asociación con temozolomida y radioterapia durante 6 semanas.

Tras un periodo sin tratamiento de 4 semanas, se reinicia la administración de Avastin (10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas) en combinación con temozolomida durante  $\leq 6$  ciclos, de 4 semanas cada uno.

Después de  $\leq 6$  ciclos de tratamiento combinado con Avastin y temozolomida, Avastin (15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas) se mantiene en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

*Tratamiento de la recidiva tumoral:* 10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas o 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

***Cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario***

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente.

*Tratamiento de primera línea:* 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante  $\leq 6$  ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que antes suceda).

*Tratamiento de la recidiva tumoral:* Cáncer sensible a los derivados del platino:  
15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas cuando se administre en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos; a continuación, uso continuado de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

Como alternativa, 15 mg/kg cada 3 semanas cuando se administre en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos; a continuación, uso continuado de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer resistente a los derivados del platino:  
10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas cuando se administre en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposómica pegilada (v. los regímenes de quimioterapia en 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia - Estudio MO22224*).

Como alternativa, 15 mg/kg cada 3 semanas cuando se administre en combinación con topotecán administrado los días 1-5, cada 3 semanas (v. el régimen de quimioterapia en 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio MO22224*).

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

### ***Cáncer cervicouterino***

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia - Estudio GOG-0240* se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

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

#### **2.2.1 Pautas posológicas especiales**

***Uso en pediatría:*** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años) (v. 2.5.4 *Uso en pediatría*).

***Uso en geriatría:*** No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años.

***Insuficiencia renal:*** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

***Insuficiencia hepática:*** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

### **2.3 CONTRAINDICACIONES**

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- cualquier componente del producto;
- productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

### **2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### ***Perforaciones y fistulas gastrointestinales***

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*) y de perforación de la vesícula biliar (v. 2.6.2 *Reacciones adversas - Experiencia poscomercialización*). Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin en caso de perforación gastrointestinal. *Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y*

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

*cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas entero-vaginales) (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos, Perforaciones y fístulas gastrointestinales).*

***Fístulas no gastrointestinales (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos)***

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de desarrollar fístulas (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo gastrointestinal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

***Hemorragia (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos)***

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos, Hemorragia). Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaban metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos, Hemorragia). Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, dado que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Así pues, se actuará con cautela antes de iniciar el tratamiento con Avastin en estos pacientes. Sin embargo, no parece que los pacientes que sufrieron una trombosis venosa mientras seguían tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado  $\geq 3$  al recibir dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

***Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no autorizado (v. 2.6.2 Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización)***

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no autorizado de Avastin formulado a partir de viales aprobados para la administración i.v. a pacientes con cáncer. Algunos de estos episodios han dado lugar a diversos grados de pérdida de visión, incluida la ceguera permanente.

***Hemorragia pulmonar/hemoptisis (v. 2.6 Reacciones adversas)***

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragias pulmonares o hemoptisis de carácter grave, y en algunos casos con desenlace mortal (v. 2.6.1

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

*Reacciones adversas - Ensayos clínicos, Hemorragia*). Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar o hemoptisis (>½ cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

***Hipertensión***

Se ha observado una incidencia elevada de hipertensión arterial en los pacientes tratados con Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay información sobre el efecto de Avastin en pacientes que presentan hipertensión no controlada en el momento de iniciar la administración de Avastin. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló suficientemente con un tratamiento antihipertensor convencional adecuado para la situación del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de hipertensión clínicamente importante que no pueda controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensor o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos* y 2.6.2 *Reacciones adversas - Experiencia poscomercialización*).

***Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)***

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), un trastorno nervioso raro que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación mediante técnicas de neurodiagnóstico por imágenes, preferentemente mediante resonancia magnética nuclear (RMN). En los pacientes que presenten un SEPR se recomienda tratar los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, además de retirar Avastin. Se desconoce el perfil de seguridad de Avastin tras reiniciar su administración en pacientes que hayan presentado anteriormente un SEPR (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos* y 2.6.2 *Reacciones adversas - Poscomercialización*).

***Tromboembolia arterial***

En los ensayos clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales —incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto agudo de miocardio— fue superior en los pacientes que recibieron Avastin y quimioterapia que en los tratados exclusivamente con quimioterapia.

Avastin se suspenderá definitivamente en los pacientes que presenten eventos tromboembólicos arteriales.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos arteriales mientras reciben Avastin. Se debe actuar con cautela al tratar a tales pacientes con Avastin.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

***Tromboembolia venosa (v. 2.6 Reacciones adversas)***

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos (v. 2.6.1 *Tromboembolia venosa*).

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con eventos tromboembólicos venosos potencialmente mortales (grado 4), incluida la embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado  $\leq 3$ .

***Insuficiencia cardíaca congestiva (v. 2.6 Reacciones adversas)***

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las manifestaciones clínicas fueron desde la disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hasta la ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

Se debe actuar con cautela al administrar Avastin a pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, como una coronariopatía preexistente o una ICC.

La mayoría de los pacientes que sufrieron una ICC presentaban un cáncer de mama metastásico y habían recibido anteriormente tratamiento con antraciclinas o radioterapia en la parte izquierda de la pared torácica o presentaban otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido anteriormente antraciclinas, no aumentó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclinas más bevacizumab en comparación con el grupo que recibió solamente antraciclinas. En los estudios AVF3694g y AVF3693g, los eventos de ICC de grado  $\geq 3$  fueron algo más frecuentes en los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia que en aquellos que únicamente recibieron quimioterapia. Esto concuerda con los resultados obtenidos en pacientes de otros estudios del cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

***Neutropenia***

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril o infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia.

***Cicatrización de las heridas***

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

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse temporalmente ante una intervención quirúrgica programada (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En los pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente (v. 2.6.2 *Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización*).

***Proteinuria (v. 2.6 Reacciones adversas)***

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes que recibieron Avastin en asociación con quimioterapia que en los tratados solamente con quimioterapia. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

***Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico), reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.6 Reacciones adversas - Ensayos clínicos y Experiencia poscomercialización)***

Los pacientes corren el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico) y relaciones relacionadas con la infusión. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma. Si se produce una reacción anafiláctica, se suspenderá permanentemente la infusión y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que se resuelvan los síntomas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Avastin en caso de reacción grave (grado  $\geq 3$ ) relacionada con la infusión. No está justificada la premedicación sistemática.

***Insuficiencia ovárica/Fecundidad (v. 2.5.1 Uso en poblaciones especiales - Mujeres y hombres con posibilidad de procrear y 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos)***

Avastin puede alterar la fecundidad femenina, por lo que antes de comenzar el tratamiento en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas se deben comentar con ellas las estrategias para preservar la fecundidad.

**2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

No procede.

### **2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ahora bien, no hay indicios de que el tratamiento con Avastin dé lugar a un aumento de eventos adversos que puedan alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas o afectar la capacidad mental.

## **2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear**

#### ***Fecundidad***

Avastin puede alterar la fecundidad femenina, por lo que antes de comenzar el tratamiento en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas se deben comentar con ellas las estrategias para preservar la fecundidad (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

En estudios de seguridad con dosis múltiples realizados en animales se ha demostrado que el bevacizumab puede tener un efecto adverso en la fertilidad de las hembras (v. 3.3.3 *Alteración de la fecundidad*). En un subestudio en 295 mujeres premenopáusicas se reveló una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab que en el grupo de referencia; tras retirar el bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

#### ***Anticoncepción***

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

### **2.5.2 Embarazo**

Se ha demostrado que la angiogénesis tiene una importancia crucial en el desarrollo fetal. La inhibición de la angiogénesis tras la administración de Avastin podría dar lugar a un desenlace adverso del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y convenientemente controlados en mujeres embarazadas (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*). Las inmunoglobulinas G (IgG) atraviesan la barrera placentaria, por lo que Avastin podría inhibir la angiogénesis en el feto. Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab en monoterapia o en combinación con otros conocidos antineoplásicos embriotóxicos (v. 2.6.1 *Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización*).

Así pues, no debe administrarse Avastin durante el embarazo.

#### ***Parto***

No procede.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

**2.5.3 Lactancia**

Se ignora si el bevacizumab se excreta en la leche materna humana. Considerando que la IgG materna se excreta en la leche y que Avastin puede afectar al crecimiento y el desarrollo del lactante, se recomendará a las mujeres que dejen de amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Avastin y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de Avastin.

**2.5.4 Uso en pediatría**

No se ha aprobado el uso de Avastin en pacientes menores de 18 años. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en esta población. La adición de Avastin al tratamiento habitual no demostró asociarse a un beneficio clínico en pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos de fase II: uno realizado en pacientes pediátricos con glioma de alto grado y otro en pacientes pediátricos con rhabdomioma metastásico o con sarcomas metastásicos de tejidos blandos distintos del rhabdomioma.

En artículos publicados, se han descrito casos de osteonecrosis en lugares aparte de la mandíbula en pacientes menores de 18 años expuestos a Avastin (v. 2.6.2 *Experiencia poscomercialización* y 3.3.5 *Datos no clínicos sobre seguridad - Otros efectos [Desarrollo físico]*).

**2.5.5 Uso en geriatría**

Consúltese el subapartado *Tromboembolia arterial* del apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

**2.5.6 Insuficiencia renal**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

**2.5.7 Insuficiencia hepática**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

**2.6 REACCIONES ADVERSAS**

**2.6.1 Ensayos clínicos**

***Resumen del perfil de seguridad***

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en asociación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población de aproximadamente 5500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 *Experiencia poscomercialización* se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización. Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

- Perforación gastrointestinal (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*)
- Hemorragias, incluida la hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*)
- Tromboembolia arterial (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*)

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

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron la hipertensión arterial, la fatiga o la astenia, la diarrea y el dolor abdominal.

***Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos***

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ). Estas reacciones se produjeron con una diferencia  $\geq 2\%$  en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios comunes de terminología [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia  $\geq 10\%$  en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

**Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes**

<b>Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)</b>	<b>Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia <math>\geq 2\%</math> entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)</b>		<b>Reacciones de todos los grados (diferencia <math>\geq 10\%</math> entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)</b>
	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Muy frecuentes</b>

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>		Septicemia Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
<b><i>Trastornos del sistema inmunitario</i></b>		Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y reacciones relacionadas con la infusión	
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	Neuropatía sensitiva periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
<b><i>Trastornos oculares</i></b>			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	Hipertensión arterial	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión arterial
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula rectovaginal** Trastorno gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

<b>Trastornos endocrinos</b>			Insuficiencia ovárica*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Sequedad cutánea Cambio de coloración de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Debilidad muscular Mialgias Artralgias Dolor de espalda	Artralgias
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Astenia Fatiga	Dolor Letargo Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Dolor pélvico	
<b>Exploraciones complementarias</b>			Disminución del peso

\* De acuerdo con los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes.

\*\* Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

***Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos***

En pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones, notificadas de acuerdo con los NCI-CTC para la evaluación de la toxicidad.

