ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 25 mg de bevacizumab*.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de bevacizumab.
Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 400 mg de bevacizumab.
Para diluição e outras recomendações de manuseamento, ver secção 6.6.

*Bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido por tecnologia de ADN em células de ovário de hamster chinês.

Excipiente com efeito conhecido
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 1,6 mg de polissorbato 20.
Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 6,4 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a castanho claro

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vegzelma, em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas, está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do reto.

Vegzelma, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastizado. Para informação adicional acerca da determinação do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), por favor consulte a secção 5.1.

Vegzelma, em associação com capecitabina, está indicado na primeira linha do tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado, nos quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos ou antraciclinas, não é considerado apropriado. Doentes tratados com taxanos e regimes contendo antraciclinas em contexto adjuvante nos últimos 12 meses devem ser excluídos do tratamento com Vegzelma em associação com capecitabina. Para informação adicional acerca da determinação do HER2, por favor consulte a secção 5.1.

Vegzelma, em associação com quimioterapia baseada em compostos de platina, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC), irressecável, avançado, metastizado ou recidivado, excluindo histologia com predomínio pavimentocelular.

Vegzelma, em associação com erlotinib, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes

adultos com NSCLC não pavimentocelular, avançado irressecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) (ver secção 5.1).

Vegzelma, em associação com interferão alfa-2a, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro de células renais avançado e/ou metastizado.

Vegzelma, em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados (estadios *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) III B, III C e IV) (ver secção 5.1).

Vegzelma, em associação com carboplatina e gemcitabina ou em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de doentes adultos com uma primeira recorrência de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, sensíveis a platina, que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

Vegzelma, em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrentes, resistentes a platina, que receberam previamente não mais do que dois regimes de quimioterapia e que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF (ver secção 5.1).

Vegzelma, em associação com paclitaxel e cisplatina ou, em alternativa, paclitaxel e topotecano em doentes que não podem receber terapêutica com platina, está indicado para o tratamento de doentes adultas com carcinoma do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Vegzelma deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Posologia

Carcinoma metastizado do cólon ou do reto (mCRC)

A dose recomendada de Vegzelma, administrada sob a forma de perfusão intravenosa, é de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas, ou 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

Cancro da mama metastizado (mBC)

A dose recomendada de Vegzelma é de 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez, de duas em duas semanas, ou 15 mg/Kg de peso corporal, administrada uma vez cada 3 semanas, sob a forma de perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)

Tratamento de primeira linha de NSCLC não pavimentocelular em associação com quimioterapia baseada em platina

Vegzelma é administrado em associação a quimioterapia com base em platina, até 6 ciclos de tratamento, seguidos de Vegzelma em monoterapia até progressão da doença.

A dose recomendada de Vegzelma é de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez em cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

O benefício clínico em doentes com NSCLC foi demonstrado com ambas as doses, de 7,5 mg/kg e 15 mg/kg (ver secção 5.1).

Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

Tratamento de primeira linha de NSCLC não pavimentocelular com mutações ativadoras do EGFR em associação com erlotinib

Deverá realizar-se o teste da mutação do EGFR antes do início do tratamento com a combinação de Vegzelma e erlotinib. É importante escolher uma metodologia robusta e bem validada para evitar determinações de falsos negativos e falsos positivos.

A dose recomendada de Vegzelma, quando utilizado em associação com erlotinib, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

Recomenda-se a continuação do tratamento de Vegzelma, em associação com erlotinib, até à progressão da doença.

Consultar o resumo das características do medicamento de erlotinib para a posologia e modo de administração de erlotinib.

Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)

A dose recomendada de Vegzelma é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas, por perfusão intravenosa.
Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até a toxicidade ser inaceitável.

Cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário

Tratamento de primeira linha: Vegzelma é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, até 6 ciclos de tratamento, seguidos do uso continuado de Vegzelma como agente único até progressão da doença ou durante um máximo de 15 meses ou até a toxicidade ser inaceitável, consoante o que ocorrer primeiro. A dose recomendada de Vegzelma é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

Tratamento da doença recorrente sensível a platina: Vegzelma é administrado em associação com carboplatina e gemcitabina durante 6 ciclos e até 10 ciclos, ou em associação com carboplatina e paclitaxel durante 6 ciclos e até 8 ciclos, seguidos do uso continuado de Vegzelma como agente único até progressão da doença. A dose recomendada de Vegzelma é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

Tratamento da doença recorrente resistente a platina: Vegzelma é administrado em associação com um dos seguintes agentes – paclitaxel, topotecano (administrado semanalmente) ou doxorrubicina lipossómica peguilada. A dose recomendada de Vegzelma é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas, por perfusão intravenosa. Quando Vegzelma é administrado em associação com topotecano (administrado nos dias 1-5, a cada 3 semanas), a dose recomendada de Vegzelma é de 15 mg/kg de peso corporal administrado uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa. É recomendado que o tratamento continue até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 5.1, estudo MO22224).

Cancro do colo do útero

Vegzelma é administrado em associação com um dos seguintes regimes de quimioterapia: paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano.

A dose recomendada de Vegzelma é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa.

Recomenda-se a continuação do tratamento até progressão da doença subjacente ou até toxicidade inaceitável (ver secção 5.1).

