

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.*

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab.

Para diluir y otras recomendaciones de manipulación, ver sección 6.6.

*Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de 4 ml contiene 1,6 mg de polisorbato 20.

Cada vial de 16 ml contiene 6,4 mg de polisorbato 20.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido de incoloro a marrón pálido y de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vegzelma está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Vegzelma está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ver sección 5.1.

Vegzelma está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Vegzelma en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, ver sección 5.1

Vegzelma está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

Vegzelma, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1).

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

Vegzelma está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (ver sección 5.1).

Vegzelma está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Vegzelma en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorrubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF (ver sección 5.1).

Vegzelma en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Vegzelma debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

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

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

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Vegzelma es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Vegzelma se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Vegzelma en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Vegzelma es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg (ver sección 5.1).

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

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Vegzelma y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

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

Se recomienda continuar el tratamiento con Vegzelma en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

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

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

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: Vegzelma se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Vegzelma en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

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

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

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Vegzelma se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Vegzelma es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Vegzelma se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Vegzelma es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la

enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, ensayo clínico MO22224).

Cáncer de cérvix

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

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

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad .

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Forma de administración

Vegzelma se administra por vía intravenosa. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en la sección 4.4.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las perfusiones de Vegzelma no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fistulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fistulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fistula GI-vaginal y todos los pacientes con fistula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fistulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fistulas durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fistula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fistula de Grado 4 [(US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0)] se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Vegzelma. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fistulas. En aquellos casos de fistula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Vegzelma.

Complicaciones en la cicatrización (ver sección 4.8)

Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Vegzelma en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula. Se debe interrumpir la administración de Vegzelma en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión (ver sección 4.8)

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Vegzelma. No existe información del efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Vegzelma debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (ver sección 4.8)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Vegzelma. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria (ver sección 4.8)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver sección 4.8)

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Vegzelma.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con Vegzelma se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Vegzelma en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante la terapia con Vegzelma (NCI-CTCAE v.3) (ver sección 4.8).

En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Vegzelma en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPMN tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con bevacizumab.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Vegzelma, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o ICC preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (ver sección 4.8).

Neutropenia e infecciones (ver sección 4.8)

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) / reacciones a la perfusión (ver

sección 4.8)

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM) (ver sección 4.8)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

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

Uso intravítreo

La formulación de Vegzelma no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer (ver secciones 4.6 y 4.8). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Vegzelma se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 20 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los pacientes con alergia al polisorbato no deben usar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias

estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior en la sección 4.4).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos (ver secciones 4.4 y 4.8)

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las inmunoglobulinas G (IgGs) atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.8).

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3). Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab (ver Tabla 1 en la sección 4.8). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con CPNM (ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , microangiopatía glomerular oclusiva hialina ^a , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, rinitis, epistaxis, tos	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar hipoxia disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , perforación del tabique nasal ^a

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas recto-vaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalgia				Úlcera gastro-intestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad, muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes.

Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas

graves seleccionadas”.

^e Las Fístulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginal.

^f Observado sólo en población pediátrica

Tabla 2 Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, celulitis absceso ^{a,b} , infección, infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^a , trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} , hemorragia ^{a,b} , tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , microangiopatía glomerular oclusiva hialina ^c , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ hemoptisis ^{a,b} , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas recto- vaginales ^{c,d} , trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , úlcera gastro-intestinal ^c , hemorragia rectal

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Dolor, letargia, inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

^d Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (ver sección 4.4)

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con CPNM, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con CRm o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del

ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

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

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fistulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fistulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente. Los pacientes que desarrollen fistulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fistulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fistulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fistulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fistulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fistulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas (ver sección 4.4)

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

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

Hipertensión (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14% en los grupos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo 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 hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

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

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (ver sección 4.4)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCI- CTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Vegzelma. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4)

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con CPNM. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con $< 1\%$ con quimioterapia sola (NCI- CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4).

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de Grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo (ver sección 4.4)

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

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 2,1% en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

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

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los grupos control.

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

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó ICC en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) / reacciones a la perfusión (ver sección 4.4 y *Experiencia poscomercialización*)

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

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)

En el ensayo NSABP C-08, fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Vegzelma.

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

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

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (*Tromboembolismo*, ver secciones 4.4 y 4.8). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el grupo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, ICC y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

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

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

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

Vegzelma no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

<i>Sistema de clasificación por órganos</i>	<i>Reacciones (frecuencia*)</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro) (ver también sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuente) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y <u>Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico)/reacciones a la perfusión</u>). Shock anafiláctico (raro) (ver sección 4.4).
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e <u>Hipertensión</u> en la sección 4.8) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), (rara) (ver sección 4.4)
<i>Trastornos vasculares</i>	Microangiopatía trombótica renal, con o sin uso de sunitinib concomitante, y microangiopatía glomerular oclusiva hialina que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información de proteinuria ver la sección 4.4 y <u>Proteinuria</u> en la sección 4.8.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Perforación del septum nasal (no conocida), hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</i>	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos (ver también sección 4.4) Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8, <u>Población pediátrica</u>).
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6)

*Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FG01

Vegzelma es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de acción

Bevacizumab se une al VEGF, factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Efectos farmacodinámicos

La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (*nude*) xeno-trasplantados (modelos de cáncer) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

Eficacia clínica

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM)

La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron estudiadas en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Bevacizumab se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

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

Se llevaron a cabo tres ensayos adicionales con bevacizumab en pacientes con CRCm: en primera línea (NO16966), en segunda línea sin tratamiento previo con bevacizumab (E3200) y en segunda línea con tratamiento previo con bevacizumab tras progresión de la enfermedad en la primera línea (ML18147). En estos estudios, bevacizumab se administró en combinación con FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatino) y XELOX (capecitabina/oxaliplatino) y fluoropirimidina/irinotecán y fluoropirimidina/oxaliplatino, en los siguientes regímenes posológicos:

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

AVF2107g

En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Grupo 1) o IFL + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas, Grupo 2) (ver Tabla 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU en bolo/FA + bevacizumab (Grupo 3). Tal y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Grupo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de bevacizumab con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de calidad de vida, el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía un ECOG 1 y el 0,4% un ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia.

La variable primaria de eficacia del ensayo fue la SG. La adición de bevacizumab a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la SG, la SLP y la tasa de respuesta global (ver Tabla 4). El beneficio clínico, medido como SG, se observó en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, rendimiento general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

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

Tabla 4 Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL + bevacizumab ^a
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Razón de riesgo (Hazard ratio) ^b	0,660 Valor de p = 0,00004	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo (Hazard ratio)	0,54 Valor de p < 0,0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
	Valor de p = 0,0036	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Relativo al grupo control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Grupo 3 (5-FU/FA + bevacizumab), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este grupo, la mediana de la SG fue de 18,3 meses y la mediana de la SLP fue de 8,8 meses.

AVF2192g

Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con 5-FU/FA como tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecán. Se aleatorizaron ciento cinco pacientes en el grupo de 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes en el grupo de 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la SLP y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se compara con el tratamiento con 5-FU/FA solo.

AVF0780g

Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó bevacizumab en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previas. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5-FU/FA en bolo o 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FU/FA en bolo + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables primarias del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la SLP. La adición de 5 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la SLP y a una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5-FU/FA solo (ver Tabla 5). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

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

Tabla 5 Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + Placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Número de pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Razón de riesgo (Hazard ratio) ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valor de p		0,073	0,978		0,16
Supervivencia libre de progresión					
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Razón de riesgo (Hazard ratio)		0,44	0,69		0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Valor de p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 – NA	6,1 – NA	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas

^b 10 mg/kg cada 2 semanas

^c Relativo al grupo control

NA = no alcanzado

NO16966

Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó bevacizumab a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o bevacizumab a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos grupos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 grupos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro

grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a bevacizumab.

Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 grupos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 6 Regímenes de tratamiento en el ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Leucovorina	200 mg/m ² intravenoso 2 h	Leucovorina los días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² intravenoso en bolo, 600 mg/m ² intravenoso 22 h	5-fluorouracilo intravenoso en bolo/perfusión, cada uno los días 1 y 2
	Placebo o bevacizumab	5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o bevacizumab	7.5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: intravenoso en bolo inmediatamente después de leucovorina			

La variable primaria de eficacia del ensayo fue la duración de la SLP. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales:

- En la comparación global se demostró la no inferioridad de los grupos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de SLP y SG.
- En la comparación global se demostró la superioridad de los grupos que contenían bevacizumab frente a los grupos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de SLP (Tabla 7).

Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con bevacizumab (los análisis se muestran en la Tabla 7), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

Tabla 7 Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (Población por intención de tratar (ITT), ensayo NO16966)

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de p
Variable primaria			
Mediana de SLP (meses)**	8,0	9,4	0,0023
Razón de riesgo (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias			

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	Valor de p
Mediana de SLP (durante el tratamiento) (meses)**	7,9	10,4	< 0,0001
Razón de riesgo (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación de investigadores)**	49,2%	46,5%	
Mediana de supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Razón de riesgo (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Análisis de SG en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007

** Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2006

^a referente al grupo control

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

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

ECOG E3200

En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorina con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los grupos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 6 para el ensayo NO16966.

La variable primaria de eficacia del ensayo fue la SG, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (de los cuales 292 recibieron FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 y 244 bevacizumab en monoterapia). La adición de bevacizumab a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la SLP y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 8).

Tabla 8 Resultados de eficacia del ensayo E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Número de pacientes	292	293
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
IC 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Razón de riesgo (hazard ratio) ^b	0,751 (valor de p = 0,0012)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgo (hazard ratio)	0,518 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p < 0,0001)	

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a

^a 10 mg/kg cada 2 semanas

^b Referente al grupo control

No se observaron diferencias significativas en la duración de la SG entre los pacientes que recibieron bevacizumab en monoterapia y los pacientes tratados con FOLFOX-4. La SLP y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el grupo de bevacizumab en monoterapia comparado con el grupo de FOLFOX-4.

ML18147

En este ensayo fase III aleatorizado, controlado, abierto, en pacientes con CCRm que habían progresado a un régimen de tratamiento con bevacizumab en primera línea se investigó bevacizumab 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina comparado con quimioterapia sola basada en fluoropirimidina.

Pacientes con CCRm confirmado histológicamente y con progresión de la enfermedad fueron aleatorizados en una proporción 1:1 dentro de los 3 meses tras la discontinuación del tratamiento con bevacizumab en primera línea para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o en fluoropirimidina/irinotecán (la quimioterapia se cambiaba dependiendo de la quimioterapia en primera línea) con o sin bevacizumab. El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable primaria del ensayo fue SG definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizaron un total de 820 pacientes. Añadir bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina resultó en una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes con CCRm que habían progresado a un régimen de tratamiento conteniendo bevacizumab en primera línea (ITT (población por intención de tratar) = 819) (ver Tabla 9).

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio ML18147 (población por intención de tratar)

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

^a 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas

También se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLP. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y la diferencia no fue significativa.

En el ensayo E3200 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 5 mg/kg/semana en pacientes no tratados previamente con bevacizumab, mientras que en el ensayo ML18147 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 2,5 mg/kg/semana en pacientes tratados previamente con

bevacizumab. La comparación entre los ensayos clínicos de los datos de eficacia y seguridad está limitada por las diferencias entre estos ensayos, más notables en poblaciones de pacientes expuestas previamente a bevacizumab y a regímenes de quimioterapia. Ambas dosis equivalentes de bevacizumab, de 5 mg/kg/semana y 2,5 mg/kg/semana, proporcionaron un beneficio estadísticamente significativo en relación a la SG (Razón de riesgo 0,751 en el ensayo E3200; razón de riesgo 0,81 en el ensayo ML18147) y a la SLP (Razón de riesgo 0,518 en el ensayo E3200; razón de riesgo 0,68 en el ensayo ML18147). En términos de seguridad, hubo una mayor incidencia global de reacciones adversas de Grado 3-5 en el ensayo E3200 con respecto al ensayo ML18147.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Se diseñaron dos grandes ensayos fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento de bevacizumab en combinación con dos agentes quimioterápicos de forma individual, en los que se midió como variable primaria la SLP. En ambos ensayos se observó una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa en SLP.

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

- Ensayo E2100 (paclitaxel)
 - Mediana de SLP aumenta 5,6 meses, razón de riesgo 0,421 (valor de $p < 0,0001$, IC del 95% 0,343; 0,516)
- Ensayo AVF3694g (capecitabina)
 - Mediana de SLP aumenta 2,9 meses, razón de riesgo 0,69 (valor de $p = 0,0002$, IC del 95% 0,56; 0,84)

A continuación, se proporcionan los detalles de cada ensayo y sus resultados.

ECOG E2100

El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se evaluó bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² por vía intravenosa durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con bevacizumab (10 mg/kg en perfusión intravenosa cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 722 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número con estatus HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatos para trastuzumab. Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales reseca-

En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos del ensayo. La variable primaria del ensayo fue la SLP, basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable primaria. En la Tabla 10 se recogen los resultados de este ensayo.

Tabla 10 Resultados de eficacia del ensayo E2100

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores*		Evaluación del comité de revisión independiente	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del comité de revisión independiente	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 229)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

* análisis principal

Supervivencia global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	26,5
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de bevacizumab, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos pre- especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metástasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos (RE)).

AVF3694g

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

La quimioterapia fue elegida a juicio del investigador antes de la aleatorización en una proporción 2:1 para recibir bevacizumab y quimioterapia o quimioterapia y placebo. Las quimioterapias elegidas que se administraron cada 3 semanas incluyeron capecitabina, taxanos (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel), agentes basados en antraciclinas (doxorubicina/ ciclofosfamida, epirubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/ doxorubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/ epirubicina/ ciclofosfamida). Bevacizumab o placebo fueron administrados a una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Este ensayo incluyó una fase de tratamiento ciego, una fase opcional tras progresión abierta, y una fase de seguimiento de supervivencia. Durante la fase de tratamiento ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y el medicamento (bevacizumab o placebo) cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento, o fallecimiento. En caso de progresión de la enfermedad confirmada, los pacientes que entraron en la fase opcional abierta pudieron recibir bevacizumab junto a una amplia gama de tratamientos de segunda línea abiertamente.

Se realizaron análisis estadísticos de forma independiente para 1) pacientes que recibieron

capecitabina en combinación con bevacizumab o placebo; 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o en antraciclinas en combinación con bevacizumab o placebo. La variable primaria del ensayo fue la SLP evaluada por el investigador. Adicionalmente, la variable primaria fue también evaluada por un Comité de revisión independiente (CRI).

En la Tabla 11 se presentan los resultados de los análisis definidos en el protocolo final para la SLP y las tasas de respuesta para la cohorte de capecitabina analizados independientemente en el ensayo AVF3694g. También se presentan los resultados de un análisis de SG exploratorio que incluye un seguimiento adicional de 7 meses (aproximadamente el 46% de los pacientes habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron bevacizumab en la fase abierta fue del 62,1% en el grupo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el grupo de capecitabina + bevacizumab.

Tabla 11 Resultados de eficacia para el ensayo AVF3694g: Capecitabina^a y bevacizumab/Placebo (Cap + bevacizumab/PI)

Supervivencia libre de progresión ^b				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)
Mediana de SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Razón de riesgo frente grupo placebo (IC del 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valor de p	0,0002		0,0011	
Tasa de respuesta (en pacientes con enfermedad diagnosticable) ^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + bevacizumab (n = 325)	
% pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
Valor de p	0,0097			
Supervivencia global ^b				
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
Valor de p (exploratorio)	0,33			

^a 1.000 mg/m² administrados vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas.

^b El análisis estratificado incluyó todos los acontecimientos de progresión y fallecimiento excepto aquellos donde la terapia fuera de protocolo (NPT) se inició antes de que se confirmara la progresión de la enfermedad; los datos de estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera del protocolo.

Se realizó un análisis no estratificado de SLP (evaluado por el investigador) que no censuró para tratamiento fuera de protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados del objetivo principal de SLP.

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

En los ensayos E4599 y BO1774 se investigaron la seguridad y eficacia de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la SG con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo BO17704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada 3 semanas de bevacizumab aumentan la SLP y la tasa de respuesta.

E4599

En el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó

bevacizumab como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m²) y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el grupo de bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes para los dos grupos.

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

El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 12 se presentan los resultados.

Tabla 12 Resultados de eficacia del ensayo E4599

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

En un análisis exploratorio, el beneficio de bevacizumab en la SG fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma.