***Perforaciones y fístulas gastrointestinales (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

Se ha asociado Avastin a casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se han notificado casos de perforación gastrointestinal con una incidencia <1 % en pacientes con cáncer de mama metastásico o CPNM no escamoso metastásico, ≤2 % en pacientes con cáncer renal metastásico, glioblastoma de reciente diagnóstico, así como en pacientes con cáncer de ovario, y ≤2,7 % (incluidas las fístulas y los abscesos gastrointestinales) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. También se han observado casos de perforación gastrointestinal en pacientes con glioblastoma recidivante.

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

La presentación de estos eventos adversos varió en lo que se refiere al tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos presentaban una inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia. No se

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

ha establecido una asociación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal y la perforación gastrointestinal con Avastin.

Se notificaron casos con desenlace mortal en una tercera parte de las perforaciones gastrointestinales graves, lo que representa el 0,2-1 % de todos los pacientes tratados con Avastin.

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

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

***Fístulas no gastrointestinales (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

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

En casos poco frecuentes ( $\geq 0,1$  % a  $< 1$  %) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales aparte del tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

***Hemorragia***

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3-5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4-6,9 % en los pacientes tratados con Avastin y del 0-4,5 % en el grupo de referencia que recibió quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin fueron predominantemente hemorragias asociadas al tumor (véase más adelante) y hemorragias mucocutáneas leves (por ejemplo: epistaxis).

***- Hemorragia asociada al tumor***

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva principalmente en estudios en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antiirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa,

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación del tumor antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables con una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y las características histopatológicas de carcinoma escamoso. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue  $\leq 9,3$  % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en  $\leq 2,3$  % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en  $< 1$  % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

En pacientes con cáncer colorrectal se han referido casos de hemorragias gastrointestinales, incluida la hemorragia rectal y la melena, a las que se ha considerado hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos de 13 ensayos aleatorizados concluidos y realizado en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3 %) con metástasis encefálicas sufrieron hemorragias en el SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) no expuestos al bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis encefálicas tratadas (que incluyeron a cerca de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia de grado 2 en el SNC.

Los pacientes con glioblastoma recidivante pueden presentar una hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g, se notificaron hemorragias en el SNC en el 2,4 % (2/84) de los pacientes del grupo tratado sólo con Avastin (grado 1) y en el 3,8 % (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los ensayos clínicos con Avastin, se observaron *hemorragias mucocutáneas* en  $\leq 50$  % de los pacientes tratados con Avastin. Fueron la mayoría de las veces epistaxis de grado 1 según los NCI-CTC, que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin intervención médica y no requirieron ningún cambio del régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad indican que la incidencia de hemorragias mucocutáneas leves (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

También se han notificado eventos menos frecuentes de hemorragias mucocutáneas leves en otras zonas (por ejemplo: hemorragias gingivales o vaginales).

***Hipertensión (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en  $\leq 1,0$  % de los pacientes tratados con Avastin y en  $\leq 0,2$  % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

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

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensores orales, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), diuréticos y antagonistas del calcio. En raras ocasiones fue preciso suspender el tratamiento con Avastin u hospitalizar al paciente.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). El riesgo de hipertensión arterial asociada a Avastin no se correlacionó con las características iniciales de los pacientes, las enfermedades subyacentes o el tratamiento concomitante.

***Síndrome de encefalopatía posterior reversible (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

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

***Tromboembolia***

***- Tromboembolia arterial***

Entre los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones se observó una incidencia elevada de eventos tromboembólicos arteriales, como accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre  $\leq 5,9$  % en los grupos que recibieron Avastin y  $\leq 1,7$  % en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8 % de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el 0,5 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en  $\leq 2,7$  % de

## **Avastin (RO 4876646)**

### **CDS 40.0**

los pacientes tratados con Avastin y en  $\leq 0,5$  % de los pacientes del grupo de referencia; el infarto de miocardio se registró en  $\leq 1,4$  % de los pacientes tratados con Avastin y en  $\leq 0,7$  % de los pacientes de los grupos de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11 % (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el 5,8 % (6/104) de los pacientes del grupo de referencia, que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en  $\leq 6,3$  % (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en  $\leq 4,8$  % (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

#### ***- Tromboembolia venosa (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del 2,8-17,3 % en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el 3,2-15,6 % en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia. Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en  $\leq 7,8$  % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con  $\leq 4,9$  % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

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

En el ensayo clínico BO21990, se observaron eventos de tromboembolia venosa de grado 3-5 en el 7,6 % de los pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico tratados con Avastin combinado con quimioterapia y radioterapia, en comparación con el 8,0 % en los pacientes tratados solamente con quimioterapia y radioterapia.

#### ***Insuficiencia cardíaca congestiva***

En los estudios clínicos de Avastin se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g y AVF3693g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se notificaron casos de ICC de grado  $\geq 3$  en  $\leq 3,5$  % de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con  $\leq 0,9$  % en los grupos de referencia. En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas junto con bevacizumab, la incidencia de ICC de grado  $\geq 3$  en los grupos respectivos de tratamiento con bevacizumab y de referencia fue similar a la obtenida en los otros estudios en el cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo tratado con una antraciclina más bevacizumab y 0 % en el grupo que recibió una antraciclina y placebo. Además, la incidencia

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fue similar en el grupo tratado con una antraciclina más Avastin (6,2 %) y en el grupo que recibió una antraciclina y placebo (6,0 %).

La mayoría de los pacientes que presentaron una ICC durante los ensayos en el cáncer de mama metastásico mostraron una mejoría de los síntomas o de la función del ventrículo izquierdo después de instaurar el tratamiento pertinente.

En la mayoría de los ensayos clínicos de Avastin, se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV según la clasificación de la NYHA, por lo que no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a las antraciclinas o la radioterapia previa en la pared torácica posiblemente sean factores de riesgo de aparición de ICC (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina  $>300 \text{ mg/m}^2$ . En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

***Cicatrización de las heridas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de las heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de las heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de comenzar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de las heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la intervención quirúrgica. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas, algunas de ellas con desenlace mortal (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en  $\leq 1,1$  % de los pacientes que recibieron Avastin y en  $\leq 0,9$  % de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de las heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6 % en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3 % en los que recibieron Avastin más irinotecán.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

En pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico (estudio BO21990), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 (incluidas las complicaciones tras la craneotomía) fue del 3,3 % en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia y radioterapia y del 1,6 % en los que recibieron solamente quimioterapia y radioterapia.

***Proteinuria (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en  $\leq 8,1$  % de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en  $\leq 1,4$  % de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina  $\geq 2$  g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor  $< 2$  g/24 h.

***Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico), reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.2 Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización)***

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y anafilactoides más frecuentemente en los pacientes tratados con Avastin combinado con quimioterapia que en aquellos que solamente recibieron quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de Avastin es frecuente ( $\leq 5$  % en los pacientes tratados con bevacizumab).

***Insuficiencia ovárica / Fecundidad (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.5.1 Uso en poblaciones especiales, Mujeres y hombres con posibilidad de procrear)***

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como la presencia de amenorrea durante  $\geq 3$  meses, una concentración de FSH  $\geq 30$  MUI/ml y un resultado negativo en la prueba de embarazo mediante la determinación de la  $\beta$ -HCG en el suero. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con bevacizumab. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

***Infecciones (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)***

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

### ***Pacientes ancianos***

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes  $\leq 65$  años, al administrar tratamiento con Avastin (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos, Tromboembolia*). Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes  $>65$  años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó ningún aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos ( $>65$  años) que recibieron Avastin, en comparación con los pacientes  $\leq 65$  años tratados con Avastin.

### ***Alteraciones analíticas***

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ( $\geq 2\%$ ) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

## **2.6.2 Experiencia poscomercialización**

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

**Tabla 2 Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>		

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

Fascitis necrotizante <sup>1, 2</sup>	Rara	107
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Encefalopatía hipertensiva <sup>2, 3</sup>	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) <sup>2</sup>	Rara	36
<b>Trastornos vasculares</b>		
Microangiopatía trombotica renal, manifestada clínicamente como proteinuria <sup>2, 3</sup>	Desconocida	71, 72
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Osteonecrosis de mandíbula <sup>4</sup>	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula <sup>5, 6</sup>	Desconocida	118
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>		
Anomalías fetales <sup>7</sup>	Desconocida	115

<sup>1</sup> Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.

<sup>2</sup> V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

<sup>3</sup> V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

<sup>4</sup> Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

<sup>5</sup> Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

<sup>6</sup> La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

<sup>7</sup> Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

**Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización**

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

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

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de

## **Avastin (RO 4876646)**

### **CDS 40.0**

inflamación intraocular con Avastin (*hazard ratio* [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

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

#### ***Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)***

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

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

## **2.7 SOBREDOSIS**

La dosis más alta estudiada en el ser humano (20 mg/kg cada 2 semanas, por vía i.v.) se asoció a migraña intensa en varios pacientes.

## **2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

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

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética del bevacizumab. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón  $\alpha$ -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

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

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón  $\alpha$ -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

***Bevacizumab en asociación con el malato de sunitinib***

En dos estudios clínicos del carcinoma renal metastásico se notificaron casos de anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) en asociación con el malato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el malato de sunitinib (v. «Hipertensión», «Proteinuria», «Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible» en 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

***Radioterapia***

La seguridad y la eficacia de la administración concomitante de quimioterapia (temozolomida), radioterapia y Avastin se evaluaron en el estudio BO21990, un ensayo de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego), comparativo con placebo, de 921 pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico. En este estudio no se notificaron nuevos eventos adversos asociados a Avastin.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin en otras indicaciones.

**3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

**3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

**3.1.1 Mecanismo de acción**

Avastin (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y neutraliza su actividad biológica. El bevacizumab contiene regiones marco humanas con regiones de unión al antígeno de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF. El bevacizumab se produce por tecnología de ADN recombinante (ingeniería genética) en un sistema de expresión en células de mamífero (en células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante un proceso que incluye etapas de inactivación y eliminación vírica. El bevacizumab consta de 214 aminoácidos y tiene una masa molecular de aproximadamente 149 000 Da.

Avastin inhibe la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 y KDR, en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores, lo que a su vez inhibe el crecimiento tumoral. La administración de bevacizumab o su anticuerpo murino original a modelos de xenoinjerto de cáncer en ratones atímicos («desnudos») se tradujo en una amplia actividad antitumoral en

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

diversos tipos de cáncer humano, como los de colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y disminuyó la permeabilidad microvascular.

### **3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia**

#### ***Cáncer colorrectal metastásico (CCRm)***

En tres estudios clínicos aleatorizados y comparativos con un tratamiento activo se estudiaron la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada de Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas) en el carcinoma metastásico de colon o recto en asociación con quimioterapia de primera línea que incluyera una fluoropirimidina. Avastin se combinó con 2 regímenes quimioterápicos:

- **AVF2107g:** Una pauta semanal de irinotecán/5-FU/leucovorina en inyección i.v. rápida (embolada) (régimen IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas.
- **AVF0780g:** En asociación con 5-FU/leucovorina (5-FU/LV) en inyección i.v. rápida durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park).
- **AVF2192g:** En asociación con 5-FU/leucovorina (5-FU/LV) en inyección i.v. rápida durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán.