Populações especiais

Doentes idosos:
Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Doentes com compromisso renal:
A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático:
A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Não há utilização relevante de bevacizumab na população pediátrica nas indicações para o tratamento de cancros do cólon, do reto, da mama, do pulmão, do ovário, da trompa de Falópio, do peritoneu, do colo do útero e do rim.

Modo de administração

Vegzelma destina-se a utilização via intravenosa. A dose inicial deve ser administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, a administração da segunda perfusão pode ser feita durante 60 minutos. Se a perfusão com duração de 60 minutos for bem tolerada, todas as perfusões seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos.

Não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.

A redução de dose devido a reações adversas não é recomendada. Se indicado, a terapêutica deverá ser temporariamente suspensa ou permanentemente descontinuada, tal como descrito na secção 4.4.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. A perfusão de Vegzelma não deve ser misturada nem administrada juntamente com soluções de glucose. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a produtos derivados de células de ovário de hamster chinês (CHO) ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.
- Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

Perfuração gastrointestinal (GI) e fístulas (ver secção 4.8)
Os doentes tratados com bevacizumab podem estar em risco aumentado de desenvolver perfuração gastrointestinal e perfuração da vesícula biliar. Em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto, um processo inflamatório intra-abdominal pode ser um fator de risco para ocorrência de perfuração gastrointestinal; por conseguinte, deve ter-se cuidado ao tratar estes doentes. A radiação prévia é um fator de risco para perfuração GI em doentes tratadas com bevacizumab para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada e todos os doentes com perfuração GI tinham antecedentes de radioterapia prévia. A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

Fístulas entre o trato GI e a vagina no estudo GOG-0240
As doentes tratadas com bevacizumab para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada apresentam um risco aumentado de desenvolver fístulas entre a vagina e qualquer região do trato GI (fístula do trato GI para a vagina). A radiação prévia é um fator de risco major para o desenvolvimento de fístulas do trato GI para a vagina e todas as doentes com fístulas entre o trato GI e a vagina tinham história de radiação prévia. A recorrência do cancro na área previamente irradiada é um fator de risco adicional importante para o desenvolvimento de fístulas entre o trato GI e a vagina

Fístulas não-GI (ver secção 4.8)
Quando tratados com bevacizumab, os doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolver fístulas. Descontinuar permanentemente o tratamento com Vegzelma em doentes com fístula traqueoesofágica (TE) ou qualquer fístula de Grau 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. A informação disponível relativa ao uso continuado de bevacizumab em doentes com outras fístulas é limitada.
Deve considerar-se a descontinuação do tratamento com Vegzelma em casos de fístula interna não originada no trato gastrointestinal.

Complicações na cicatrização das feridas (ver secção 4.8)
O bevacizumab pode influenciar adversamente o processo de cicatrização das feridas. Foram notificadas complicações graves na cicatrização de feridas com consequências fatais, incluindo complicações anastomóticas A terapêutica não pode ser iniciada antes de decorridos pelo menos 28 dias depois de uma grande cirurgia ou até cicatrização completa da ferida cirúrgica. Nos doentes que apresentarem complicações da cicatrização de feridas durante o tratamento, este deve ser suspenso até cicatrização completa da ferida. A terapêutica deve ser suspensa antes da cirurgia eletiva.

Foram notificados casos raros de fasciite necrotizante, incluindo casos fatais, em doentes tratados com bevacizumab. Esta é normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas. A terapêutica com Vegzelma deve ser interrompida nos doentes que desenvolvem fasciite necrotizante e deve ser rapidamente iniciado um tratamento apropriado.

Hipertensão arterial (ver secção 4.8)
Observou-se uma incidência aumentada de hipertensão arterial em doentes submetidos a tratamento com bevacizumab. Os dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão arterial está provavelmente relacionada com a dose. A hipertensão arterial pré-existente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Vegzelma. Não existem informações acerca do efeito do bevacizumab em doentes com hipertensão arterial não controlada à data de início da terapêutica.

É geralmente recomendada a monitorização da tensão arterial durante a terapêutica.

Na maioria dos casos, a hipertensão arterial foi controlada adequadamente através de tratamento anti-hipertensor recomendado, apropriado à situação individual do doente. Não se aconselha a utilização de diuréticos para controlo da hipertensão arterial em doentes que estejam a fazer regimes de quimioterapia

com base em cisplatina. Caso a hipertensão arterial seja clinicamente significativa e não possa ser adequadamente controlada com terapêutica anti-hipertensor ou caso o doente desenvolva uma crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva, deve suspender-se definitivamente o tratamento com Vegzelma.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (ver secção 4.8)
Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com bevacizumab que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com SEPR, uma doença neurológica rara, que pode apresentar, entre outros, os seguintes sinais e sintomas: convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente imagiologia de ressonância magnética (MRI). Nos doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se o tratamento de sintomas específicos, incluindo o controlo da hipertensão arterial, juntamente com a interrupção do Vegzelma. Desconhece-se a segurança de reiniciar a terapêutica com bevacizumab em doentes que tenham sofrido de SEPR.