BO17704

En el ensayo BO17704 fase III aleatorizado, doble ciego de bevacizumab asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable primaria de eficacia fue la SLP, las variables secundarias del ensayo incluyeron la duración de la SG.

Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión intravenosa de 80 mg/m² de cisplatino en el día 1 y perfusión intravenosa de 1.250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con bevacizumab a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que contenían bevacizumab, los pacientes podían recibir bevacizumab en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277 / 296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuaron recibiendo diferentes terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo

cual podría tener impacto en el análisis de la SG.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13 Resultados de eficacia del ensayo BO17704

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 7.5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razón de riesgo (hazard ratio)		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Tasa de mejor respuesta global ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razón de riesgo (hazard ratio)		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

^a Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso, con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

JO25567

En el estudio JO25567 fase II aleatorizado, abierto, multicéntrico llevado a cabo en Japón se evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab utilizado en combinación con erlotinib en pacientes con CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) que no han recibido tratamiento sistémico anterior para estadio IIIB/IV o enfermedad recurrente.

La variable primaria fue la SLP basada en la evaluación de un revisor independiente. Las variables secundarias incluyeron SG, tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta y seguridad.

El estado de la mutación EGFR se determinó para cada paciente previamente a su selección y se aleatorizaron 154 pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib + bevacizumab (150 mg diarios de erlotinib vía oral + bevacizumab [15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas]) o erlotinib en quimioterapia (150 mg diarios vía oral) hasta la progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. En ausencia de PE, la interrupción de uno de los componentes del tratamiento en el grupo erlotinib + bevacizumab no dio lugar a la interrupción del otro componente del tratamiento como se especifica en el protocolo del estudio.

Los resultados de eficacia del estudio se muestran en la tabla 14.

Tabla 14 Resultados de eficacia del estudio JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
SLP[^]		
Mediana (meses)	9,7	16,0
HR (IC del 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valor de p	0,0015	
Tasa de respuesta global		
Tasa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valor de p	0,4951	
Supervivencia global*		
Mediana (meses)	47,4	47,08
HR (IC del 95%)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valor de p	0,3267	

[#] Se aleatorizó un total de 154 pacientes (Estado Funcional ECOG 0 o 1). Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados interrumpieron el estudio antes de recibir algún tratamiento.

[^] Revisión independiente ciega (análisis primario definido por protocolo)

* Análisis exploratorio; En el análisis final de SG actualizado con fecha de corte 31 de octubre de 2017, el 59% de los pacientes habían fallecido.

IC, intervalo de confianza, HR Hazard ratio no estratificado del análisis de regresión de Cox; NA, no alcanzado.

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

Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea del CRm y/o avanzado (BO17705)

Se realizó un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con interferón (IFN) alfa-2a frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los grupos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico.

El objetivo principal fue la SG, y dentro de los objetivos secundarios del ensayo se incluía la SLP. La adición de bevacizumab al IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 2 meses en la SG (objetivo principal) no fue significativo (HR = 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% bevacizumab/IFN) recibieron tras el ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, y que podrían haber impactado en el análisis de la SG.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15 Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN^a	Bv^b + IFN^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgo (hazard ratio)	0,63	
IC del 95%	0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
N	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4%
	(valor de p < 0,0001)	
Supervivencia global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Razón de riesgo (hazard ratio)	0,91	
IC del 95%	0,76, 1,10 (valor de p = 0,3360)	

^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Utilizando un modelo de regresión de Cox multivariante exploratorio retrospectivo se observó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independiente del tratamiento: género, recuento de células blancas, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores a entrar en el ensayo, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntuación de Motzer. Cuando se realizó el ajuste de estos factores basales, el resultado fue un tratamiento con un índice de riesgo de 0,78 (IC del 95% [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicando una reducción del riesgo de muerte del 22% para los pacientes del grupo bevacizumab + IFN alfa-2a en comparación con los del grupo IFN alfa-2a.

En 97 pacientes en el grupo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el grupo de bevacizumab se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI hasta 6 o 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de IFN alfa-2a no afectó a la eficacia de la combinación de bevacizumab e IFN alfa-2a, tal y como se demostró por un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el grupo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 o 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a los 6, 12 y 18 meses del 73, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó bevacizumab 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de bevacizumab en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con Carcinoma Renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable primaria de eficacia no mostró diferencia entre el grupo de bevacizumab+ Placebo y el grupo de bevacizumab + Erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada grupo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejoría en la supervivencia global (SG) (razón de riesgo = 1,764; p=0,1789), duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (razón de riesgo = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2

semanas (n = 39), 10 mg/kg cada 2 semanas; (n = 37), o placebo (n = 40). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 2,55; p < 0,001). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,26; p = 0,053). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%.

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

Tratamiento en primera línea de cáncer de ovario

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de bevacizumab en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en dos ensayos fase III (GOG- 0218 y BO17707) diseñados para evaluar el efecto de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con un régimen de quimioterapia sola.

GOG-0218

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

Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.873 pacientes en los siguientes tres grupos:

- Grupo CPP: Cinco ciclos de placebo (comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- Grupo CPB15: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- Grupo CPB15+: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido del uso continuado de bevacizumab como monoterapia (15 mg/ kg cada tres semanas), hasta un total de 15 meses de tratamiento.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron de raza blanca (87% en los tres grupos); la mediana de edad fue de 60 años en los grupos CPP y CPB15 y de 59 años en el grupo CPB15+; y el 29% de los pacientes en los grupos CPP o CPB15 y el 26% de los pacientes en el grupo CPB15+ tenían más de 65 años. En general, aproximadamente el 50% de los pacientes tenían al comienzo una puntuación de GOG PS 0, el 43% tenían una puntuación de GOG PS de 1, y el 7% una puntuación de GOG PS de 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (82% en los grupos CPP y CPB15, 85% en el grupo CPB15+), seguido de cáncer peritoneal primario (16% en el grupo CPP, 15% en el grupo CPB15, 13% en el grupo CPB15+) y cáncer de trompa de Falopio (1% en el grupo CPP, 3% en el grupo CPB15, 2% en el grupo CPB15+). La mayoría de los pacientes tenían una histología de adenocarcinoma seroso (85% en los grupos CPP y CPB15, 86% en el grupo CPB15+). En general, aproximadamente el 34% de los pacientes tenían un estadio FIGO III con enfermedad residual macroscópica tras una citorreducción óptima con enfermedad residual macroscópica, el 40% un estadio III con una citorreducción sub-óptima, y el 26% pacientes un estadio IV.

La variable primaria fue la SLP evaluada por el investigador como progresión de la enfermedad y en

base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o al deterioro sintomático por protocolo. Además, se realizó un análisis preespecificado de los datos censurando para los eventos de progresión por CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por las exploraciones radiológicas.

El ensayo alcanzó su variable primaria de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 15 mg/ kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15+) tuvieron una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa de la SLP en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y plaquitaxel) en el tratamiento de primera línea.

En los pacientes que sólo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y que no continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15), no se observó una mejoría clínicamente significativa.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16 Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218

Supervivencia libre de progresión¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana SLP (meses)	10,6	11,6	14,7
Razón de riesgo (IC del 95%) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
Valor de p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pts con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
Valor de p		0,2341	0,2041
Supervivencia global⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana SG (meses)	40,6	38,8	43,8
Razón de riesgo (IC del 95%) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
Valor de p ³		0,2197	0,0641

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Relativo al grupo control; razón de riesgo estratificado.

³ Valor de p de log-rank unilateral.

⁴ Sujeto a un límite del valor de p de 0,0116.

⁵ Pacientes con enfermedad medible al inicio.

⁶ Análisis final de SG realizado cuando el 46,9% de los pacientes habían muerto.

Se llevaron a cabo análisis preespecificados de SLP, todos ellos con fecha de corte de datos clínicos del 29 de septiembre de 2009. Los resultados de estos análisis predefinidos fueron los siguientes:

- El análisis de la SLP evaluada por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 o NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,71 (IC del 95%: 0,61-0,83, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el grupo CPP y de 14,1 meses en el grupo CPB15+.
- El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador (censurando la progresión por CA-125 y NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el grupo CPP y de 18,2 meses en el grupo CPB15+.

- El análisis de la SLP determinada por el comité de revisión independiente (censurando para NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,62 (IC del 95%: 0,50-0,77, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 meses en el grupo CPP y de 19,1 meses en el grupo CPB15+.