Se han realizado otros 3 estudios con Avastin en pacientes con CCRm: primera línea (NO16966), segunda línea sin tratamiento previo con Avastin (E3200), y segunda línea con tratamiento previo con Avastin tras la progresión de la enfermedad bajo el tratamiento de primera línea (ML18147). En estos estudios, Avastin se administró conforme a los siguientes regímenes posológicos, en combinación con FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatino), XELOX (capecitabina/oxaliplatino), y fluoropirimidina/irinotecán y fluoropirimidina/oxaliplatino:

- **NO16966:** Avastin en dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas, combinado con capecitabina oral y oxaliplatino i.v. (XELOX), o Avastin en dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas, en asociación con leucovorina más 5-FU en inyección i.v. rápida, y a continuación 5-FU en infusión y oxaliplatino por vía i.v. (FOLFOX-4).
- **E3200:** Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en asociación con leucovorina y 5-FU en inyección i.v. rápida, seguidos por 5-FU en infusión más oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4) en pacientes no tratados previamente con Avastin.
- **ML18147:** Avastin en dosis de 5,0 mg/kg cada 2 semanas o Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas en asociación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con Avastin. La elección de un régimen de quimioterapia que incluyera irinotecán u oxaliplatino dependió de si se usó oxaliplatino o irinotecán en el tratamiento de primera línea (cambio de tratamiento).

#### **AVF2107g**

Se trató de un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con un tratamiento activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con IFL en el tratamiento

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se asignó aleatoriamente a 813 pacientes al tratamiento con IFL + placebo (grupo 1) o con IFL+Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas; grupo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibió 5-FU/LV en inyección i.v. rápida + Avastin (grupo 3). Como se había especificado previamente, la inclusión en el grupo 3 se suspendió una vez conocida y considerada aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL.

La variable principal de valoración de la eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta global (v. detalles en la tabla 3). El beneficio clínico de Avastin, determinado mediante la supervivencia, se observó en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluidos los definidos por edad, sexo, estado general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

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

	<b>AVF2107g</b>	
	Grupo 1 IFL + Placebo	Grupo 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	411	402
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	15,6	20,3
IC 95 %	14,29-16,99	18,46-24,18
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup>	0,660 ( <i>p</i> = 0,00004)	
<u>Variable de valoración secundaria: Supervivencia sin progresión</u>		
Mediana (meses)	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i>	0,54 ( <i>p</i> <0,00001)	
Tasa de respuesta global	34,8 %	44,8 %
	(p = 0,0036)	

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

<sup>b</sup> En comparación con el grupo de referencia.

En los 110 pacientes asignados aleatoriamente al grupo 3 (5-FU/LV + Avastin) antes de la suspensión de este grupo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses, y la mediana de la supervivencia sin progresión fue de 8,8 meses.

**AVF2192g**

En este ensayo clínico de fase II, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo, se investigó el uso de Avastin en asociación con 5-FU/leucovorina como

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. En total, 105 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de 5-FU/LV + placebo y 104 al grupo de 5-FU/LV+Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se mantuvieron hasta la progresión de la enfermedad.

La adición de 5 mg/kg de Avastin cada 2 semanas al régimen de 5-FU/LV se acompañó de una tasa de respuesta objetiva más elevada, a una supervivencia sin progresión significativamente más prolongada y a una tendencia a la prolongación de la supervivencia, en comparación con el régimen de 5-FU/LV solo.

**NO16966**

Se trató de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (para el bevacizumab), para evaluar el uso de Avastin en dosis de 7,5 mg/kg en asociación con capecitabina oral y oxaliplatino i.v. (XELOX), con administración cada 3 semanas, o Avastin en dosis de 5 mg/kg en asociación con leucovorina con 5-FU en inyección i.v. rápida, seguidos de 5-FU en infusión, con oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4), con administración cada 2 semanas. El estudio constaba de dos partes: una parte inicial sin enmascaramiento, con 2 grupos (parte I), en la que se asignó aleatoriamente a los pacientes a dos grupos de tratamiento diferentes (XELOX y FOLFOX-4), y una segunda parte de diseño factorial 2 × 2 con 4 grupos (parte II), en la que se distribuyó aleatoriamente a los pacientes entre cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la parte II, la asignación del tratamiento se sometió a doble enmascaramiento con respecto a Avastin.

En la parte II del ensayo se asignó aleatoriamente aproximadamente a 350 pacientes a cada uno de los 4 grupos del estudio.

**Tabla 4 Regímenes terapéuticos en el estudio N016966 (CCRm)**

	<b>Tratamiento</b>	<b>Dosis inicial</b>	<b>Pauta posológica</b>
FOLFOX-4 o bien FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Leucovorina	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Leucovorina los días 1 y 2
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> en inyección i.v. rápida, 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 h	5-FU en inyección i.v. rápida/infusión i.v., cada una los días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o bien XELOX+ Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 v/d	Capecitabina oral 2 v/d durante 2 semanas (y a continuación 1 semana sin tratamiento)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-FU: Inyección i.v. rápida inmediatamente después de la leucovorina.			

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

La variable principal de valoración de la eficacia en este ensayo fue la duración de la supervivencia sin progresión. Los dos objetivos principales en este estudio eran: demostrar que XELOX no era inferior a FOLFOX-4 y demostrar que Avastin en asociación con la quimioterapia FOLFOX-4 o XELOX era superior a la quimioterapia sola. Se alcanzaron ambos objetivos principales:

- 1) En la comparación global, se demostró la ausencia de inferioridad de los grupos que recibieron XELOX en comparación con los grupos tratados con FOLFOX-4 en lo que respecta a la supervivencia sin progresión y la supervivencia global en la población elegible según el protocolo.
- 2) En la comparación global se demostró la superioridad de los grupos que recibieron Avastin en comparación con los grupos de tratados solamente con quimioterapia en cuanto a la supervivencia sin progresión en la población por intención de tratar (ITT) (tabla 5).

Los análisis secundarios de la supervivencia sin progresión, basados en las evaluaciones del comité de revisión independiente y de la respuesta bajo tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior en los pacientes tratados con Avastin (el análisis de subgrupos se muestra en la tabla 5), lo cual concuerda con el beneficio estadísticamente significativo que se observó en el análisis de los datos agrupados.

**Tabla 5 Resultados clave relativos a la eficacia en el análisis de la superioridad (población ITT, estudio NO16966)**

Variable de valoración (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	p
<b>Variable de valoración principal</b>			
Mediana de la SSP**	8,0	9,4	0,0023
<i>Hazard ratio</i> (IC 97,5 %) <sup>a</sup>	0,83 (0,72-0,95)		
<b>Variables de valoración secundarias</b>			
Mediana de la SSP (bajo tratamiento)**	7,9	10,4	<0,0001
<i>Hazard ratio</i> (IC 97,5 %)	0,63 (0,52-0,75)		
Mediana de la SSP (revisión independiente)**	8,5	11,0	<0,0001
<i>Hazard ratio</i> (IC 97,5 %)	0,70 (0,58-0,83)		
Tasa de respuesta global (evaluación de los investigadores)**	49,2 %	46,5 %	
Tasa de respuesta global (evaluación independiente)**	37,5 %	37,5 %	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
<i>Hazard ratio</i> (IC 97,5 %)	0,89 (0,76-1,03)		

\* Análisis de la supervivencia global en la fecha límite de obtención de datos clínicos (31 de enero de 2007).

\*\* Análisis principal en la fecha límite de obtención de datos clínicos (31 de enero de 2006).

<sup>a</sup> En comparación con el grupo de referencia.

### ECOG E3200

Se trataba de un estudio de fase III aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, sin enmascaramiento, en el que se investigó el uso de Avastin en dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-FU en inyección i.v. rápida y posteriormente 5-FU en

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

infusión, con oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4), con administración cada 2 semanas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea). En los grupos de la quimioterapia, el régimen FOLFOX-4 utilizó las mismas dosis y la misma pauta que se empleó en el estudio NO16966 (se muestra en la tabla 4).

La variable principal de valoración de la eficacia del ensayo fue la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el fallecimiento por cualquier causa. Se aleatorizó a 829 pacientes: 292 asignados a FOLFOX-4, 293 a Avastin + FOLFOX-4 y 244 a Avastin en monoterapia. La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio lugar a una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia. También se observó una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia sin progresión y de la tasa de respuesta objetiva (v. tabla 6).

**Tabla 6 Resultados relativos a la eficacia en el estudio E3200**

	<b>E3200</b>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	292	293
<b><u>Supervivencia global</u></b>		
Mediana (meses)	10,8	13,0
IC 95 %	10,12-11,86	12,09-14,03
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup>	0,751 ( <i>p</i> = 0,0012)	
<b><u>Supervivencia sin progresión</u></b>		
Mediana (meses)	4,5	7,5
<i>Hazard ratio</i>	0,518 ( <i>p</i> < 0,0001)	
<b><u>Tasa de respuesta objetiva</u></b>		
Tasa	8,6 %	22,2 % ( <i>p</i> < 0,0001)

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

<sup>b</sup> En comparación con el grupo de referencia.

No se observó ninguna diferencia significativa en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los tratados con FOLFOX-4. La supervivencia sin progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el grupo de Avastin en monoterapia que en el grupo de FOLFOX-4.

**ML18147**

Se trató de un ensayo de fase III, aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento, en el que se investigó el uso de Avastin en dosis de 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia que incluía una fluoropirimidina, en comparación con la administración exclusivamente de una quimioterapia que incluía una fluoropirimidina, en pacientes con CCRm que hubieran presentado una progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea con un régimen que incluyera Avastin.

Los pacientes con CCRm y con progresión de la enfermedad con confirmación histopatológica fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1 y en un plazo de

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

3 meses después de suspender la terapia de primera línea con Avastin, a recibir quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/oxaliplatino o quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/irinotecán (el cambio de quimioterapia dependió de la quimioterapia de primera línea administrada), con o sin Avastin. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparecieran reacciones adversas inaceptables. La variable principal de valoración fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizó a un total de 820 pacientes. La adición de Avastin a la quimioterapia que incluía una fluoropirimidina se tradujo en una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia en pacientes con CCRm que habían presentado una progresión de la enfermedad bajo tratamiento de primera línea con un régimen que contenía Avastin (población ITT = 819) (v. tabla 7).

**Tabla 7 Resultados relativos a la eficacia del estudio ML18147**

	ML18147	
	Quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/irinotecán o quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/irinotecán o quimioterapia que incluía una fluoropirimidina/oxaliplatino + Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	410	409
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana (meses)	9,8	11,2
IC 95 %	9-11	10-12
<i>Hazard ratio</i>	0,81 ( <i>p</i> = 0,0062)	
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Mediana (meses)	4,1	5,7
<i>Hazard ratio</i>	0,68 ( <i>p</i> <0,0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b>		
Tasa	3,9 %	5,4 %
	(p = 0,3113)	

<sup>a</sup> 2,5 mg/kg por semana.

Se observó también una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia sin progresión. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y no alcanzó la significación estadística.

***Tratamiento adyuvante en el cáncer de colon***

**BO17920**

Se trató de un ensayo de fase III aleatorizado, sin enmascaramiento, de 3 grupos, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin administrado en una dosis equivalente a 2,5 mg/kg/semana o bien según una pauta de administración cada 2 semanas en combinación con FOLFOX-4, o en una pauta de administración cada 3 semanas en combinación con

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

XELOX, en comparación con la administración de FOLFOX-4 exclusivamente, como quimioterapia adyuvante en 3451 pacientes con carcinoma de colon en estadio II de alto riesgo o carcinoma de colon en estadio III.