Proteinúria (ver secção 4.8)
O doente com história clínica de hipertensão arterial pode estar em risco aumentado de desenvolver proteinúria quando submetido a tratamento com bevacizumab. Há indícios que apontam para a possibilidade de a proteinúria de qualquer Grau [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] poder estar relacionada com a dose. Recomenda-se a monitorização da proteinúria por meio de análise da urina com fitas reativas antes do início e durante a terapêutica. Foi observada proteinúria de grau 4 (síndroma nefrótico) em até 1,4% dos doentes tratados com bevacizumab. A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam síndroma nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver secção 4.8)
Em ensaios clínicos, a incidência de reações tromboembólicas arteriais, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), acidente isquémico transitório (AIT) e enfarte do miocárdio (EM), foi maior nos doentes submetidos a tratamento com bevacizumab em associação com quimioterapia do que nos doentes a fazer apenas quimioterapia.

Doentes em tratamento com bevacizumab mais quimioterapia e com história clínica de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade superior a 65 anos apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de reações tromboembólicas arteriais durante a terapêutica. Deve ter-se precaução ao tratar estes doentes com Vegzelma.

A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam reações tromboembólicas arteriais.

Tromboembolismo venoso (ver secção 4.8)
Doentes em tratamento com bevacizumab podem estar em risco de desenvolver reações tromboembólicas venosas, incluindo embolia pulmonar.
Doentes tratadas para o cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada com bevacizumab em associação com paclitaxel e cisplatina podem ter um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.
Vegzelma deve ser interrompido em doentes com reações tromboembólicas potencialmente fatais (Grau 4), incluindo embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Doentes com reações tromboembólicas de Grau ≤ 3 devem ser monitorizados de perto (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia
Os doentes tratados com bevacizumab apresentam um risco aumentado de hemorragia, principalmente hemorragia relacionada com o tumor. Vegzelma deve ser interrompido definitivamente nos doentes em que surjam hemorragias de Grau 3 ou 4 no decurso da terapêutica com Vegzelma (NCI-CTCAE v.3) (ver secção 4.8).

Os doentes com metástases do SNC não tratadas foram excluídos dos ensaios clínicos com bevacizumab por rotina, com base em procedimentos imagiológicos ou sinais e sintomas. Assim, o

risco de hemorragia do SNC nestes doentes não foi avaliado prospectivamente em ensaios clínicos aleatorizados (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia do SNC, e o tratamento com Vegzelma deve ser descontinuado em casos de hemorragia intracraniana.

Não existem informações sobre o perfil de segurança do bevacizumab em doentes com diátese hemorrágica congénita, com coagulopatia adquirida ou que estejam em tratamento com anticoagulantes,na dose habitual máxima,para terapêutica do tromboembolismo antes da instituição do bevacizumab, uma vez que esses doentes foram excluídos dos ensaios clínicos. Por conseguinte, é necessária precaução, antes de instituir a terapêutica nestes doentes. No entanto, aparentemente os doentes que desenvolvem trombose venosa ao receber o tratamento não apresentam uma incidência mais elevada de hemorragias de Grau igual ou superior a 3 quando submetidos a tratamento concomitante com bevacizumab e varfarina (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/Hemoptise
Doentes NSCLC tratados com bevacizumab podem ter um risco aumentado de desenvolver hemorragia pulmonar/ hemoptise grave e em alguns casos fatal. Doentes com hemorragia pulmonar/ hemoptise (volume de sangue > 2,5 ml) não devem ser tratados com bevacizumab.

Aneurismas e dissecções das artérias
A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco como, por exemplo, hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Vegzelma.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (ver secção 4.8)
Em ensaios clínicos, foram notificadas reações consistentes com ICC. As ocorrências variaram desde diminuição assintomática na fração de ejeção ventricular esquerda até ICC sintomática que necessitou de tratamento ou hospitalização. Deve ter-se precaução ao tratar com bevacizumab doentes com patologia cardiovascular clinicamente significativa, tal como doença arterial coronária pré-existente ou ICC.

A maioria dos doentes que teve ICC tinha cancro da mama metastizado e tinha sido anteriormente tratada com antraciclinas, tinha feito radioterapia à parede torácica esquerda ou tinha outro fator de risco para a ICC.

Em doentes no ensaio AVF3694g que receberam tratamento com antraciclinas e que não tinham recebido antraciclinas anteriormente, não foi observada incidência aumentada de ICC de qualquer Grau no grupo bevacizumab + antraciclina comparativamente ao tratamento com antraciclinas apenas. Reações de ICC de Grau 3 ou superior foram de certa forma mais frequentes em doentes a receber bevacizumab em associação com quimioterapia do que em doentes a receber apenas quimioterapia. Tal facto é consistente com os resultados obtidos em doentes de outros estudos em cancro da mama metastizado que não receberam tratamento concomitante com antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (ver secção 4.8).

Neutropenia e infeções (ver secção 4.8)
Em doentes tratados com alguns regimes de quimioterapia mielotóxica mais bevacizumab, observou-se uma taxa aumentada de neutropenia grave, neutropenia febril ou infeção com ou sem neutropenia grave (incluindo alguns casos fatais), comparativamente com a observada com regimes contendo apenas quimioterapia. Tal foi observado principalmente no tratamento do NSCLC e do mBC, em associação com terapêuticas baseada em compostos de platina ou com taxanos e no tratamento do cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastizado em associação com paclitaxel e topotecano.

Reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático)/reações à perfusão (ver secção 4.8)
Os doentes podem estar em risco de desenvolver reações à perfusão/ reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático). É recomendada uma monitorização contínua do doente durante e após

a administração de bevacizumab, tal como esperado para a perfusão de qualquer terapêutica com um anticorpo monoclonal humanizado. Se ocorrer uma reação à perfusão, esta deverá ser interrompida e deverão ser administradas as terapêuticas medicamentosas apropriadas. Não é necessária pré-medicação sistemática.

Osteonecrose da mandíbula (ONM) (ver secção 4.8)
Foram notificados casos de ONM em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente.

Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes de iniciar tratamento com Vegzelma. Se possível, devem ser evitados procedimentos dentários invasivos em doentes que receberam anteriormente ou que estão a receber bifosfonatos intravenosos.

Utilização intravítrea
Vegzelma não é formulado para utilização intravítrea.

Afeções oculares
Foram notificados casos individuais e conjuntos de reações adversas oculares graves após a utilização intravítrea não aprovada de bevacizumab manipulado a partir de frascos para injetáveis aprovados para administração intravenosa em doentes oncológicos. Estas reações incluíram endoftalmite infeciosa, inflamação intraocular, tal como endoftalmite estéril, uveíte e vitrite, descolamento da retina, rutura epitelial da pigmentação da retina, pressão intraocular aumentada, hemorragia intraocular, tal como hemorragia no vítreo, ou hemorragia retiniana e hemorragia da conjuntiva. Algumas destas reações resultaram em perda de visão de vários Graus, incluindo cegueira permanente.

Efeitos sistémicos após utilização intravítrea
Foi demonstrada uma diminuição da concentração do VEGF circulante após terapêutica anti-VEGF intravítrea. Foram notificadas reações adversas sistémicas após injeção intravítrea de inibidores do VEGF, incluindo hemorragias não oculares e reações tromboembólicas arteriais.

Insuficiência ovárica/fertilidade
O bevacizumab pode comprometer a fertilidade feminina (ver secções 4.6 e 4.8). Por esse motivo, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com as mulheres com potencial para engravidar, antes do início do tratamento com Vegzelma.

Excipientes
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 20 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os doentes com alergia aos polissorbatos não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do bevacizumab
Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, não foram observadas interações clinicamente relevantes para a farmacocinética de bevacizumab, decorrentes da coadministração com quimioterapia. Não houve diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes na depuração de bevacizumab em doentes tratados com bevacizumab em monoterapia, comparativamente a doentes tratados com bevacizumab em associação com interferão alfa-2a, erlotinib ou quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina/paclitaxel, capecitabina doxorrubicina ou cisplatina/gemcitabina).

Efeito do bevacizumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos
Não foi observada interação clinicamente relevante de bevacizumab na farmacocinética de interferão

alfa-2a, erlotinib (e o seu metabolito ativo OSI-420), ou das quimioterapias irinotecano (e o seu metabolito ativo SN38), capecitabina, oxaliplatina (determinado pela medição de platina livre e total) e cisplatina, quando coadministrados. Não podem ser tiradas conclusões acerca do impacto de bevacizumab na farmacocinética da gemcitabina.

Associação de bevacizumab e malato de sunitinib
Em dois ensaios clínicos no carcinoma de células renais metastizado, foi notificada anemia hemolítica microangiopática (MAHA), em 7 de 19 doentes tratados com a associação de bevacizumab (10 mg/kg cada duas semanas) e malato de sunitinib (50 mg uma vez por dia).

A MAHA é uma alteração hemolítica que pode apresentar-se com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, foi observada, em alguns destes doentes, hipertensão (incluindo crise hipertensiva), aumento nos níveis de creatinina e sintomas neurológicos. Todos estes efeitos foram reversíveis após a descontinuação do bevacizumab e malato de sunitinib (ver *Hipertensão*, *Proteinúria*, *SEPR*, na secção 4.4).

Associação com terapêuticas baseadas em compostos de platina ou em taxanos (ver secções 4.4 e 4.8)
Foram observadas taxas aumentadas de neutropenia grave, neutropenia febril, ou infeção com ou sem neutropenia grave (incluindo algumas mortes), principalmente em doentes com NSCLC e mBC tratados com terapêuticas baseadas em compostos de platina ou em taxanos.

Radioterapia
A segurança e a eficácia da administração concomitante de radioterapia e bevacizumab não foram estabelecidas.

Anticorpos monoclonais EGFR em associação com regimes de quimioterapia com bevacizumab
Não foram realizados estudos de interação. Os anticorpos monoclonais EGFR não devem ser administrados para o tratamento do carcinoma metastizado do cólon ou do reto em associação com quimioterapia baseada em bevacizumab. Os resultados dos estudos aleatorizados de fase III PACCE e CAIRO-2, em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto, sugerem que a utilização dos anticorpos monoclonais anti-EGFR panitumumab e cetuximab, respetivamente, em combinação com bevacizumab mais quimioterapia, está associada a uma sobrevivência livre de progressão (PFS) e/ou sobrevivência global (OS) diminuídas e a toxicidade aumentada, comparativamente a bevacizumab sozinho com quimioterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contracetivo eficaz durante (e até 6 meses após) o tratamento.