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 17. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la SLP que se muestran en la Tabla 16.

Tabla 17 Resultados de SLP¹ del ensayo GOG-0218 por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción

Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción óptima ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediana SLP (meses)	12,4	14,3	17,5
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción sub-óptima ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediana SLP (meses)	10,1	10,9	13,9
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Pacientes aleatorizados con estadio IV de la enfermedad			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediana SLP (meses)	9,5	10,4	12,8
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Con enfermedad residual macroscópica.

³ 3,7% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.

⁴ Relativo al grupo control.

BO17707 (ICON7)

El ensayo BO17707 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos grupos que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino más paclitaxel tras cirugía, en pacientes con estadio FIGO I o IIA (Grado 3 o sólo histología celular clara; n = 142), o estadio FIGO IIB-IV (todos los Grados y todos los tipos de histología, n = 1.386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (NCI-CTCAE v.3). Se utilizó la versión de 1988 de clasificación FIGO en este ensayo.

Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.528 pacientes en los siguientes dos grupos:

- Grupo CP: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración.
- Grupo CPB 7,5+: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más bevacizumab (7,5 mg/ kg cada tres semanas) hasta 12 meses (el tratamiento con bevacizumab comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia si el tratamiento se inició en las 4 semanas de la cirugía, o en el ciclo 1 si el tratamiento se inició con más de cuatro semanas después de la cirugía).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron de raza blanca (96 %), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos grupos de tratamiento, el 25 % de los pacientes tenía 65 años o más en

cada grupo de tratamiento y aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una puntuación de ECOG PS 1; el 7% de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (87,7%) seguido de cáncer peritoneal primario (6,9%) y cáncer de trompa de Falopio (3,7%) o una mezcla de los tres tipos de cáncer (1,7%). La mayoría de los pacientes tenían estadio FIGO III (68% en ambos grupos) seguido de estadio FIGO IV (13% y 14%), estadio FIGO II (10% y 11%) y estadio FIGO I (9% y 7%). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento (74% y 71%) tenían tumores primarios poco diferenciados (Grado 3). La incidencia de los sub-tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los grupos de tratamiento; el 69% de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso.

La variable primaria fue la SLP evaluada por el investigador usando criterios RECIST.

El ensayo alcanzó su variable primaria de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 7,5 mg/ kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia hasta 18 ciclos, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP, en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en primera línea.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18 Resultados de eficacia del ensayo BO17707 (ICON7)

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

¹ En pacientes con enfermedad medible al inicio.

² Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010. ³ El análisis final de la SG se realizó cuando el 46,7% de los pacientes había muerto con los datos de la fecha de corte del 31 de marzo de 2013.

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

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citorreducción se presenta en la Tabla 19. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la SLP que se muestran en la Tabla 18.

Tabla 19 Resultados de SLP¹ del ensayo BO17707 (ICON7) por estadio de la enfermedad y grado de la citorreducción

Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción óptima^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediana SLP (meses)	17,7	19,3
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción sub-óptima³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediana SLP (meses)	10,1	16,9
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes aleatorizados con estadio IV de la enfermedad		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediana SLP (meses)	10,1	13,5
Razón de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Análisis de la SLP evaluada por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.

² Con o sin enfermedad residual macroscópica.

³ 5,8% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.

⁴ Relativo al grupo control.

Cáncer de ovario recurrente

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

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

AVF4095g

En un ensayo fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo (AVF4095g), se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial sensible a platino y recurrente, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que no habían recibido previamente quimioterapia o tratamiento previo con bevacizumab. El estudio comparó el efecto de añadir bevacizumab a la quimioterapia de carboplatino y gemcitabina y continuando el tratamiento con bevacizumab en monoterapia hasta progresión, frente a la combinación de carboplatino y gemcitabina.

En el estudio sólo se incluyeron pacientes con carcinoma de ovario, peritoneal primario o trompa de Falopio confirmado histológicamente que habían recaído tras > 6 meses del tratamiento con quimioterapia basada en platino, que no habían recibido quimioterapia durante la recaída y que no habían recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Un total de 484 pacientes con enfermedad medible fueron aleatorizados en proporciones 1:1 en los siguientes dos grupos:

- Carboplatino (AUC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y placebo de forma

- concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, seguidos de placebo sólo (cada 3 semanas) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (AUC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y bevacizumab de forma concurrente (15 mg/kg día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable primaria fue la SLP basada en la evaluación del investigador usando los criterios modificados RECIST 1.0. Otras variables adicionales fueron respuesta objetiva, duración de la respuesta, SG y seguridad. También se llevó a cabo una revisión independiente de la variable primaria.

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20 Resultados de eficacia del ensayo AVF4095

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
No censurado por NPT				
Mediana SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Censurado por NPT				
Mediana SLP (meses)	8,4*	12,4*	8,6	12,3
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,484 [0,388, 0,605]*		0,451 [0,351, 0,580]	
Valor de p	< 0,0001*		< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% pts con respuesta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia Global**				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Mediana SG (meses)	32,9		33,6	
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,952 [0,771, 1,1761]			
Valor de p	0,6479			

Los análisis de la SLP por subgrupos dependiendo de la recaída desde el último tratamiento con platino se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21 Supervivencia libre de progresión clasificada por tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída

Tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída	Evaluación de los investigadores	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 - 12 meses (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,41 (0,29 - 0,58)	
> 12 meses (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,55 (0,41 - 0,73)	

GOG-0213

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, abierto (GOG-0213), se estudió la seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino, trompa de Falopio y peritoneal primario, que no recibieron quimioterapia previa durante la recaída. No se excluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con terapia antiangiogénica. El ensayo evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino+paclitaxel y la continuación de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en comparación con carboplatino+paclitaxel solo.

Se aleatorizaron un total de 673 pacientes en proporciones iguales a los dos grupos de tratamiento siguientes:

- Grupo CP: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² por vía intravenosa) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos.
- Grupo CPB: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² por vía intravenosa) y bevacizumab concomitante (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mayoría de los pacientes, tanto en el grupo CP (80,4%) como en el grupo CPB (78,9%), eran de raza blanca. La mediana de edad era de 60 años en el grupo CP y 59,0 años en el grupo CPB. La mayoría de los pacientes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) tenían < 65 años de edad. Al inicio, la mayoría de los pacientes tenían un GOG PS de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) o 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Al inicio, se notificó un GOG PS de 2 en el 0,9% de pacientes en el grupo CP y un 1,2% de pacientes en el grupo CPB.

La variable primaria de eficacia fue la SG. La primaria variable secundaria de eficacia fue la SLP. Los resultados se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22 Resultados de eficacia^{1,2} del ensayo GOG-0213

Variable primaria		
Supervivencia global	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de SG (meses)	37,3	42,6
Hazard ratio (IC 95%) (eCRF) ^a	0,823 [IC: 0,680; 0,996]	
Valor de p	0,0447	
Hazard ratio (IC 95%) (formulario de inscripción) ^b	0,838 [IC: 0,693; 1,014]	
Valor de p	0,0683	
Variable secundaria		
Supervivencia libre de progresión	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de SLP (meses)	10,2	13,8
Hazard ratio (IC 95%)	0,613 [IC: 0,521; 0,721]	
Valor de p	< 0,0001	

¹ Análisis final

² Se determinaron valoraciones de tumor y evaluaciones de la respuesta por parte de los investigadores utilizando el criterio GOG RECIST (guía revisada RECIST (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45:228Y247).

^a Se estimó el Hazard ratio a partir de modelos de hazard proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino antes de inscribirse en este ensayo por eCRF (formulario electrónico del informe del caso) y condición de la extirpación quirúrgica secundaria Yes/No (Yes= aleatorizado para someterse a citorreducción o aleatorizado para no someterse a citorreducción; No= no candidato o no aceptó la citorreducción).

^b estratificado por la duración del tratamiento de intervalo libre antes de inscribirse en este ensayo por el formulario de registro, y la condición de la extirpación quirúrgica secundaria Sí / No.

El ensayo cumplió su objetivo principal de mejorar la SG. El tratamiento con 15 mg/kg de bevacizumab cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, resultó en una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa en la SG comparada con el tratamiento con carboplatino y paclitaxel solo, de acuerdo a los datos derivados de eCRF.