Se observaron más recidivas y muertes debidas a la progresión de la enfermedad en ambos grupos de Avastin que en el grupo de referencia. No se alcanzó el objetivo principal, que consistía en la prolongación de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en pacientes con cáncer de colon en estadio III ( $n = 2867$ ) mediante la adición de Avastin a cualquiera de los regímenes de quimioterapia. La *hazard ratio* de la SSE fue de 1,17 (IC 95 %: 0,98-1,39) en el grupo de FOLFOX-4 + Avastin y de 1,07 (IC 95 %: 0,90-1,28) en el grupo de XELOX + Avastin.

***Cáncer de mama localmente recidivante o cáncer de mama metastásico (CMm)***

**ECOG E2100**

El estudio E2100 fue un ensayo clínico sin enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con tratamiento activo, en el que se evaluó Avastin en asociación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama localmente recidivante o metastásico en pacientes que no habían recibido antes quimioterapia para el cáncer localmente recidivante y metastásico. Se permitió la hormonoterapia previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica. El tratamiento adyuvante con taxanos se permitió solamente en el caso de que hubiera concluido al menos 12 meses antes de entrar en el estudio.

Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir paclitaxel solo (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 1 hora, 1 vez por semana durante 3 de 4 semanas) o en asociación con Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. cada 2 semanas). Los pacientes debían continuar con el tratamiento del estudio asignado hasta la progresión de la enfermedad. En los pacientes que abandonaron prematuramente la quimioterapia, el tratamiento con Avastin en monoterapia prosiguió hasta la progresión de la enfermedad. La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP), según la evaluación de los investigadores. Además, se llevó a cabo una revisión independiente de la variable de valoración principal.

La mayoría (90 %) de los 722 pacientes del estudio tenían tumores HER2-negativos. En un pequeño número de pacientes el estado tumoral respecto a los receptores de HER-2 era desconocido (8 %) o positivo (2 %). Los pacientes con tumores HER2-positivos habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab o bien se consideró que no eran idóneos para recibir trastuzumab. La mayoría (65 %) habían recibido previamente quimioterapia adyuvante: un 19 % con taxanos y un 49 % con antraciclinas. Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos de estudio.

Los resultados de este estudio se presentan en la tabla 8.

**Tabla 8 Resultados relativos a la eficacia en el estudio E2100: Pacientes idóneos para participar en el estudio**

<b>Supervivencia sin progresión</b>				
	Evaluación de los investigadores*		Evaluación del CRI	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/Avastin (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/Avastin (n = 368)
Mediana de la SSP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,421 (0,343-0,516)		0,483 (0,385-0,607)	
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001	
<b>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)</b>				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del CRI	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/Avastin (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/Avastin (n = 229)
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001	

\* Análisis principal

<b>Supervivencia global</b>		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/Avastin (n = 368)
Mediana de la SG (meses)	24,8	26,5
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,869 (0,722-1,046)	
<i>p</i>	0,1374	

### **BO17708**

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

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

- placebo + docetaxel 100 mg/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 se limitó a un máximo de 9 ciclos, mientras que la administración de Avastin o placebo siguió hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la aparición de reacciones adversas inaceptables. Las características de los pacientes y de la enfermedad fueron similares en los tres grupos.

## **Avastin (RO 4876646)**

### **CDS 40.0**

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

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

- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en comparación con 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 en comparación con placebo + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

Los resultados de este estudio se presentan en la tabla 9. En lo que respecta a la supervivencia sin progresión y las tasas de respuesta, se incluyen los resultados del análisis final preespecificado y los resultados de un análisis exploratorio (actualizado) que se llevó a cabo al mismo tiempo que el análisis final preespecificado de la SG, que incluyó 18 meses de seguimiento adicionales. Los resultados de la SG que se presentan son los obtenidos en el análisis final preespecificado de la SG. En ese momento, aproximadamente el 45 % de los pacientes de todos los grupos de tratamiento habían fallecido.

El análisis actualizado muestra que:

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

En consecuencia, se recomienda la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

**Tabla 9 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17708**

<b>Supervivencia sin 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)
Mediana de la SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
[análisis actualizado]	[8,2]	[9,0]	[10,1]
<i>Hazard ratio</i> en comparación con el grupo del placebo (IC 95 %)		0,79 (0,63-0,98)	0,72 (0,57-0,90)
[análisis actualizado]		[0,86] [0,72-1,04]	[0,77] [0,64-0,93]
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos) en comparación con el grupo del placebo [valor de <i>p</i> exploratorio del análisis actualizado]		0,0318  [0,1163]	0,0099  [0,0061]
<b>Supervivencia sin progresión (análisis de la 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)
Mediana de la SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
[análisis actualizado]	[8,1]	[9,0]	[10,0]
<i>Hazard ratio</i> en comparación con el grupo del placebo (IC 95 %)		0,69 (0,54-0,89)	0,61 (0,48-0,78)
[análisis actualizado]		[0,80] [0,65-1,00]	[0,67] [0,54-0,83]
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos) en comparación con el grupo del placebo [valor de <i>p</i> exploratorio a partir del análisis actualizado]		0,0035  [0,0450]	0,0001  [0,0002]
<b>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)</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]

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

<i>p</i> en comparación con el grupo del placebo		0,0295	0,0001
[valor de <i>p</i> exploratorio del análisis actualizado]		[0,0739]	[0,0003]
<b>Supervivencia global</b>			
	Docetaxel + placebo cada 3 semanas ( <i>n</i> = 241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas ( <i>n</i> = 248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas ( <i>n</i> = 247)
Mediana de la SG (meses)	31,9	30,8	30,2
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)		1,05 (0,81-1,36)	1,03 (0,79-1,33)
<i>p</i>		0,7198	0,8528

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

**AVF3694g**

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

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

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

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

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

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

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

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

Los resultados de este estudio obtenidos en los análisis finales de la supervivencia sin progresión y las tasas de respuesta definidos en el protocolo se presentan en la tabla 10 (cohorte 1) y la tabla 11 (cohorte 2). Se muestran también los resultados en ambas cohortes de un análisis exploratorio de la supervivencia global, que incluye un seguimiento adicional de 7 meses. En ese momento, aproximadamente el 45 % de los pacientes de todos los grupos de tratamiento habían fallecido.

**Tabla 10 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3694g: Cohorte 1 – Taxano/antraciclina y Avastin/placebo (Taxano/Antr. + Avastin/Pl.)**

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

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

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

\*\* No se alcanzó.

**Tabla 11 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3694g: Cohorte 2 – Capecitabina y Avastin/placebo (Cap. + Avastin/Pl.)**

<b>Supervivencia sin progresión*</b>				
	<u>Evaluación de los investigadores</u>		<u>Evaluación del CRI</u>	
	Cap. + Pl. (n = 206)	Cap. + Avastin (n = 409)	Cap. + Pl. (n = 206)	Cap. + Avastin (n = 409)
Mediana de la SSP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio en comparación con el grupo del placebo (IC 95 %)	0,69 (0,56-0,84)		0,68 (0,54-0,86)	
p	0,0002		0,0011	
<b>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)*</b>				
	Cap. + Pl. (n = 161)		Cap. + Avastin (n = 325)	
% de pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
p	0,0097			
<b>Supervivencia global*</b>				
Mediana de la SG (meses)	22,8		25,7	
Hazard ratio (IC 95 %)	0,88 (0,69-1,13)			
p (exploratorio)	0,33			

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

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

**AVF3693g**

El estudio AVF3693g fue un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Avastin en asociación con quimioterapia en comparación con la quimioterapia más placebo en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que no habían respondido a la

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

quimioterapia de primera línea. Entre los quimioterápicos que podían administrarse se encontraban los taxanos (paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas y docetaxel), la gemcitabina, la capecitabina o la vinorelbina. La quimioterapia se eligió según el criterio de los investigadores antes de la aleatorización; se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 2:1, al tratamiento con quimioterapia más Avastin o a quimioterapia más placebo. La dosis de Avastin/placebo administrada en este estudio fue de 15 mg/kg por vía i.v. cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas, dependiendo de la pauta de quimioterapia elegida:

- Taxano
  - Paclitaxel: 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. por semana, durante 3 semanas, y a continuación 1 semana de descanso
  - Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas
  - Paclitaxel unido a proteínas: 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas
  - Docetaxel: 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas
- Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas
- Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía oral 2 veces al día los días 1-14 de cada ciclo de 3 semanas
- Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. por semana

Este estudio constaba de una fase de tratamiento con enmascaramiento, una fase opcional de tratamiento ampliado sin enmascaramiento y una fase de seguimiento de la supervivencia. Durante la fase de tratamiento bajo enmascaramiento, los pacientes recibieron quimioterapia y el fármaco del estudio (Avastin o placebo) hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de reacciones adversas limitantes del tratamiento, la suspensión del tratamiento por decisión de los investigadores o el fallecimiento por cualquier causa.

La variable de valoración principal fue la SSP, evaluada por los investigadores, con agrupación de todas las cohortes de quimioterapia. Los resultados de las variables de valoración fundamentales de este estudio se resumen en la tabla 12. Se llevó a cabo un análisis no estratificado de la SSP; los resultados de este análisis fueron similares a los del análisis principal de la SSP.

Los resultados basados en el análisis provisional (57 % de los eventos) de la supervivencia global se resumen en la tabla 12. Este análisis intermedio se realizó al mismo tiempo que el análisis principal de la SSP.

**Tabla 12 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3693g**

<u>Supervivencia sin progresión*</u>		
	Quimioterapia + placebo (n = 225)	Quimioterapia + Avastin (n = 459)
Mediana de la SSP (meses)	5,1	7,2
<i>Hazard ratio</i> respecto al placebo (IC 95 %)	0,78 (0,64-0,93)	
<i>p</i>	0,0072	
<u>Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad mensurable)*</u>		

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

	Quimioterapia, + placebo (n = 179)	Quimioterapia + Avastin (n = 362)
% de pacientes con respuesta objetiva	29,6	39,5
<i>p</i>	0,0193**	
Supervivencia global (análisis provisional)*		
Mediana de la SG (meses)	16,4	18,0
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,90 (0,71-1,14)	
<i>p</i>	0,3741	

\* Análisis estratificado

\*\*  $\alpha = 0,01$ .

El estudio no contaba con potencia estadística para cada una de las cohortes de quimioterapia, aunque la supervivencia sin progresión por cohortes de quimioterapia fue una variable de valoración secundaria preespecificada. Todas las cohortes de quimioterapia eran coherentes con los resultados del análisis principal, excepto la cohorte de quimioterapia más pequeña, la cohorte de la vinorelbina ( $n = 76$ ).

***Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recidivante***

En los ensayos E4599 y BO17704 se estudiaron la seguridad y la eficacia de Avastin en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso, en asociación con quimioterapia que incluyera algún derivado del platino.