Gravidez
Não existem dados de ensaios clínicos sobre a utilização de bevacizumab na mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver secção 5.3). Sabe-se que as imunoglobulinas G (IgG) atravessam a placenta e calcula-se que bevacizumab iniba a angiogénese no feto, podendo provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. Após comercialização, foram observados casos de anomalias fetais em mulheres tratadas com bevacizumab em monoterapia ou em associação com citotóxicos com efeitos embriotóxicos conhecidos (ver secção 4.8). Bevacizumab é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação
Não se sabe se o bevacizumab é excretado no leite humano. Uma vez que a IgG materna é excretada no leite e que o bevacizumab pode ter efeitos nefastos sobre o crescimento e desenvolvimento do lactente (ver secção 5.3), a mulher deve suspender a amamentação durante a terapêutica e não amamentar durante pelo menos 6 meses após a administração da última dose de bevacizumab.

Fertilidade

Os estudos de toxicidade de dose repetida em animais revelaram que bevacizumab pode ter um efeito adverso na fertilidade feminina (ver secção 5.3). Num ensaio de fase III no tratamento adjuvante de doentes com cancro do cólon, um sub-estudo em mulheres pré-menopáusicas demonstrou uma maior incidência de novos casos de insuficiência ovárica no grupo do bevacizumab, comparativamente com o grupo controlo. Após descontinuação do tratamento com bevacizumab, a função ovárica foi recuperada na maioria das doentes. Os efeitos a longo prazo do tratamento com bevacizumab na fertilidade são desconhecidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Bevacizumab não tem ou tem influência desprezível na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foram notificadas sonolência e síncope com o uso de bevacizumab (ver tabela 1 na secção 4.8). Se os doentes apresentarem sintomas que afetam a visão ou a concentração ou a sua capacidade de reagir, devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até resolução da sintomatologia.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança do bevacizumab baseia-se em dados referentes a mais de 5700 doentes com várias malignidades, predominantemente tratados com bevacizumab em associação com quimioterapia, no âmbito dos ensaios clínicos.

As reações adversas mais graves foram:

- Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar/hemoptise, que é mais frequente em doentes com NSCLC (ver secção 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver secção 4.4).

No âmbito de ensaios clínicos as reações adversas mais frequentemente observadas em doentes em tratamento com bevacizumab foram hipertensão arterial, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.

A análise dos dados de segurança clínica sugere que a ocorrência de hipertensão arterial e proteinúria com a terapêutica com bevacizumab está provavelmente relacionada com a dose.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas listadas nesta secção pertencem às seguintes categorias de frequência: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As Tabelas 1 e 2 listam as reações adversas relacionadas com a utilização de bevacizumab em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em várias indicações, por classe de sistemas de órgãos MedDRA.

A tabela 1 apresenta todas as reações adversas, por frequência, que foram determinadas como tendo uma relação causal com bevacizumab, através de:

- incidências comparativas observadas entre grupos de tratamento de ensaios clínicos (com uma diferença de pelo menos 10% para reações de Grau 1-5 do NCI-CTCAE em comparação com o grupo de controlo ou uma diferença de pelo menos 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o grupo de controlo),
- estudos de segurança pós-autorização,
- notificações espontâneas,
- estudos epidemiológicos/não interventivos ou estudos observacionais,
- ou através de uma avaliação de casos individuais notificados.

A Tabela 2 apresenta a frequência das reações adversas graves. As reações graves são definidas como acontecimentos adversos em estudos clínicos com uma diferença de pelo menos 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o grupo de controlo. A tabela 2 também inclui reações adversas que são consideradas pelo titular de AIM como sendo clinicamente significativas ou graves.

As reações adversas pós-comercialização são incluídas nas Tabelas 1 e 2, quando aplicável. Informação detalhada sobre estas reações pós-comercialização são apresentadas na Tabela 3.

Nas tabelas seguintes, as reações adversas são incluídas na categoria de frequência apropriada de acordo com a incidência mais elevada, observada em qualquer indicação.
Dentro de cada categoria de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Algumas das reações adversas são reações frequentemente observadas com quimioterapia; no entanto, bevacizumab poderá exacerbar estas reações quando associado a agentes de quimioterapia. Exemplos incluem síndrome de eritrodisestesia palmoplantar com doxorrubicina lipossómica peguilada ou capecitabina, neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina, anomalia das unhas ou alopécia com paclitaxel e paroníquia com erlotinib.