MO22224

El ensayo clínico MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o peritoneal primario. Este ensayo clínico fue diseñado como un fase III, abierto, aleatorizado y de dos grupos para la evaluación de bevacizumab más quimioterapia (QT+BV) frente a quimioterapia sola (QT).

En este ensayo clínico se reclutó un total de 361 pacientes a los cuales se les administró o bien quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (DLP) sola o en combinación con bevacizumab:

- Grupo QT (quimioterapia sola):
 - Paclitaxel 80 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora los días 1, 8, 15, y 22 cada 4 semanas.
 - Topotecán 4 mg/m² como perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8, y 15 cada 4 semanas. Alternativamente, se puede administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos los días 1-5 cada 3 semanas.
 - DLP 40 mg/m² como una perfusión intravenosa de 1 mg/min sólo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el medicamento se puede administrar como perfusión durante 1 hora.
- Grupo QT+BV (quimioterapia más bevacizumab)
 - La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se usa en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los días 1-5 cada 3 semanas).

Los pacientes seleccionados tenían cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario que mejoraron dentro de los 6 meses de terapia previa con platino consistente en un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Los pacientes debían tener una esperanza de vida ≥ 12 semanas y ninguna radioterapia previa sobre la pelvis o el abdomen. La mayoría de los pacientes eran FIGO Fase IIIC o Fase IV. La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían una puntuación de ECOG PS de 0 (QT: 56,4% vs. QT + BV: 61,2%). El porcentaje de pacientes con una puntuación de ECOG PS de 1 o ≥ 2 fue del 38,7% y de un 5,0% en el grupo QT, y 29,8% y 9,0% en el grupo QT + BV. Se dispone de información sobre la raza en el 29,3% de los pacientes y casi todos ellos eran blancos. La edad media de los pacientes era de 61,0 años (rango: 25-84). Un total de 16 pacientes (4,4%) eran > 75 años. La tasa global de interrupción, debido a acontecimientos adversos fue del 8,8% en el grupo QT y del 43,6% en el grupo QT + BV (principalmente debido a acontecimientos adversos de Grado 2-3) y el tiempo medio de interrupción en el grupo QT + BV fue de 5,2 meses comparado con los 2,4 meses del grupo QT. La tasa de interrupción debida a acontecimientos adversos en el subgrupo de pacientes > 65 años fue del 8,8% en el grupo QT y del 50,0% en el grupo QT + BV. El HR para SLP fue de 0,47 (IC 95%: 0,35, 0,62) y de 0,45 (IC 95%: 0,31, 0,67) para los subgrupos de < 65 y ≥ 65 respectivamente. La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión, con variables secundarias que incluyen tasa de respuesta objetiva y SG. Los resultados se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23 Resultados de eficacia del ensayo MO22224

Variable primaria		
Supervivencia libre de progresión*		
	QT (n = 182)	QT+BV (n = 179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,379 [0,296, 0,485]	
valor-p	< 0,0001	
Variables secundarias		
Tasa de respuesta objetiva**		
	QT (n = 144)	QT+BV (n = 142)
% de pacientes con respuesta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
valor-p	0,0007	
Supervivencia global (análisis final)***		
	QT (n = 182)	QT+BV (n = 179)
Mediana SG (meses)	13,3	16,6
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,870 [0,678, 1,116]	
valor-p	0,2711	

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados.

*El análisis primario se realizó con una fecha de corte del 14 de noviembre de 2011.

**Pacientes aleatorizados con enfermedad medible al inicio.

***El análisis final de SG se realizó cuando se observaron 266 muertes, que representan el 73,7% de los pacientes participantes.

El ensayo alcanzó su variable primaria de mejoría en la SLP. Los pacientes recurrentes resistentes a platino tratados únicamente con quimioterapia (paclitaxel, topotecán o DLP) en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas si se usaba en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los días 1-5 cada 3 semanas) en combinación con quimioterapia y que continuaron con bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, tuvieron una mejoría estadística significativa de la SLP. Los análisis exploratorios de la SLP y de SG en la cohorte con quimioterapia mostraron mejoría en todas las cohortes (paclitaxel, topotecán y DLP) con la adición de bevacizumab. Los resultados se resumen en la Tabla 24.

Tabla 24 Análisis exploratorio de la SLP y SG en la cohorte con quimioterapia

	QT	QT+BV
Paclitaxel	N = 115	
Mediana de SLP (meses)	3,9	9,2
Razón de riesgo (IC del 95%)*	0,47 [0,31, 0,72]	
Mediana SG (meses)	13,2	22,4
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotecán	N = 120	
Mediana SLP (meses)	2,1	6,2
Razón de riesgo (IC del 95%)*	0,28 [0,18, 0,44]	
Mediana SG (meses)	13,3	13,8
Razón de riesgo (IC del 95%)	1,07 [0,70, 1,63]	
DLP	N = 126	
Mediana SLP (meses)	3,5	5,1
Razón de riesgo (IC del 95%)*	0,53 [0,36, 0,77]	
Mediana SG (meses)	14,1	13,7
Razón de riesgo (IC del 95%)*	0,91 [0,61, 1,35]	

Cáncer de cérvix

GOG-0240

El ensayo GOG-0240, fase III aleatorizado, de cuatro grupos, abierto y multicéntrico se ha evaluado la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o

paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Un total de 452 pacientes fueron aleatorizados para recibir tanto:

- Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 2, cada 3 semanas; ó
Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 2 (cada 3 semanas); ó
Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa en el día 2 (cada 3 semanas); ó
Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 2 más Bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa en el día 2 (cada 3 semanas); ó
Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el día 1 más Bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa en el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1-3 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1-3 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa en el día 1 (cada 3 semanas)

Los pacientes seleccionados tenían carcinoma de células escamosas persistente, recurrente o metastásico, carcinoma adenoescamoso, o adenocarcinoma de cérvix que no fuese susceptible de tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia y que no hubieran recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

La media de edad era de 46,0 años (rango: 20-83) en el grupo de quimioterapia sola y de 48 años (rango: 22-85) en el grupo de quimioterapia + bevacizumab; y mayores de 65 años un 9,3% de los pacientes del grupo de quimioterapia sola y un 7,5% de los pacientes del grupo de quimioterapia + bevacizumab.

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

La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia incluían SLP y tasa de respuesta objetiva. Los resultados del análisis primario y del análisis de seguimiento se presentan para el tratamiento con bevacizumab y para el tratamiento de ensayo en la Tabla 25 y en la Tabla 26, respectivamente.

Tabla 25 Resultados de eficacia del ensayo GOG-0240 del tratamiento con bevacizumab

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + <u>bevacizumab</u> (n = 227)
<u>Variable primaria</u>		
Supervivencia global – análisis primario⁶		
Mediana (meses) ¹	12,9	16,8
Razón de riesgo [IC del 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (valor-p ⁵ = 0,0132)	
Supervivencia global – análisis de seguimiento⁷		
Mediana (meses) ¹	13,3	16,8
Razón de riesgo [IC del 95%]	0,76 [0,62, 0,94] (valor-p ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Variables secundarias</u>		
Supervivencia libre de progresión– análisis primario⁶		
Mediana SLP (meses) ¹	6,0	8,3
Razón de riesgo [IC del 95%]	0,66 [0,54, 0,81] (valor-p ⁵ < 0,0001)	
Mejor respuesta global– análisis primario⁶		
Respuestas (tasa de respuesta ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IC del 95% para tasas de respuesta ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Diferencia en tasas de respuesta	11,60%	
IC del 95% para la diferencia en tasas de respuesta ⁴	[2,4%, 20,8%]	
valor-p (prueba de chi-cuadrado)	0,0117	

¹ Estimaciones Kaplan-Meier² Pacientes y porcentaje de pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP, porcentaje calculado en pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio³ IC del 95 % para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson-Clopper⁴ IC del 95 % aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck-Anderson⁵ log-rank test (estratificado)⁶ El análisis primario se realizó con una fecha de corte de 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final⁷ El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de 07 de marzo de 2014⁸ Se muestra el valor-p sólo con propósito descriptivo**Tabla 26 Resultados de supervivencia global del ensayo GOG-0240 del tratamiento de ensayo**

Comparación de tratamientos	Otro factor	Supervivencia global – análisis primario ¹ Razón de riesgo (IC del 95%)	Supervivencia global – análisis de seguimiento ² Razón de riesgo (IC del 95%)
Bevacizumab vs. No bevacizumab	Cisplatino + Paclitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 meses; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs 15,0 meses; p = 0,0584)
	Topotecán + Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 meses; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs 12,0 meses; p = 0,1342)
Topotecán+ Paclitaxel vs. Cisplatino+ Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 meses; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 meses; p = 0,3769)
	No bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 14,3 meses; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs 15,0 meses; p = 0,6267)

¹ El análisis primario se realizó con una fecha de corte de 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final² El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de 07 de marzo de 2014, todos los valores-p se muestran sólo con propósito descriptivo

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bevacizumab en los diferentes grupos de la población pediátrica, en carcinoma de mama, adenocarcinoma del colon y del recto, carcinoma de pulmón (carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas), carcinoma de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma de la médula renal y tumor rabdoide del riñón), carcinoma ovárico (excluyendo rabdomiosarcoma y tumores de células germinales), carcinoma de trompa de Falopio (excluyendo

rabdomiosarcoma y tumores de células germinales) carcinoma peritoneal (excluyendo blastomas y sarcomas) y cérvix y carcinoma de cuerpo uterino.