**E4599**

El estudio E4599 fue un ensayo clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado, comparativo con un tratamiento activo, en el que se evaluó Avastin en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recidivante.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia que incluyera un derivado del platino (paclitaxel [200 mg/m<sup>2</sup>] y carboplatino [ABC de 6,0], ambos en infusión i.v. [PC]) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, hasta 6 ciclos, o PC en asociación con Avastin en dosis de 15 mg/kg en infusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras finalizar 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino más paclitaxel o al suspender prematuramente la quimioterapia, los pacientes del grupo tratado con Avastin + carboplatino y paclitaxel siguieron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se distribuyó aleatoriamente a 878 pacientes entre estos dos grupos.

Durante el estudio, de los pacientes que recibieron el tratamiento en estudio, el 32,2 % (136/422) recibieron 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1 % (89/422) de los pacientes recibieron  $\geq 13$  administraciones de Avastin.

La variable de valoración principal fue la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la tabla 13.

**Tabla 13 Resultados relativos a la eficacia en el estudio E4599**

	<b>Grupo 1</b> <b>Carboplatino/ Paclitaxel</b>	<b>Grupo 2</b> <b>Carboplatino/paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas</b>
<u>Número de pacientes</u>	444	434
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Hazard ratio		0,80 ( $p = 0,003$ ) IC 95 % (0,69-0,93)
<u>Supervivencia sin progresión</u>		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Hazard ratio		0,65 ( $p < 0,0001$ ) IC 95 % (0,56-0,76)
<u>Tasa de respuesta global</u>		
Tasa (porcentaje)	12,9	29,0 ( $p < 0,0001$ )

#### **BO17704**

El estudio BO17704 fue un ensayo de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, del uso de Avastin junto con cisplatino y gemcitabina, en comparación con placebo, cisplatino y gemcitabina, en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recidivante que no habían recibido previamente quimioterapia. La variable principal de valoración fue la supervivencia sin progresión; entre las variables de valoración secundarias se encontraba la duración de la supervivencia global.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con quimioterapia que incluyera un derivado del platino, cisplatino en dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. el día 1 y gemcitabina en dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas durante ≤6 ciclos (CG) con placebo o CG con Avastin en dosis de 7,5 o 15 mg/kg en infusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que recibieron tratamiento que incluía Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables.

Los resultados del estudio muestran que el 94 % (277/296) de los pacientes aptos comenzaron a recibir bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una elevada proporción de pacientes (aproximadamente el 62 %) comenzaron a recibir diversas terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo que podría haber repercutido en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 14.

Tabla 14 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17704

	Cisplatino/gemcitabina + placebo	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
<b>Supervivencia sin progresión</b>			
Mediana (meses)	6,1	6,7 ( $p = 0,0026$ )	6,5 ( $p = 0,0301$ )
Hazard ratio		0,75 [0,62-0,91]	0,82 [0,68-0,98]
Tasa de mejor respuesta global <sup>a</sup>	20,1 %	34,1 % ( $p < 0,0001$ )	30,4 % ( $p = 0,0023$ )

<sup>a</sup> Pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio

<b>Supervivencia global</b>			
Mediana (meses)	13,1	13,6 ( $p = 0,4203$ )	13,4 ( $p = 0,7613$ )
Hazard ratio		0,93 [0,78-1,11]	1,03 [0,86-1,23]

### JO25567

El estudio JO25567 fue un estudio de fase II multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento, realizado en Japón para evaluar la eficacia y la seguridad del bevacizumab utilizado en combinación con erlotinib en pacientes con CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de *EGFR* que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para el CPNM no escamoso en estadio IIIB o IV o con recidiva de la enfermedad.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP), según la evaluación de un comité de revisión independiente. Las variables de valoración secundarias fueron la supervivencia global, la tasa de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida relacionada con la salud, según el cuestionario FACT-L (Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer en Pacientes con Cáncer Pulmonar).

El estado respecto a la mutación del gen *EGFR* se determinó en cada paciente antes de la selección de los pacientes; 154 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir o bien erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg al día por vía oral + bevacizumab [15 mg/kg por vía i.v. cada 3 semanas]) o erlotinib en monoterapia (150 mg al día por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de reacciones adversas inaceptables. De no haber progresión de la enfermedad, la retirada de uno de los componentes del tratamiento del estudio en el grupo de erlotinib + bevacizumab no dio lugar a la retirada del otro componente del tratamiento del estudio, tal como se especificaba en el protocolo.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

Los resultados del estudio relativos a la eficacia se presentan en la tabla 15.

**Tabla 15 Resultados relativos a la eficacia en el estudio JO25567**

	<b>Erlotinib n = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotinib + bevacizumab n = 75<sup>#</sup></b>
<b>SSP<sup>^</sup> (meses)</b>		
Mediana	9,7	16,0
HR (IC 95 %)	0,54 (0,36-0,79)	
<i>p</i>	0,0015	
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa	63,6 %	69,3 %
<i>p</i>	0,4951	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>		
Mediana	9,3	13,3
HR (IC 95 %)	0,68 (0,43-1,10)	
<i>p</i>	0,118	
<b>Tasa de control de la enfermedad</b>		
Tasa	88,3 %	98,7 %
<i>p</i>	0,0177	
<b>Supervivencia global (meses)</b>		
Mediana	NA	NA
HR (IC 95 %)	1,04 (0,61-1,77)	
<i>p</i>	0,8926	

<sup>#</sup> Se aleatorizó a un total de 154 pacientes. Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados se retiraron del estudio antes de recibir cualquiera de los tratamientos del estudio.

<sup>^</sup> Revisión independiente bajo enmascaramiento (análisis principal definido en el protocolo)

\* Análisis exploratorio; análisis actualizado de la SG en la fecha límite de obtención de datos clínicos, en noviembre de 2014; aproximadamente el 35 % de los pacientes habían fallecido y, por consiguiente, se consideró que los datos sobre la SG eran inmaduros.

HR: *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos) a partir del análisis de regresión de Cox no estratificado; NA: no alcanzado.

En el estudio sin enmascaramiento JO25567, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante la puntuación total en el cuestionario FACT-L y la puntuación del índice de resultados del estudio (TOI), y conforme a los síntomas del cáncer pulmonar, evaluados mediante la subescala de síntomas del cáncer pulmonar (LCS) del cuestionario FACT-L. Durante el periodo sin progresión, la media de las puntuaciones iniciales en el cuestionario FACT-L se mantuvo en ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el cuestionario FACT-L entre los dos grupos de tratamiento. Cabe señalar que los pacientes del grupo de erlotinib + bevacizumab fueron tratados durante más tiempo y

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

recibieron bevacizumab por vía i.v., a diferencia de la monoterapia con erlotinib por vía oral en el grupo de referencia.

***Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)***

**BO17705**

El estudio BO17705 fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, que se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de Avastin en asociación con interferón (IFN)  $\alpha$ -2a (Roferon<sup>®</sup>) en comparación con la administración de interferón  $\alpha$ -2a solo, en el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico (CRm). Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un CRm de células claras, un estado general según la escala de Karnofsky  $\geq 70$  %, no presentaban metástasis en el SNC y tenían una función orgánica adecuada. Se administró interferón  $\alpha$ -2a (3 veces por semana en la dosis recomendada de 9 MUI) más Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo hasta la progresión de la enfermedad. Se estratificó a los pacientes por países y según la clasificación de Motzer; los grupos de tratamiento estaban adecuadamente equilibrados en lo que respecta a los factores predictivos.

La variable de valoración principal fue la supervivencia global; entre las variables de valoración secundarias se encontraba la supervivencia sin progresión. La adición de Avastin al interferón  $\alpha$ -2a aumentó significativamente tanto la SSP como la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron en una revisión radiológica independiente. Ahora bien, el incremento de 2 meses en la variable principal de valoración, la supervivencia global, no fue significativo (HR = 0,91). Una gran proporción de pacientes (aproximadamente el 63 % en el grupo de IFN/placebo y el 55 % en el grupo de Avastin/IFN) recibieron diversos tratamientos antitumorales postprotocolo no especificados, incluidos fármacos antineoplásicos, lo cual podría haber influido en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 16.

Tabla 16 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17705

	<b>BO17705</b>	
	IFN + Placebo	IFN + Avastin
Número de pacientes	322	327
<b><u>Supervivencia sin progresión</u></b>		
Mediana (meses)	5,4	10,2
<i>Hazard ratio</i> [IC 95 %]	0,63 [0,52-0,75] ( $p < 0,0001$ )	
<b><u>Tasa de respuesta objetiva ( %) en pacientes con enfermedad mensurable</u></b>		
<i>N</i>	289	306
Tasa de respuesta	12,8 %	31,4 %
	$(p < 0,0001)$	
<b><u>Supervivencia global</u></b>		
Mediana (meses)	21,3	23,3
<i>Hazard ratio</i> [IC 95 %]	0,91 [0,76-1,10] ( $p = 0,3360$ )	

En un modelo de regresión de Cox multifactorial exploratorio con selección regresiva, los siguientes factores predictivos iniciales se asociaron estrechamente a la supervivencia independientemente del tratamiento: sexo, cifra de leucocitos, número de plaquetas, pérdida de peso en los 6 meses anteriores a la incorporación al estudio, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntuación según los criterios de Motzer. Tras el ajuste en función de estos factores iniciales, la *hazard ratio* del tratamiento fue de 0,78 (IC del 95 %: 0,63-0,96;  $p = 0,0219$ ), indicativa de una reducción del riesgo de fallecimiento del 22 % en el grupo de Avastin más interferón  $\alpha$ -2a en comparación con el grupo del interferón  $\alpha$ -2a.

En 97 pacientes del grupo del interferón  $\alpha$ -2a y 131 del grupo de Avastin se redujo la dosis de interferón  $\alpha$ -2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI 3 veces por semana, tal como se especificaba en el protocolo. Un análisis de subgrupos mostró que la reducción de la dosis de interferón  $\alpha$ -2a no pareció afectar a la eficacia de la asociación de Avastin e interferón  $\alpha$ -2a, de acuerdo con las tasas de SSP sin eventos a lo largo del tiempo. Las tasas de SSP sin eventos en los 131 pacientes del grupo de Avastin más interferón  $\alpha$ -2a en los que se redujo la dosis de interferón  $\alpha$ -2a a 6 o 3 MUI y se mantuvo durante el estudio fueron del 73 %, 52 % y 21 % a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, frente al 61 %, 43 % y 17 % en la población total tratada con Avastin más interferón  $\alpha$ -2a.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

**AVF2938**

Se trató de un estudio clínico de fase II aleatorizado, con doble enmascaramiento, en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras en el que se investigó el uso de Avastin en dosis de 10 mg/kg administrado cada 2 semanas, en comparación con la misma dosis de Avastin en combinación con 150 mg de erlotinib al día. En este estudio se aleatorizó a 104 pacientes: 53 fueron asignados al tratamiento con Avastin en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas más placebo y 51 a Avastin en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas más 150 mg de erlotinib al día. El análisis de la variable de valoración principal no evidenció diferencias entre el grupo de Avastin más placebo y el grupo de Avastin más erlotinib (mediana de la SSP: 8,5 y 9,9 meses, respectivamente). Siete pacientes de cada grupo presentaron una respuesta objetiva.