Tabela 1: Reações adversas por frequência

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Infeções e infestações		Sepsis, abcessos[b,d], celulite, infeção, infeção do trato urinário		Fascite necrotizante[a]		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia[b], trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade, reaçãoà perfusão[a,b,d]		Choque anafilático		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia	Desidratação				
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica sensorial[b], disartria, cefaleia, disgeusia	Acidente vascular cerebral, síncope, sonolência		Síndrome de encefalopatia posterior reversível[a,b,d]	Encefalopatia hipertensiva[a]	
Afeções oculares	Afeção ocular, hipersecreção lacrimal					
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca congestiva[b,d,] taquicardia supraventricular				
Vasculopatias	Hipertensão[b,d,] tromboembolismo (venoso)[b,d]	Tromboembolismo (arterial)[b,d,] hemorragia[b,d,] trombose venosa profunda				Microangiopatia trombótica renal[a,b], microangiopatia glomerular oclusiva hialina[a], aneurismas e dissecções das artérias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia rinite, epistaxe, tosse	Hemorragia pulmonar/ hemoptise[b,d,] Embolia pulmonar, hipóxia, disfonia[a]				Hipertensão pulmonar[a], perfuração do septo nasal[a]
Doenças gastrointestinais	Hemorragia rectal, estomatite, obstipação, diarreia, náusea,	Perfuração gastrointestinal[b,d,] perfuração intestinal, íleo, obstrução				Úlcera gastrointestinal[a]

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
	vómitos, dor abdominal	intestinal, fístula retovaginal [d,e], afeção gastrointestinal, proctalgia				
Afeções hepatobiliares						Perfuração da vesícula biliar[a,b]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Complicações na cicatrização de feridas[b,d], dermatite exfoliativa, pele seca, descoloração da pele	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, mialgia	Fístula[b,d], fraqueza muscular, dorsalgia				Osteonecrose da mandíbula[a,b], osteonecrose não mandibular[a,f]
Doenças renais e urinárias	Proteinúria[b,d]					
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Insuficiência dos ovários[b,c,d]	Dor pélvica				
Afeções congénitas, familiares e genéticas						Anomalias fetais[a,b]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, pirexia, dor, inflamação da mucosa	Letargia				
Exames complementares de diagnóstico	Peso diminuído					

Quando os acontecimentos em ensaios clínicos foram observados tanto como reações adversas medicamentosas de todos os Graus e de Grau 3-5, foi notificada a frequência mais elevada. Os dados não estão ajustados à diferente duração do tratamento.

[a] Para mais informação, ver Tabela 3 **"**Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização".
[b] Os termos representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de uma condição única ou o termo preferido do MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares). Este grupo de termos médicos pode envolver a mesma fisiopatologia subjacente (p.ex. reações tromboembólicas arteriais incluem acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais).
[c] Com base num sub-estudo do NSABP C-08 com 295 doentes.
[d] Para mais informação, ver abaixo a secção "Informações adicionais sobre determinadas reações adversas".
[e] As fístulas reto-vaginais são as fístulas mais frequentes da categoria das fístulas entre o trato GI e a vagina.
[f] Observada apenas na população pediátrica.

Tabela 2: Reações adversas graves por frequência

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Infeções e infestações		Sepsis, celulite, abcesso[a,b], infeção, infeção do trato urinário				Fascite necrotizante[c]
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia[a], trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilida, reaçãoes à perfusão[a,b,c]		Choque anafiláti co		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação, hiponatremia				
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica sensorial[a]	Acidente vascular cerebral, síncope, sonolência, cefaleia				Síndrome de encefalopatia posterior reversível[a,b,c], encefalopatia hipertensiva[c]
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca congestiva[a,b], taquicardia supraventricular				
Vasculopatias	Hipertensão[a,b]	Tromboembolis mo arterial[a,b], hemorragia[a,b], tromboembolismo (venoso)[a,b], trombose venosa profunda				Microangiopatia trombótica renal[b,c], microangiopatia glomerular oclusiva hialina[c], aneurismas e dissecções das artérias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemorragia pulmonar/ hemoptise[a,b], embolia pulmonar, epistaxe, dispneia, hipoxia				Hipertensão pulmonar[c], perfuração do septo nasal[c]
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náusea, vómitos, dor abdominal	Perfuração intestinal, íleo, obstrução intestinal, fístula retovaginal[c,d], afeção gastrointestinal, estomatite, proctalgia				Perfuração gastrointestina l[a,b], úlcera gastrointestina l[c], hemorragia retal
Afeções hepatobiliares						Perfuração da vesícula biliar[b,c]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Complicações na cicatrização de feridas[a,b], síndrome de eritrodisestesia				

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
		palmoplantar				
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fístula[a,b], mialgia, artralgia, fraqueza muscular, dorsalgia				Osteonecrose da mandíbula[b,c]
Doenças renais e urinárias		Proteinúria[a,b]				
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dor pélvica				Insuficiência ovárica[a,b]
Afeções congénitas, familiares e genéticas						Anomalias fetais[a,c]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga	Dor, letargia, inflamação da mucosa				

A Tabela 2 apresenta a frequência das reações adversas graves. As reações graves são definidas como acontecimentos adversos em estudos clínicos com uma diferença de, pelo menos, 2% para reações de Grau 3-5 do NCI-CTCAE em comparação com o grupo de controlo. A Tabela 2 também inclui reações adversas que são consideradas pelo titular de AIM como sendo clinicamente significativas ou graves. Estas reações adversas clinicamente significativas foram notificadas em ensaios clínicos, mas as reações de Grau 3-5 não alcançaram uma diferença limite de pelo menos 2% comparadas com o grupo de controlo. A Tabela 2 também inclui reações adversas clinicamente significativas que foram apenas observadas no contexto pós-comercialização, portanto, a frequência e o Grau NCI-CTCAE é desconhecido. Estas reações clinicamente significativas foram, por isso, incluídas na Tabela 2, na coluna designada "Frequência desconhecida".