Glioma de alto grado

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

- En un estudio de un solo grupo (PBTC-022), 18 niños con glioma de alto grado no pontino recurrente o progresivo (incluyendo 8 con glioblastoma [Grado IV de la OMS], 9 con astrocitoma anaplásico [Grado III] y 1 con oligodendroglioma anaplásico [Grado III]) fueron tratados con bevacizumab (10 mg/kg) dos semanas y luego con bevacizumab en combinación con CPT-11 (125-350 mg/m²), una vez cada dos semanas hasta la progresión. No hubo respuestas radiológicas (parcial o total) objetivas (criterios de Macdonald). La toxicidad y las reacciones adversas fueron hipertensión arterial y fatiga, así como isquemia del SNC con déficit neurológico agudo.
- En una serie retrospectiva realizada en una única institución, 12 niños con glioma de alto grado recidivante o progresivo (3 con Grado IV de la OMS, 9 con Grado III) fueron tratados consecutivamente (de 2005 a 2008) con bevacizumab (10 mg / kg) e irinotecán (125 mg / m²) cada 2 semanas. Hubo 2 respuestas parciales y ninguna completa (criterios de Macdonald).

En el estudio de fase II aleatorizado (BO25041) un total de 121 pacientes con edades entre ≥ 3 años y < 18 años, con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado, recibieron radioterapia (RT) posoperatoria y temozolomida (T) adyuvante con y sin bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa.

El estudio no cumplió con la variable primaria de demostrar una mejora significativa de SLE (evaluado por el Comité Central de Revisión Radiológica (CCRR)) cuando bevacizumab se añadió al grupo RT/T comparado con RT/T sólo (HR = 1,44; IC del 95%: 0,90, 2,30). Estos resultados son consistentes con los de diversos análisis de sensibilidad y en subgrupos clínicamente relevantes. Los resultados para todas las variables secundarias (SLE evaluada por el investigador, y TRO y SG) son consistentes en no mostrar mejoría asociada a la adición de bevacizumab al grupo RT/T comparado con el grupo RT/T solo.

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

Sarcoma de tejidos blandos

En un estudio randomizado fase II (BO20924) un total de 154 pacientes con edades entre ≥ 6 meses y <18 años, con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-rabdomiosarcoma recién diagnosticado, recibieron el tratamiento estándar (Inducción IVADO/IVA $\pm$ terapia local seguido de Vinorelbina y ciclofosfamida en Mantenimiento) con o sin bevacizumab (2,5 mg/kg/semana) con una duración total de tratamiento de 18 meses aproximadamente. En el momento del análisis primario final, la variable primaria de SLE no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento conforme un revisor independiente, con HR de 0,93 (IC 95%: 0,61, 1,41; valor de p = 0,72). La diferencia en TRO por un revisor independiente fue del 18% (IC: 0,6%, 35,3%) entre los dos grupos de tratamiento en los pocos pacientes que presentaron tumor evaluable al inicio y tuvieron una respuesta confirmada antes de recibir cualquier terapia local: 27/75 pacientes (36,0%, IC 95%: 25,2%, 47,9%) en el grupo de quimioterapia y 34/63 pacientes (54,0%, IC 95%: 40,9%, 66,6%) en el grupo de Bv + quimioterapia. Los análisis de SG final no mostraron un beneficio clínico significativo en la adición de bevacizumab a quimioterapia en esta población de pacientes.

La adición de bevacizumab al tratamiento estándar no demostró beneficio clínico en el ensayo clínico

BO20924, en 71 pacientes pediátricos evaluables (desde los 6 meses hasta menores de 18 años de edad) con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y no-rhabdomyosarcoma (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

La incidencia de reacciones adversas, incluyendo reacciones adversas y reacciones adversas graves de Grado ≥ 3 , fue similar entre los dos grupos de tratamiento. No sucedieron reacciones adversas que condujeran a la muerte en ninguno de los grupos de tratamiento; todas las muertes fueron atribuidas a la progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab al tratamiento estándar multimodal fue tolerado en esta población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión intravenosa. El ritmo de perfusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

Distribución

El valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73 l para mujeres y 3,28 l para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 l para mujeres y 2,35 l para hombres. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor Vc (+ 20%) que las mujeres.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única intravenosa de ^{125}I -bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal.

Eliminación

El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (+ 17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio.

Valores bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se analizó la farmacocinética poblacional en pacientes adultos y pediátricos para determinar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Población pediátrica

La farmacocinética de bevacizumab fue evaluada en 152 niños, adolescentes y adultos (de 7 meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) a través de 4 ensayos clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución de bevacizumab, son comparables entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes, cuando son normalizados según el peso corporal, con una tendencia de exposición a la baja a medida que disminuye el peso corporal. No se asoció la edad con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo de farmacocinética poblacional pediátrico para 70 pacientes en el estudio BO20924 (de 1,4 a 17,6 años; de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en el estudio BO25041 (de 1 a 17 años; de 11,2 a 82,3 kg). En el estudio BO20924, la exposición a bevacizumab fue, generalmente, inferior a la de un paciente adulto estándar con la misma dosis. En el estudio BO25041, la exposición a bevacizumab fue similar comparada a la de un adulto estándar con la misma dosis. En ambos estudios, la exposición a bevacizumab tendió a bajar a medida que disminuía el peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cinomolgos), se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartilagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

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

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada al peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de ciclos menstruales.

Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. Se proporciona información sobre malformaciones fetales observadas en la experiencia poscomercialización en la sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia y en la sección 4.8 Reacciones adversas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trehalosa dihidrato
Fosfato sódico
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Se ha observado que el perfil de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa (5%).

6.3 Periodo de validez

Vial (sin abrir)

4 años (100 mg/4 ml).

4 años (400 mg/16 ml).

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2 °C y 8 °C durante un periodo de hasta 60 días tras la dilución y un periodo de hasta 7 días a temperaturas que no superen los 30 °C una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con tapón (goma clorobutílica) que contiene 100 mg de bevacizumab.

Tamaños de envase de 1 y 10 viales.

16 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con tapón (goma clorobutílica) que contiene 400 mg de bevacizumab.

Tamaños de envase de 1, 2 y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vegzelma debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Debe de usarse una aguja y jeringa estéril para preparar Vegzelma.

Se deberá extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml. En la mayoría de las ocasiones la cantidad necesaria de Vegzelma puede ser diluida con una solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección hasta un volumen total de 100 ml.

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para

detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

No se han observado incompatibilidades entre Vegzelma y el equipo de perfusión o las bolsas de poliolefina.