***Glioma maligno (grado IV según la clasificación de la OMS) - Glioblastoma***

**AVF3708g**

La eficacia y la seguridad de Avastin en pacientes con glioblastoma se estudió en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento y no comparativo (AVF3708g).

Se aleatorizó a pacientes con glioblastoma en su primera o segunda recidiva después de haber recibido radioterapia (concluida al menos 8 semanas antes de comenzar la administración de Avastin) y temozolomida, asignándolos, en una proporción 1:1, al tratamiento con Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. cada 2 semanas) o con Avastin más irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup> i.v. o 340 mg/m<sup>2</sup> i.v. en los pacientes bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos con actividad inductora de enzimas cada 2 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables. Las variables principales del estudio fueron la supervivencia sin progresión (SSP) a los 6 meses y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de un centro de revisión independiente (CRI). Otras variables de valoración fueron la duración de la SSP, la duración de la respuesta y la supervivencia global.

Los resultados del estudio se resumen en la tabla 17.

**Tabla 17 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3708g**

	Avastin		Avastin + irinotecán	
	Inv.	CRI	Inv.	CRI
<b>Número de pacientes</b>	85		82	
	Inv.	CRI	Inv.	CRI
<b>Variables de valoración principales</b>				
Supervivencia sin progresión a los 6 meses IC 95 % (Inv.) IC 97,5 % (CRI)	43,6 % (33,0-54,3) -	42,6 % - (29,6-55,5)	57,9 % (46,6-69,2) -	50,3 % - (36,8-63,9)
Tasa de respuesta objetiva IC 95 % (Inv.) IC 97,5 % (CRI)	41,2 % (30,6-52,3) -	28,2 % - (18,5-40,3)	51,2 % (39,9-62,4) -	37,8 % - (26,5-50,8)
<b>Variables de valoración secundarias</b>				
Supervivencia sin progresión (meses) Mediana (IC 95 %)	4,2 (3,0-6,9)	4,2 (2,9-5,8)	6,8 (5,0-8,2)	5,6 (4,4-6,2)
Duración de la respuesta objetiva (meses) Mediana (IC 95 %)	8,1 (5,5-*)	5,6 (3,0-5,8)	8,3 (5,5-*)	4,3 (4,2-*)
Supervivencia global (meses) Mediana (IC 95 %)	9,3 (8,2-*)		8,8 (7,8-*)	

La TRG se determinó usando los criterios de McDonald modificados.

Inv.: evaluación de los investigadores; CRI: centro de revisión independiente.

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

En el estudio AVF3708g, la SSP a los 6 meses según la evaluación del CRI fue significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en comparación con controles históricos en ambos grupos de tratamiento: 42,6 % en el grupo de Avastin y 50,3 % en el grupo de Avastin más irinotecán (evaluación de los investigadores: 43,6 % en el grupo de Avastin y 57,9 % en el grupo de Avastin más irinotecán). Las tasas de respuesta objetiva también fueron significativamente mayores ( $p < 0,0001$ ) en comparación con controles históricos en ambos grupos de tratamiento: 28,2 % en el grupo de Avastin y 37,8 % en el grupo de Avastin más irinotecán (evaluación de los investigadores: 41,2 % en el grupo de Avastin y 51,2 % en el grupo de Avastin más irinotecán).

En la mayoría de los pacientes que estaban recibiendo esteroides al inicio del estudio, incluidos los pacientes con respuesta y sin respuesta, fue posible reducir el uso de esteroides durante el periodo en que recibieron tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los pacientes que mostraron una respuesta objetiva o una SSP prolongada (en la semana 24), las funciones neurocognitivas se mantuvieron o mejoraron mientras recibieron el tratamiento del estudio, en comparación con la situación al inicio del ensayo. La mayoría de los pacientes que seguían en el estudio y sin progresión de la enfermedad en la semana 24 tenían un estado general según la escala de Karnofsky que se mantuvo estable.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

**BO21990**

La eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con temozolomida y radioterapia como tratamiento de pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico se estudiaron en este ensayo multicéntrico de fase III aleatorizado, de 2 grupos, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo.

Pacientes con glioblastoma supratentorial de reciente diagnóstico fueron asignados aleatoriamente a recibir Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. cada 2 semanas) o placebo, concomitantemente con 6 semanas de radioterapia (dosis total de 60 Gy, administrada en fracciones de 2 Gy, 5 días/semana) y temozolomida (75 mg/m<sup>2</sup>/día).

Posteriormente, tras un periodo de 4 semanas sin tratamiento, se administraron hasta 6 ciclos de temozolomida (150-200 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-5 de cada ciclo de 4 semanas), junto con Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. una vez cada 2 semanas) o placebo.

Después del tratamiento combinado con Avastin y temozolomida, se mantuvo el tratamiento con Avastin (15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas) en monoterapia o con placebo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables.

La SSP (evaluada por el investigador [Inv.]) y la supervivencia global (SG) se definieron como variables de valoración principales. Este ensayo se diseñó para lograr su objetivo principal en el caso de que cualquiera de las variables de valoración principales alcanzara significación estadística. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la SSP (según la evaluación de un centro de revisión independiente [CRI]), las tasas de supervivencia al cabo de 1 año y 2 años y la calidad de vida relacionada con la salud.

Los resultados obtenidos desde el momento de los análisis finales de la SSP y de la SG se resumen en la tabla 18.

**Tabla 18 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO21990**

	<b>Placebo + radioterapia / temozolomida N = 463</b>	<b>Avastin + radioterapia / temozolomida N = 458</b>
<b>Variables de valoración principales</b>		
Supervivencia sin progresión (Inv.) (mediana [meses] según la estimación de Kaplan-Meier)	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %) <sup>a</sup>	0,64 (0,55-0,74) ( <i>p</i> <sup>b</sup> <0,0001)	
Supervivencia global (SG) <sup>c</sup> (mediana [meses] según la estimación de Kaplan-Meier)	16,7	16,8
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %) <sup>a</sup>	0,88 (0,76-1,02) ( <i>p</i> <sup>b</sup> = 0,0987)	
<b>Variables de valoración secundarias</b>		
Supervivencia sin progresión (CRI) (mediana [meses] según la estimación de Kaplan-Meier)	4,3	8,4

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %) <sup>a</sup>	0,61 (0,53-0,71) ( <i>p</i> <sup>b</sup> <0,0001)	
Tasas de supervivencia (estimación de Kaplan-Meier)		
Al cabo de 1 año <sup>c, d</sup>	66 % (62-71)	72 % (68-77)
	<i>p</i> <sup>e</sup> = 0,049	
Al cabo de 2 años <sup>c, d</sup>	30 % (26-34)	34 % (29-38)
	<i>p</i> <sup>e</sup> = 0,235	
Calidad de vida relacionada con la salud - Estado de salud general (mediana [meses] según la estimación de Kaplan-Meier) <sup>f</sup> - Enfermedad progresiva incluida como evento	3,9	6,4
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,64 (0,56-0,74) ( <i>p</i> <sup>b</sup> <0,0001)	
Calidad de vida relacionada con la salud - Estado de salud general (mediana [meses] según la estimación de Kaplan-Meier) <sup>f</sup> - Enfermedad progresiva excluida como evento	5,6	8,5
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,76 (0,63-0,92) ( <i>p</i> <sup>b</sup> = 0,0041)	
Calidad de vida relacionada con la salud - Estado de salud general - Periodo sin progresión (Inv.) estable o con mejoría respecto al inicio del estudio	67 % de los pacientes estables/con mejoría <sup>g</sup> Mediana de la duración: 4 meses	77 % de los pacientes estables/con mejoría <sup>g</sup> Mediana de la duración: 8 meses

<sup>a</sup> Efecto del tratamiento: en comparación con el grupo de PI+RT/T: en lo que respecta a los parámetros del tipo del tiempo transcurrido hasta el evento, se hicieron las estimaciones mediante regresión de Cox estratificada.

<sup>b</sup> Valor *p* de la prueba de rangos logarítmicos (estratificada).

<sup>c</sup> Análisis final de la SG.

<sup>d</sup> Estimación de Kaplan-Meier e intervalo de confianza (IC) del 95 %.

<sup>e</sup> Valor *p* de una prueba de Z.

<sup>f</sup> Tiempo transcurrido desde el inicio del estudio hasta el deterioro definitivo.

<sup>g</sup> Al menos en una visita.

## **Avastin (RO 4876646)**

### **CDS 40.0**

En el estudio BO21990 se evidenció una reducción del 36 %, estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), del riesgo de progresión o muerte según la evaluación del investigador (SSP) en el grupo de Avastin en comparación con el grupo del placebo. El análisis final de la SG no fue estadísticamente significativo (HR = 0,88;  $p = 0,0987$ ).

La mayoría de los fallecimientos se debieron a la progresión de la enfermedad. Las muertes por causas aparte de la progresión de la enfermedad se registraron en una proporción de pacientes similar en ambos grupos: 32 (7,1 %) en el grupo de placebo + radioterapia + temozolomida (Pl+RT/T) y 30 (6,5 %) en el grupo de bevacizumab + radioterapia + temozolomida (Bv+RT/T). El número de fallecimientos no debidos a la progresión de la enfermedad que se registraron como eventos adversos con desenlace mortal fue mayor en el grupo de Avastin (20 [4,3 %]) que en el grupo del placebo (12 [2,7 %]).

En general, los resultados en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud y el beneficio clínico indicaron constantemente una ventaja a favor del grupo de Avastin.

En comparación con el grupo de referencia, los pacientes tratados con Avastin mantuvieron la calidad de vida relacionada con la salud durante el periodo sin progresión (mediana de la SSP de 10,6 meses) y mostraron una prolongación del periodo hasta el deterioro definitivo (definido como el periodo transcurrido desde la aleatorización hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, la progresión de la enfermedad o la muerte) del estado de salud general, la función física y la función social, determinados usando el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, y el déficit de comunicación y la disfunción motora, medidos usando el cuestionario QLQ-BN20 de la EORTC.

Durante el periodo sin progresión, los pacientes mantuvieron su capacidad de cuidar de sí mismos independientemente, tal como demostró su estado general  $\geq 70$  en la escala de Karnofsky.

Además, los pacientes tratados con Avastin tuvieron menor necesidad de corticosteroides.

### ***Cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario***

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

La seguridad y la eficacia de Avastin en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario se estudiaron en dos ensayos de fase III (GOG-0218 y BO17707) en los que el efecto de la adición de Avastin a carboplatino y paclitaxel se comparó con el régimen de quimioterapia solo.

#### **GOG-0218**

El estudio GOG-0218 fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de 3 grupos, que evaluó el efecto de la adición de Avastin a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario en estadio III o IV con una reducción de la masa tumoral óptima o insuficiente.

Se aleatorizó a un total de 1873 pacientes, asignándolas en la misma proporción a alguno de estos tres grupos:

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

- Grupo de CPP: Placebo en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos, y a continuación solamente placebo, durante un total de ≤15 meses de tratamiento.
- Grupo de CPB15: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos (se inició la administración de Avastin en el ciclo 2 de quimioterapia), y a continuación solamente placebo, durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.
- Grupo de CPB15+: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con carboplatino (ABC = 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos (la administración de Avastin comenzó en el ciclo 2 de quimioterapia), y a continuación tratamiento continuo con Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.