[a] Os termos representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de uma condição única ou o termo preferido do MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares). Este grupo de termos médicos pode envolver a mesma fisiopatologia subjacente (p. ex. reações tromboembólicas arteriais incluem acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais).

[b] Para informação adicional, consultar abaixo a secção "Informações adicionais sobre determinadas reações adversas graves".

[c] Para mais informação, consultar a Tabela 3 "Reações adversas notificadas no contexto pós-comercialização".

[d] As fístulas retovaginais são as fístulas mais frequentes da categoria das fístulas entre o trato GI e a vagina.

Descrição das reações adversas graves selecionadas

Perfuração gastrointestinal(GI) e fístulas (ver secção 4.4)
Bevacizumab tem sido associado a casos graves de perfuração gastrointestinal.

No âmbito de ensaios clínicos, as perfurações gastrointestinais foram notificadas com uma incidência inferior a 1% em doentes com NSCLC não pavimentocelulares, até 1,3% em doentes com cancro da mama metastizado, até 2,0% em doentes com mRCC ou em doentes com cancro do ovário, e até 2,7% (incluindo fístula gastrointestinal e abcesso) em doentes com cancro colo-rectal metastizado. Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas perfurações GI (todos os graus) em 3,2 % das doentes, todas com história prévia de radiação pélvica.

A ocorrência destes acontecimentos variou no tipo e severidade, desde a observação de ar por raios-X simples do abdómen, que se resolveu sem qualquer tratamento, até uma perfuração intestinal com abcesso abdominal e morte. Em alguns casos existia inflamação intra-abdominal subjacente, resultante de doença ulcerativa gástrica, de necrose tumoral, de diverticulite ou de colite associada a quimioterapia.

Foram notificados casos fatais em aproximadamente um terço dos casos de perfuração gastrointestinal grave, o que representa entre 0,2% - 1% de todos os doentes tratados com bevacizumab.

Em ensaios clínicos com bevacizumab, as fístulas gastrointestinais (todos os graus) têm sido notificadas com uma incidência de até 2% em doentes com cancro colo-retal metastizado e cancro do ovário, mas foram também notificadas menos frequentemente em doentes com outros tipos de cancro.

Fístulas entre o trato GI e a vagina no estudo GOG-0240
Num estudo com doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada, a incidência de fístulas entre o trato GI e a vagina foi 8,3% em doentes tratadas com bevacizumab e 0,9 % nas doentes controlo, todas com história prévia de radiação pélvica. A frequência de fístulas entre o trato GI e a vagina no grupo tratado com bevacizumab + quimioterapia foi superior nas doentes com recorrência na área irradiada previamente (16,7%) comparativamente às doentes sem radiação prévia e/ou sem recorrência dentro da área irradiada previamente (3,6%). As frequências correspondentes no grupo controlo tratado com quimioterapia foram de 1,1% vs. 0,8%, respetivamente. As doentes que desenvolvem fístulas entre o trato GI e a vagina podem também apresentar obstrução intestinal e necessitar de intervenção cirúrgica, assim como ostomias de derivação.

Fístulas não-GI (ver secção 4.4)
A utilização de bevacizumab tem sido associada a casos graves de fístulas, incluindo reações resultando em morte.

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (GOG-0240) , foram notificadas fístulas vaginais, vesiculares ou do trato genital feminino, fora do trato GI, em 1,8% das doentes tratadas com bevacizumab e 1,4% das doentes controlo.

Em outras indicações, foram observadas notificações pouco frequentes (≥ 0,1% a < 1%) de fístulas envolvendo áreas do corpo que não o trato gastrointestinal (por ex.: broncopleural e fístulas biliares). Foram também notificadas fístulas na experiência pós-comercialização.

Foram notificadas reações em várias alturas durante o tratamento, desde uma semana a mais de 1 ano após o início de bevacizumab, com a maioria das reações a ocorrer durante os primeiros 6 meses de terapêutica.

Cicatrização de feridas (ver secção 4.4)
Uma vez que o bevacizumab pode ter um impacto negativo na cicatrização de feridas, excluíram-se da participação em ensaios de fase III os doentes submetidos a grande cirurgia nos 28 dias anteriores ao início do ensaio.

Nos ensaios clínicos no cancro metastizado do cólon ou do reto, não se observou risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou de complicações na cicatrização de feridas em doentes submetidos a grande cirurgia 28 e 60 dias antes do início do tratamento com bevacizumab. Nos doentes tratados com bevacizumab na altura da cirurgia, observou-se incidência aumentada de casos de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização nos 60 dias após a grande cirurgia. A incidência variou entre 10% (4/40) e 20% (3/15).

Foram notificadas complicações graves na cicatrização de feridas, incluindo complicações de anastomoses, algumas das quais tiveram consequências fatais.

Em ensaios de cancro da mama localmente avançado ou metastizado, observaram-se complicações na cicatrização de feridas de Grau 3-5 em até 1,1% dos doentes tratados com bevacizumab comparativamente com até 0,9% dos doentes nos grupos controlo (NCI-CTCAE v.3).