Vegzelma es de un solo uso, debido a que el medicamento no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungary

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vegzelma 100 mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400 mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 agosto 2022
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINSTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
República de Corea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallés
08290 Barcelona
España

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
bevacizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trehalosa dihidrato, fosfato sódico, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 4 ml

10 viales de 4 ml

100 mg/4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, previa dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C)

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungary

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1667/001 1 vial
EU/1/22/1667/003 10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vegzelma 25 mg/ml concentrado estéril
bevacizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía IV después de la dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
bevacizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 mg de bevacizumab en 16 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trehalosa dihidrato, fosfato sódico, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 16 ml

2 viales de 16 ml

10 viales de 16 ml

400 mg/16 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, previa dilución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C)

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungary

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1667/002 1 vial
EU/1/22/1667/004 10 viales
EU/1/22/1667/005 2 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vegzelma 25 mg/ml concentrado estéril
bevacizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía IV después de la dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/16 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión bevacizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Vegzelma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Vegzelma
3. Cómo usar Vegzelma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vegzelma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vegzelma y para qué se utiliza

El principio activo de Vegzelma es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (un tipo de proteína que normalmente es producida por el sistema inmune para ayudar al organismo a defenderse de infecciones y cáncer). El bevacizumab se une de forma selectiva a una proteína que se llama factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, siglas en inglés), que se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. La proteína VEGF provoca que los vasos sanguíneos crezcan dentro del tumor, que lo suplen con nutrientes y oxígeno. Cuando el bevacizumab se une al VEGF previene el crecimiento del tumor al bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos, los cuales aportan los nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor.

Vegzelma es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de colon o recto avanzado. Vegzelma se administrará en combinación con un tratamiento de quimioterapia que contenga un medicamento fluoropirimidínico.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de mama, se administrará con un medicamento quimioterápico llamado paclitaxel o capecitabina.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Vegzelma se administrará junto con un régimen de quimioterapia con platino.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado cuando las células cancerosas tienen mutaciones específicas en una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Vegzelma se administrará en combinación con erlotinib.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal avanzado. Cuando se utilice en pacientes con cáncer renal, se administrará con otro tipo de medicamento llamado interferón.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, se administrará en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, Vegzelma se administrará en combinación con carboplatino y gemcitabina o con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, Vegzelma se administrará en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada.

Vegzelma se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico. Vegzelma se administrará en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir terapia con platino.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Vegzelma

No use Vegzelma

- si es alérgico (hipersensible) a bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico (hipersensible) a productos derivados de Células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Vegzelma

- Es posible que Vegzelma pueda aumentar el riesgo de provocar perforaciones en la pared del intestino. Si tiene alguna enfermedad que cause inflamación en el abdomen (p.ej. diverticulitis, úlcera de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico.
- Vegzelma puede aumentar el riesgo de desarrollar un conducto anormal entre dos órganos o vesículas. El riesgo de desarrollar comunicaciones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si tiene cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.
- Este medicamento puede aumentar el riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas. Si va a ser operado, ha sido intervenido con cirugía mayor en los últimos 28 días o tiene una herida operatoria sin cicatrizar, no debe usar este medicamento.
- Vegzelma puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones graves de piel o de las capas profundas de la piel, especialmente si tuvo perforaciones en la pared del intestino o problemas de cicatrización.
- Vegzelma puede aumentar el riesgo de hipertensión. Si tiene la tensión alta no controlada adecuadamente con los medicamentos para la tensión, consulte a su médico, es importante asegurarse de que su tensión está controlada antes de comenzar el tratamiento con Vegzelma.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

- Este medicamento aumenta el riesgo de tener proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la tensión alta.
- El riesgo de desarrollar trombos o coágulos en sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo) puede aumentar si es mayor de 65 años, si tiene diabetes o si ha tenido en el pasado trombos o coágulos en sus arterias. Consulte con su médico, ya que los trombos o coágulos pueden provocar un ataque al corazón y apoplejía.
- Vegzelma también puede incrementar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en las venas (un tipo de vaso sanguíneo).
- Este medicamento puede provocar hemorragias, especialmente hemorragias relacionadas con el tumor. Consulte con su médico si tiene tendencia o antecedentes familiares de trastornos de la coagulación (hemorragias) o está tomando medicamentos que diluyen la sangre por cualquier razón.
- Es posible que Vegzelma provoque hemorragias en, y alrededor, de su cerebro. Consulte con su médico si tiene cáncer metastásico que afecte a su cerebro.
- Es posible que Vegzelma pueda aumentar el riesgo de hemorragia en sus pulmones, incluyendo tos o expectoración de sangre. Consulte con su médico si ha notado esto previamente.
- Vegzelma puede incrementar el riesgo de que el corazón se debilite. Es importante que informe a su médico si alguna vez ha sido tratado con antraciclinas (un tipo específico de quimioterapia utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como por ejemplo doxorubicina) o ha recibido radioterapia en el tórax, o si tiene una enfermedad del corazón.
- Este medicamento puede provocar infecciones y disminuir el número de neutrófilos (un tipo de células sanguíneas importantes para su protección frente a bacterias).
- Es posible que Vegzelma pueda provocar hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas) y/o reacciones tras la perfusión (reacciones relacionadas con la inyección del medicamento). Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero si ha experimentado previamente problemas tras inyecciones, como mareo/sensación de desvanecimiento, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea.
- Un raro efecto adverso neurológico llamado síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) ha sido asociado con el tratamiento con Vegzelma. Si tiene dolor de cabeza, alteraciones en la visión, estado de confusión o ataques (convulsiones) con o sin tensión alta, consulte a su médico.

Por favor, consulte a su médico incluso si cualquiera de las situaciones arriba indicadas le afecta o le ha ocurrido en el pasado.

Antes de comenzar un tratamiento con Vegzelma o durante el tratamiento con Vegzelma:

- si tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente, informe inmediatamente a su médico y a su dentista.
- si necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o a una cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Vegzelma, en particular cuando también está recibiendo o ha recibido una inyección de bisfosfonatos en su sangre.

Antes de que comience el tratamiento con Vegzelma puede que le aconsejen hacerse una revisión dental.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Vegzelma en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

Se han notificado casos de muerte de tejido óseo (osteonecrosis) en huesos distintos a la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Otros medicamentos y Vegzelma

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

La combinación de Vegzelma con otro medicamento llamado maleato de sunitinib (prescrito para cáncer renal y gastrointestinal) puede provocar graves efectos adversos. Consulte con su médico para asegurarse que no combina estos medicamentos.

Consulte a su médico si está recibiendo tratamiento basado en platino o taxanos para cáncer metastásico de mama o pulmón. Estas terapias en combinación con Vegzelma pueden incrementar el riesgo de efectos adversos graves.

Informe a su médico si ha recibido recientemente o está recibiendo radioterapia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe usar Vegzelma si está embarazada. Vegzelma puede dañar al feto, ya que puede frenar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Su médico debe aconsejarle en cuanto al uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Vegzelma y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de Vegzelma.

Informe de inmediato a su médico si ya está embarazada, si se queda embarazada durante el tratamiento con Vegzelma o si planea estarlo en un futuro próximo.

No debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Vegzelma y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de Vegzelma, ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

Vegzelma puede afectar la fertilidad femenina. Consulte con su médico para más información. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se ha observado que Vegzelma pueda disminuir su capacidad para conducir o manejar herramientas o máquinas. Sin embargo, se han comunicado somnolencia y desmayos con el uso de Vegzelma. Si usted experimenta síntomas que afectan su visión o concentración, o su capacidad de reacción, no conduzca ni utilice máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Vegzelma contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 20 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Vegzelma

Dosis y frecuencia de administración

La dosis de Vegzelma necesaria depende de su peso y del tipo de cáncer a ser tratado. La dosis recomendada es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico le recetará la dosis de Vegzelma más adecuada en su caso, y será tratado con Vegzelma una vez cada 2 o 3 semanas. El número de perfusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento y debe continuarlo hasta que Vegzelma no pueda frenar el crecimiento del tumor. Su médico le comentará estos aspectos.

Forma y vía de administración

Vegzelma es un concentrado para solución para perfusión. Dependiendo de la dosis que le hayan recetado, una fracción o todo el contenido del vial de Vegzelma se diluirá con solución de cloruro sódico antes de su administración. Un médico o enfermero/a le administrará esta solución diluida de Vegzelma como perfusión intravenosa (por goteo en sus venas). La primera perfusión se administrará durante 90 minutos. Si tolera bien esta perfusión, la segunda se podrá administrar durante 60 minutos. Las perfusiones posteriores se podrán administrar durante 30 minutos.

La administración de Vegzelma debe interrumpirse temporalmente:

- si desarrolla hipertensión grave que requiera tratamiento con medicamentos para la tensión,
- si tiene problemas de cicatrización de heridas tras la cirugía,
- si le han operado.