La variable principal de valoración fue la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de los investigadores de las pruebas radiológicas. Además, se llevó a cabo una revisión independiente de la variable de valoración principal.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 19.

**Tabla 19 Resultados relativos a la eficacia en el estudio GOG-0218**

<b>Supervivencia sin progresión</b>						
	Evaluación de los investigadores <sup>1</sup>			Evaluación del 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+ CPB15+ (n = 1248) <sup>2</sup>
Mediana de la SSP (meses)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1
<i>Hazard ratio</i> (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)
<i>p</i> <sup>4</sup>		0,0204 <sup>5</sup>	< 0,0001 <sup>5</sup>		0,2663	<0,0001
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>6</sup></b>						
	Evaluación de los investigadores			Evaluación del CRI		
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)	CPP (n = 474)	CPB15 (n = 460)	CPB15+ (n = 499)
% de pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
<i>p</i> <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 de la SG (meses)	40,6		38,8		43,8	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %) <sup>3</sup>			1,065 (0,908-1,249)		0,879 (0,745-1,038)	
<i>p</i> <sup>4</sup>			0,2197		0,0641	

<sup>1</sup> Análisis principal de la SSP.

<sup>2</sup> Para los análisis, se agruparon los eventos anteriores al ciclo 7 de los grupos de CPB15 y CPB15+.

<sup>3</sup> Respecto al grupo de referencia; *hazard ratio* estratificada.

<sup>4</sup> *p* de la prueba de rangos logarítmicos unilateral.

<sup>5</sup> Sujeto a un valor límite de *p* de 0,0116.

<sup>6</sup> Pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio.

<sup>7</sup> Análisis final de la supervivencia global.

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

Aunque se observó una mejora de la SSP en las pacientes que recibieron bevacizumab como tratamiento de primera línea en asociación con quimioterapia y que no siguieron recibiendo bevacizumab en monoterapia, la mejoría no fue ni clínica ni estadísticamente significativa en comparación con aquellas que solo recibieron quimioterapia.

### **BO17707 (ICON7)**

El estudio BO17707 fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento, con 2 grupos, en el que se compararon los efectos de la adición de Avastin

## Avastin (RO 4876646) CDS 40.0

a carboplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario en estadio I o II A según la clasificación de la FIGO (grado 3 o características histológicas de células claras exclusivamente) o en estadio IIB-IV de la FIGO (todos los grados y todos los tipos histológicos) y en las que no se hubiera programado una nueva intervención quirúrgica antes de la progresión.

Se aleatorizó a un total de 1528 pacientes, asignándolas en la misma proporción a alguno de estos dos grupos:

- grupo de CP: carboplatino (ABC: 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos;
- grupo de CPB7,5+: carboplatino (ABC: 6) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos más Avastin (7,5 mg/kg cada 3 semanas) durante ≤18 ciclos.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP), según la evaluación de los investigadores.

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

**Tabla 20 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17707 (ICON7)**

Supervivencia sin progresión		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana de la SSP (meses)	16,0	18,3
Hazard ratio [IC 95 %]	0,79 [0,68-0,91] (p = 0,0010)	
Tasa de respuesta objetiva <sup>1</sup>		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Tasa de respuesta	41,9 %	61,8 %
	(p <0,0001)	
Supervivencia global <sup>2</sup>		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Hazard ratio [IC 95 %]	0,99 [0,85-1,15]	

<sup>1</sup> Pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio.

<sup>2</sup> Análisis final de la SG cuando el 46,7 % de las pacientes habían fallecido.

El ensayo alcanzó el objetivo principal de mejora de la SSP. En comparación con las pacientes tratadas solo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel), las que recibieron tratamiento con bevacizumab en dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y siguieron recibiendo bevacizumab durante ≤18 meses experimentaron una mejoría de la SSP estadísticamente significativa.

### ***Cáncer de ovario recidivante***

#### **GOG-0213**

El estudio GOG-0213 era un ensayo de fase III, aleatorizado y comparativo en el que se estudiaron la seguridad y la eficacia de Avastin en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recidivantes y sensibles a los derivados del platino, que no habían recibido previamente quimioterapia para el tratamiento de la recidiva. No hubo ningún criterio de exclusión relativo al tratamiento antiangiogénico previo. El estudio evaluó el efecto de la adición de Avastin a la quimioterapia

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

con carboplatino y paclitaxel, seguida de Avastin en monoterapia, en comparación con la administración de quimioterapia únicamente con carboplatino y paclitaxel.

Se aleatorizó a un total de 673 pacientes, con asignación en la misma proporción a estos dos grupos de tratamiento.

- Grupo de CP: carboplatino (ABC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas) cada 3 semanas durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos.
- Grupo de CPB: carboplatino (ABC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas) y administración concomitante de Avastin (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos y a continuación Avastin (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global (SG). La principal variable secundaria de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP). También se examinó la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se presentan en la tabla 21.

**Tabla 21 Resultados relativos a la eficacia del estudio GOG-0213**

<b>Variable de valoración principal</b>		
<b>Supervivencia global (SG)</b>	CP: (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediana de la SG (meses)	37,3	42,6
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,823 (IC: 0,680-0,996)	
<i>p</i>	0,0447	
<b>Variables de valoración secundarias</b>		
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)</b>	CP: (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediana de la SSP (meses)	10,2	13,8
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,613 (IC: 0,521-0,721)	
<i>p</i>	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	CP* (n = 286)	CPB* (n = 274)
N.º de pacientes con respuesta objetiva (RC, RP)	159 (55,6 %)	213 (77,7 %)
<i>p</i>	<0,0001	

\* Población por intención de tratar con enfermedad mensurable al inicio del estudio.

El tratamiento con Avastin en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino más paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos y a continuación Avastin en monoterapia se asoció a una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la SG en comparación con el tratamiento únicamente con carboplatino más paclitaxel.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

**AVF4095g**

En un ensayo de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo (AVF4095g) se estudiaron la seguridad y la eficacia de Avastin en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recidivantes, sensibles a los derivados del platino, que no habían recibido previamente quimioterapia para el tratamiento de la recidiva ni tratamiento previo con bevacizumab. El estudio comparó el efecto de la adición de Avastin a la quimioterapia con carboplatino y gemcitabina, y a continuación Avastin en monoterapia hasta la progresión, con la administración de la quimioterapia con carboplatino y gemcitabina sola.

Se aleatorizó a un total de 484 pacientes con enfermedad mensurable, asignadas aleatoriamente en la misma proporción a alguno de estos grupos de tratamiento:

- carboplatino (ABC = 4, día 1) y gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8) y administración concomitante de placebo cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, y a continuación administración exclusiva de placebo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables;
- carboplatino (ABC = 4, día 1) y gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8) y administración concomitante de Avastin (15 mg/kg el día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, y a continuación Avastin en monoterapia (15 mg/kg cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables.

La variable de valoración principal fue la SSP conforme a la evaluación del investigador según los criterios RECIST. Otras variables de valoración fueron la respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la seguridad y la supervivencia global. Además, se llevó a cabo una revisión independiente de la variable de valoración principal.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 22.

**Tabla 22 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF4095g**

<b>Supervivencia sin progresión</b>				
	Evaluación de los investigadores*		Evaluación del CRI	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Mediana de la SSP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (IC 95 %)	0,484 [0,388-0,605]		0,451 [0,351-0,580]	
p	<0,0001		<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del CRI	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% de pacientes con respuesta objetiva	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

<i>p</i>	<0,0001	<0,0001
<b>Supervivencia global**</b>		
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Mediana de la SG (meses)	32,9	33,6
Hazard ratio (IC 95 %)	0,952 [0,771-1,176]	
<i>p</i>	0,6479	

\* Análisis principal.

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

**MO22224 (AURELIA)**

El estudio MO22224 evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con quimioterapia en el cáncer de ovario recidivante resistente a derivados del platino. Este estudio se diseñó como un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado, con 2 grupos, para evaluar el bevacizumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola.

Se incluyó en este ensayo a 361 pacientes, a las que se administró quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposómica pegilada) sola o en combinación con bevacizumab:

- Grupo de la quimioterapia sola:
  - Paclitaxel en dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> en una infusión i.v. de 1 hora los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.
  - Topotecán en dosis de 4 mg/m<sup>2</sup> en una infusión i.v. de 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. Como alternativa, se podía utilizar una dosis de 1,25 mg/m<sup>2</sup> administrada en 30 minutos los días 1-5 cada 3 semanas.
  - Doxorubicina liposómica pegilada en dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. a una velocidad de 1 mg/min el día 1 sólo, cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el fármaco podía administrarse en infusión de 1 hora.
- Grupo de la quimioterapia en combinación con bevacizumab:
  - La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab en dosis de 10 mg/kg por vía i.v. cada 2 semanas (o bevacizumab en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en el caso de usarse en combinación con topotecán 1,25 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5 en una pauta de administración cada 3 semanas).

Las pacientes idóneas para participar en el estudio tenían cáncer de ovario que había sufrido una progresión en los 6 meses de tratamiento anterior con derivados del platino. En el caso de que alguna paciente hubiera sido incluida previamente en un ensayo con enmascaramiento con un fármaco antiangiogénico, dicha paciente fue reclutada en el mismo estrato que las pacientes de las que se sabía que habían recibido anteriormente un fármaco antiangiogénico.

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión; las variables de valoración secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global. Los resultados se presentan en la tabla 23.

**Tabla 23 Resultados relativos a la eficacia en el estudio MO22224 (AURELIA)**

<b>Variable de valoración principal</b>		
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
	Quimioterapia (n = 182)	Quimioterapia + bevacizumab (n = 179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,379 [0,296-0,485]	
<i>p</i>	<0,0001	
<b>VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS</b>		
<b>Tasa de respuesta objetiva*</b>		
	Quimioterapia (n = 144)	Quimioterapia + bevacizumab (n = 142)
% de pacientes con respuesta objetiva	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
<i>p</i>	0,0007	
<b>Supervivencia global (análisis final)**</b>		
	Quimioterapia (n = 182)	Quimioterapia + bevacizumab (n = 179)
Mediana de la SG (meses)	13,3	16,6
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,870 (0,678-1,116)	
<i>p</i>	0,2711	

Todos los análisis que se presentan en esta tabla son estratificados.

\* Pacientes aleatorizadas con cáncer mensurable al inicio del estudio.

\*\* En la fecha del análisis final de la SG (25 de enero de 2013),

266 pacientes (73,7 %) habían fallecido en los dos grupos de tratamiento.

**Cáncer cervicouterino**

**GOG-0240**

En el estudio GOG-0240, un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, de 4 grupos, se evaluaron la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma cervicouterino persistente, recidivante o metastásico.

Un total de 452 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a alguno de estos tratamientos:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 2, cada 3 semanas; o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg i.v. el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg i.v. el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1 y bevacizumab 15 mg/kg i.v. el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1-3 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1-3 más bevacizumab 15 mg/kg i.v. el día 1 (cada 3 semanas)

Las pacientes idóneas para participar en el estudio presentaban un carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma cervicouterino persistente, recidivante o metastásico que no podía someterse a tratamiento curativo mediante cirugía, radioterapia o ambas.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se presentan en la tabla 24.