La administración de Vegzelma debe suspenderse de forma permanente si tiene:

- hipertensión grave que no pueda ser controlada con medicamentos para la tensión; o en caso de que se produzca una subida repentina y grave de la tensión,
- proteínas en la orina acompañado de hinchazón del cuerpo,
- una perforación en la pared del intestino,
- una comunicación anormal de tipo tubular o fistuloso entre la tráquea y el esófago (conducto que va al estómago), entre órganos internos y la piel, entre la vagina y cualquier parte del intestino o entre otros tejidos que normalmente no están conectados (fístula), y que su médico considera grave,
- infecciones graves de piel o capas profundas de la piel,
- embolia (coágulo de sangre) en las arterias,
- embolia en los vasos sanguíneos pulmonares,
- cualquier hemorragia grave.

Si usa más Vegzelma del que debe

- puede tener migraña grave. Si esto ocurriera, debe advertir a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó usar Vegzelma

- su médico decidirá cuándo se le debe administrar la siguiente dosis de Vegzelma. Debe informar a su médico de este olvido.

Si interrumpe el tratamiento con Vegzelma

La interrupción del tratamiento con Vegzelma puede suprimir su efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con Vegzelma a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o

enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos que se mencionan a continuación se han observado cuando se administra Vegzelma con quimioterapia. Esto no significa necesariamente que estos efectos adversos fueran estrictamente causados por Vegzelma.

Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica consulte a su médico o profesional sanitario de inmediato. Los signos pueden incluir: dificultad al respirar o dolor en el pecho. También podría experimentar enrojecimiento o rubor de la piel o erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo (náuseas) o sensación de malestar (vómitos), hinchazón, mareos, taquicardia, pérdida del conocimiento.

Debe buscar ayuda inmediatamente si sufre cualquiera de los efectos adversos que se mencionan a continuación.

Los efectos adversos graves que pueden ser **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- tensión alta,
- sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies,
- disminución del número de células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos que ayudan a luchar frente a las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas que ayudan a que la sangre coagule,
- sensación de debilidad y falta de energía,
- cansancio,
- diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los efectos adversos graves que pueden ser **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 y 10 de cada 100 pacientes) incluyen:

- perforación del intestino,
- sangrado, incluyendo hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico,
- bloqueo de las arterias por embolia,
- bloqueo de las venas por embolia,
- bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por embolia,
- bloqueo de las venas de las piernas por embolia,
- fallo cardíaco,
- problemas con la cicatrización de heridas tras la cirugía,
- enrojecimiento, descamación, sensibilidad, dolor, o ampollas en los dedos o pies,
- disminución del número de glóbulos rojos,
- falta de energía,
- alteraciones en el estómago e intestino,
- dolor muscular y articular, debilidad muscular,
- sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro,
- inflamación del recubrimiento de la mucosa de la boca e intestino, de los pulmones y vías aéreas, del aparato reproductor y tracto urinario,
- llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y

- causar dificultad para tragar,
- dolor, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales,
- focos localizados de pus,
- infección, y en particular infección en la sangre o vejiga,
- disminución del riego sanguíneo al cerebro o apoplejía,
- somnolencia,
- sangrado por la nariz,
- aumento del ritmo cardíaco (pulso),
- obstrucción intestinal,
- prueba de orina anormal (proteínas en la orina),
- dificultad al respirar o disminución de los niveles de oxígeno en sangre,
- infecciones de la piel o de las capas más profundas bajo la piel,
- fístula: comunicación anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluyendo comunicaciones entre la vagina y el intestino en pacientes con cáncer de cérvix,
- reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento de la cara, erupción cutánea, tensión baja o tensión alta, niveles bajos de oxígeno en la sangre, dolor de pecho o náuseas /vómitos).

Los efectos adversos graves que pueden ser **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes), incluyen:

reacción alérgica repentina y grave con dificultad para respirar, hinchazón, mareos, latidos cardíacos rápidos, sudoración y pérdida del conocimiento (shock anafiláctico).

Los efectos adversos graves de frecuencia **no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si usted tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización de heridas,
- efecto negativo en la capacidad de la mujer para tener hijos (ver más abajo para más recomendaciones),
- enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior o SERP),
- síntomas que sugieran cambios en la función normal del cerebro (dolores de cabeza, alteración en la visión, confusión o convulsiones), y tensión alta,
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón,
- tensión anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón trabaje más duro de lo normal,
- perforación en la pared del cartílago que separa los orificios nasales,
- perforación en el estómago o intestino,
- úlceras o perforación en el recubrimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces negras, heces con sangre o sangre en el vómito),
- sangrado de la parte inferior del intestino grueso,
- lesiones en las encías, con el hueso de la mandíbula expuesto que no se curan y pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (para más recomendaciones, ver en el párrafo más abajo la lista de efectos adversos),
- perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos).

Si aprecia cualquiera de estos efectos adversos mencionados, busque atención médica tan pronto como sea posible.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves son:

- estreñimiento,
- pérdida del apetito,
- fiebre,
- problemas oculares (incluido aumento en la producción de lágrimas),
- alteraciones del habla,
- alteraciones del gusto,
- secreción nasal,
- piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambios en el color de la piel,
- pérdida de peso,
- sangrado de nariz.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves son:

- cambios en la voz y ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de experimentar lo siguiente:

- embolia en las arterias que puede provocar apoplejía o un ataque cardíaco,
- reducción del número de glóbulos blancos y plaquetas (que ayudan a la coagulación) en sangre,
- diarrea,
- malestar,
- dolor de cabeza,
- fatiga,
- presión arterial alta.

Vegzelma también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio que le haga su médico. Estos cambios pueden incluir una reducción del número de glóbulos blancos sanguíneos, en particular neutrófilos (un tipo de células blancas que facilitan la protección frente a infecciones), presencia de proteínas en la orina, disminución del potasio, sodio o fósforo en sangre, aumento del azúcar en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en sangre, disminución de la hemoglobina (que se encuentra en los glóbulos rojos y transporta oxígeno), que puede ser grave.

Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su médico y a su dentista si sufre cualquiera de ellos.

Las mujeres pre-menopáusicas (mujeres que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus periodos se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar problemas de fertilidad. Si está pensando en tener hijos debe consultarlo con su médico antes de comenzar su tratamiento.

Vegzelma ha sido desarrollado y fabricado para tratar el cáncer mediante inyección en el torrente sanguíneo. No se ha desarrollado o fabricado para su inyección en el ojo. Por lo tanto, no está autorizado para ser usado de esta manera. Cuando bevacizumab se inyecta directamente en el ojo (uso no aprobado), los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir:

- Infección o inflamación del globo ocular,
- Enrojecimiento del ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (puntos flotantes), dolor ocular,
- Visión de destellos de luz con puntos flotantes, con progresión a una pérdida de parte de la visión,
- Aumento de la presión ocular,
- Sangrado en el ojo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vegzelma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución para perfusión debe administrarse inmediatamente tras su dilución. Si no se administra inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían más de 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que las soluciones de perfusión se hayan preparado en un entorno estéril. Cuando la dilución se ha preparado en un entorno estéril, Vegzelma se mantiene estable durante 60 días a entre 2 °C y 8 °C más 7 días adicionales a entre 2 °C y 30 °C.

No utilice Vegzelma si observa partículas extrañas o una decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vegzelma

El principio activo es bevacizumab.

- Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab, correspondiente a 1,4 o 16,5 mg/ml cuando se diluye según se recomienda.
Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab, correspondiente a 1,4 mg/ml cuando se diluye según se recomienda.
Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab, correspondiente a 16,5 mg/ml cuando se diluye según se recomienda.
- Los demás componentes son trehalosa dihidrato, fosfato sódico, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Vegzelma es un concentrado para solución para perfusión. El concentrado es un líquido transparente de incoloro a marrón pálido contenido en un vial de cristal con un tapón de goma. Cada vial contiene bien 100 mg de bevacizumab en 4 ml de solución o bien 400 mg de bevacizumab en 16 ml de solución. Cada envase de Vegzelma contiene 1 vial, 2 viales o 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungary

Responsable de la fabricación

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
España

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Fecha de la última revisión de este prospecto <{MM/AAAA}>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para bevacizumab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la microangiopatía glomerular oclusiva hialina notificados en la literatura, incluso en algunos casos con una reevaluación positiva, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el bevacizumab y la microangiopatía glomerular oclusiva hialina es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los medicamentos que contienen bevacizumab debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para bevacizumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen bevacizumab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.