**Tabla 24 Eficacia general por tratamiento con bevacizumab (población ITT) en el estudio GOG-0240**

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + bevacizumab (n = 227)
<b><u>Variable de valoración principal</u></b>		
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Hazard ratio [IC 95 %]	0,74 [0,58-0,94] (p <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b><u>Variabes de valoración secundarias</u></b>		
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Mediana de la SSP (meses) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Hazard ratio [IC 95 %]	0,66 [0,54-0,81] (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 las 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 la diferencia en las tasas de respuesta <sup>4</sup>	[2,4-20,8]	
p (prueba de la $\chi^2$ )	0,0117	

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

<sup>2</sup> Pacientes con mejor respuesta global de respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

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

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

<sup>5</sup> Prueba de rangos logarítmicos (estratificada).

### 3.1.3 Inmunogenicidad

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

## 3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Como se ha observado con otros anticuerpos, la farmacocinética del bevacizumab corresponde a la de un modelo bicompartimental. En general, la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del bevacizumab se caracterizó en todos los ensayos clínicos por un aclaramiento bajo, un volumen de distribución en el compartimento central ( $V_c$ ) limitado y una semivida de eliminación prolongada. Estas características permiten mantener la concentración sérica

## **Avastin (RO 4876646)**

### **CDS 40.0**

terapéutica deseada de bevacizumab con diversas pautas de administración (por ejemplo: una administración cada 2 o 3 semanas).

En un metanálisis farmacocinético poblacional no se encontró ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab en relación con la raza cuando se tiene en cuenta el peso, o en relación con la edad (ausencia de correlación entre el aclaramiento del bevacizumab y la edad del paciente [mediana de la edad: 59 años; percentiles 5 y 95: 37 y 76 años, respectivamente]).

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

#### **3.2.1 Absorción**

Sin texto.

#### **3.2.2 Distribución**

El valor típico del volumen de distribución en el compartimento central ( $V_c$ ) fue de 2,73 l en las mujeres y 3,28 l en los varones; estos valores se encuentran dentro del intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. El valor típico del volumen de distribución periférico ( $V_p$ ) fue de 1,69 l en las mujeres y 2,35 l en los hombres cuando el bevacizumab se administró junto con antineoplásicos. Tras la corrección en función del peso corporal, el  $V_c$  fue mayor en los varones (+20 %) que en las mujeres.

#### **3.2.3 Metabolismo**

La evaluación del metabolismo del bevacizumab en el conejo tras una dosis i.v. única de  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al previsible en una IgG natural que no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación del bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, tienen lugar sobre todo por catabolismo proteolítico en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y no se basan principalmente en la eliminación por vía renal y hepática. La unión de la IgG a los receptores FcRn se traduce en la protección frente al metabolismo celular y en una semivida terminal prolongada.

#### **3.2.4 Eliminación**

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

El valor del aclaramiento es, por término medio, de 0,188 l/día y 0,220 l/día en los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente. Tras la corrección en función del peso corporal, el aclaramiento fue mayor en los varones (+17 %) que en las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días en una paciente típica y de 20 días en un paciente típico.

### **3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

Se analizó la farmacocinética poblacional del bevacizumab para evaluar los efectos de las características demográficas. En los adultos, los resultados no revelaron ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab en relación con la edad.

*Población pediátrica:* La farmacocinética del bevacizumab se evaluó en 152 pacientes (de 7 meses a 21 años de edad; 5,9-125 kg) de 4 estudios clínicos usando un modelo farmacocinético poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución del bevacizumab eran comparables entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos al normalizarlos en función del peso. La farmacocinética del bevacizumab no se asoció a la edad cuando se tuvo en cuenta el peso.

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

*Insuficiencia hepática:* No se han realizado estudios de la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, dado que el hígado no es un órgano importante en el metabolismo o la excreción del bevacizumab.

## **3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

### **3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinogénico de Avastin.

### **3.3.2 Genotoxicidad**

No se han realizado estudios para determinar el potencial mutagénico de Avastin.

### **3.3.3 Trastornos de la fecundidad**

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos de Avastin en la fecundidad. En estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en el macaco no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos.

La inhibición de la función ovárica se caracterizó por un descenso del peso ovárico o uterino y una disminución del número de cuerpos lúteos, una reducción de la proliferación del endometrio y una inhibición de la maduración folicular en macacos hembra que recibieron Avastin durante 13 o 26 semanas. Las dosis asociadas a este efecto fueron  $\geq 4$  veces superiores a la dosis terapéutica en el ser humano o  $\geq 2$  veces superiores a la exposición prevista en el ser humano considerando las concentraciones séricas medias en las hembras. En el conejo, la administración de 50 mg/kg de Avastin se tradujo en una disminución significativa del peso ovárico y del número de cuerpos lúteos. Tanto en el mono como en el conejo, los resultados revirtieron tras suspender el tratamiento. Es probable que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de Avastin tenga un efecto adverso en la fecundidad femenina.

### **3.3.4 Toxicidad para la función reproductora**

Se ha demostrado que Avastin es embriotóxico y teratógeno en el conejo. Los efectos observados consistieron en una disminución del peso corporal materno y fetal, un incremento del número de resorciones fetales y una incidencia elevada de alteraciones fetales macroscópicas y esqueléticas específicas. Se observaron resultados fetales adversos con todas las dosis estudiadas, de 10-100 mg/kg. La información sobre las malformaciones fetales observadas desde la comercialización se encuentra en los apartados 2.5.2 *Uso en poblaciones especiales, Embarazo y lactancia* y 2.6.2 *Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización*.

### **3.3.5 Otros efectos**

#### ***Desarrollo epifisario***

Avastin se asoció a displasia epifisaria en estudios de hasta 26 semanas de duración realizados en el macaco. La displasia epifisaria se caracterizó principalmente por engrosamiento del cartílago de crecimiento, formación de placa ósea subcondral e inhibición de la invasión vascular de la placa epifisaria. Este efecto se produjo con dosis  $\geq 0,8$  veces la dosis terapéutica humana y niveles de exposición ligeramente inferiores a la exposición clínica prevista en el ser humano, considerando las concentraciones séricas medias. Hay que destacar, no obstante, que la displasia epifisaria se produjo solamente en animales en crecimiento activo con placas epifisarias abiertas.

#### ***Cicatrización de las heridas***

Se estudiaron en el conejo los efectos de Avastin en la cicatrización circular. La reepitelización de la herida se retrasó en el conejo tras administrar 5 dosis de Avastin (de 2-50 mg/kg) en un periodo de 2 semanas. Se observó una tendencia hacia una relación dependiente de la dosis. La magnitud del efecto en la cicatrización de las heridas fue similar a la observada al administrar corticosteroides. Una vez suspendido el tratamiento con 2 mg/kg o 10 mg/kg de Avastin, las heridas cicatrizaron por completo. La dosis más baja, de 2 mg/kg, equivalía aproximadamente a la dosis clínica propuesta. También se estudió en el conejo un modelo de cicatrización lineal más sensible. Tres dosis de Avastin de 0,5-2 mg/kg redujeron significativamente y de forma dependiente de la dosis la resistencia a la tensión de las heridas, lo que era compatible con una cicatrización retardada. La dosis baja de 0,5 mg/kg era 5 veces menor que la dosis clínica propuesta.

Dados los efectos en la cicatrización de las heridas observados en el conejo con dosis inferiores a la dosis clínica propuesta, se tendrá en cuenta la capacidad de Avastin de afectar adversamente a la cicatrización en el ser humano.

En el macaco, los efectos de Avastin en la cicatrización de una incisión lineal fueron sumamente variables, y no se encontró una relación evidente entre la dosis y la respuesta.

#### ***Función renal***

En el macaco, Avastin no tuvo ningún efecto mensurable en la función renal al administrarlo 1 o 2 veces por semana durante  $\leq 26$  semanas; tampoco se observó acumulación renal en el conejo tras administrar 2 dosis  $\leq 100$  mg/kg (unas 80 veces superiores a la dosis clínica propuesta).

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

En estudios de la toxicidad en el conejo, en los que se usaron modelos de disfunción renal, se observó que Avastin no empeoraba el daño glomerular inducido por la albúmina sérica bovina ni el daño tubular renal inducido por el cisplatino.

***Albúmina***

En macacos macho, la administración de Avastin en dosis de 10 mg/kg 2 veces por semana o de 50 mg/kg 1 vez por semana durante 26 semanas se asoció a una disminución estadísticamente significativa de la albúmina y del cociente albúmina/globulinas, así como a un aumento de las globulinas. Estos efectos revertieron una vez concluida la exposición. Dado que los parámetros se mantuvieron dentro del intervalo de valores normales utilizado como referencia para estas variables, los cambios mencionados no se consideraron clínicamente significativos.

***Hipertensión arterial***

En el macaco, Avastin en dosis  $\leq 50$  mg/kg 2 veces por semana no afectó a la tensión arterial.

***Hemostasia***

En estudios toxicológicos no clínicos de hasta 26 semanas de duración realizados en el macaco, no se observaron cambios en los parámetros hemáticos o de la coagulación, incluidos el número de plaquetas, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado. Un modelo de hemostasia en el conejo, utilizado para estudiar el efecto de Avastin en la formación de trombos, no reveló ninguna alteración de la velocidad de formación del coágulo o de cualquier otro parámetro hemático en comparación con la administración del vehículo de Avastin.

**4. DATOS FARMACÉUTICOS**

**4.1 CONSERVACIÓN**

Periodo de validez

Según el registro local.

Avastin no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Conservación

Consérvense los viales en un refrigerador a 2-8 °C.

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

**NO DEBE CONGELARSE. NO DEBE AGITARSE.**

Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo que se deberá actuar con cautela y velar por la esterilidad de la solución preparada.

Se ha demostrado la estabilidad química y física tras la primera apertura durante 30 días, a una temperatura de 2-8 °C más 48 horas adicionales a 2-30 °C, en solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

## **4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

*Las infusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa o glucosa (v. «Incompatibilidades», más adelante).*

*No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida*

La preparación de Avastin debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Para preparar Avastin se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles. Extráigase la cantidad necesaria de bevacizumab y dilúyase con solución de cloruro de sodio al 0,9 % hasta alcanzar el volumen de administración necesario. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse en el intervalo de 1,4-16,5 mg/ml.

Se eliminará la solución no utilizada que quede en el vial, dado que este producto no contiene conservantes. Antes de administrar medicamentos por vía parenteral, deben examinarse visualmente para detectar partículas o cambios de color.

Avastin no se ha formulado para uso intravítreo.

### *Incompatibilidades*

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

### *Presentación*

De conformidad con los requisitos locales.

### *Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados*

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

## **4.3 PRESENTACIONES COMERCIALES**

Caja x 1 vial de 4 ml de concentrado para solución para infusión + inserto

Caja x 1 vial de 16 ml de concentrado para solución para infusión + inserto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biológico Innovador

Información de Octubre de 2022

**Avastin (RO 4876646)**  
**CDS 40.0**

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche S.A. Kaiseraugst, Suiza y por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Mannheim Alemania.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico:  
[ecuador.informacionmedica@roche.com](mailto:ecuador.informacionmedica@roche.com)

Venta bajo receta médica.