Nos ensaios clínicos no cancro do ovário, foram observadas complicações de Grau 3-5 na cicatrização de feridas em até 1,8% das doentes no grupo do bevacizumab *versus* 0,1 % no grupo controlo (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensão arterial (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos, com exceção do estudo JO25567, a incidência global de hipertensão arterial

(todos os graus) variou até 42,1% nos grupos com bevacizumab, comparativamente a uma incidência até 14% nos grupos de controlo. A incidência global de hipertensão de Grau 3 e 4 do NCI-CTC em doentes tratados com bevacizumab variou de 0,4% a 17,9%. Em doentes tratados com bevacizumab e quimioterapia, a hipertensão arterial de Grau 4 (crise hipertensiva) observou-se em até 1,0%, comparativamente com até 0,2% nos doentes tratados só com o mesmo regime de quimioterapia.

No estudo JO25567, foi observada hipertensão de todos os graus em 77,3% dos doentes que receberam bevacizumab em associação com erlotinib como tratamento de primeira linha de NSCLC não pavimentocelular com mutações ativadoras do EGFR, comparativamente a 14,3% de doentes tratados com erlotinib isoladamente. A hipertensão de grau 3 foi de 60,0% nos doentes tratados com bevacizumab em associação com erlotinib comparativamente a 11,7% nos doentes tratados com erlotinib, isoladamente. Não se observaram eventos de hipertensão de grau 4 ou 5.

A hipertensão arterial foi, em geral, adequadamente controlada com anti-hipertensores orais, tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio. A hipertensão arterial raramente conduziu à descontinuação do tratamento com bevacizumab ou à hospitalização.

Foram notificados casos muito raros de encefalopatia hipertensiva, alguns dos quais fatais.

O risco de hipertensão arterial associada ao bevacizumab não esteve relacionado com as características iniciais do doente, com doença pré-existente ou com terapêutica concomitante.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (ver secção 4.4)
Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com bevacizumab que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), uma doença neurológica rara. A sua apresentação pode incluir convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão arterial associada. A apresentação clínica do SEPR é normalmente inespecífica, pelo que o diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente MRI (magnetic resonance imaging).

Nos doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se o reconhecimento precoce dos sintomas com tratamento imediato dos sintomas específicos, incluindo controlo da hipertensão (se associado a grave hipertensão arterial não controlada), juntamente com a descontinuação do tratamento com bevacizumab. Os sintomas normalmente desaparecem ou melhoram em dias após a descontinuação do tratamento, embora alguns doentes tenham sofrido alguma sequela neurológica. Desconhece-se a segurança de reiniciar a terapêutica com bevacizumab em doentes que tenham sofrido de SEPR.

Foram notificados 8 casos de SEPR em ensaios clínicos. Dois dos oito casos não tiveram confirmação radiológica por MRI.

Proteinúria (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos, foram notificados casos de proteinúria no intervalo de 0,7% a 54,7% dos doentes tratados com bevacizumab.

A proteinúria variou em gravidade, desde clinicamente assintomática, transitória e vestigial até síndrome nefrótico, embora a grande maioria dos casos de proteinúria tenha sido de Grau 1 (NCI-CTCAE v.3). A proteinúria de Grau 3 foi notificada em até 10,9% dos doentes tratados. A proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótico) foi observada em até 1,4% dos doentes tratados. Recomenda-se a análise da proteinúria antes do início da terapêutica com Vegzelma. Na maioria dos ensaios clínicos a existência de níveis de proteínas na urina ≥ 2g /24 horas conduziu à suspensão de bevacizumab até à recuperação para valores < 2g/24 horas.

Hemorragia (ver secção 4.4)
Em ensaios clínicos realizados em várias indicações, a incidência global de reações hemorrágicas de Grau 3-5 do NCI-CTCAE v.3 variou de 0,4% a 6,9% nos doentes tratados com bevacizumab, comparativamente com até 4,5% dos doentes no grupo controlo de quimioterapia.

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas reações hemorrágicas de grau 3-5 em até 8,3% das doentes tratadas com bevacizumab em associação com paclitaxel e topotecano, comparativamente com até 4,6% em doentes tratadas com paclitaxel e topotecano.

As reações hemorrágicas observadas nos ensaios clínicos foram predominantemente hemorragia associada ao tumor (ver a seguir) e hemorragias mucocutâneas ligeiras (por exemplo, epistaxe).

Hemorragia associada ao tumor (ver secção 4.4)
Casos de hemorragia pulmonar/hemoptise *major* ou maciça foram observados principalmente em ensaios realizados com doentes com NSCLC. Os possíveis fatores de risco incluem histologia celular escamosa, tratamento com medicamentos antirreumáticos/anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia anterior, terapêutica com bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerose, localização central do tumor e cavitação do tumor antes ou durante a terapêutica. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de uma forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapêutica com bevacizumab e a histologia celular escamosa. Doentes com NSCLC com histologia celular do tipo escamosa ou mista conhecida com predominância de histologia celular escamosa foram excluídos de estudos de fase III subsequentes, embora tenham sido incluídos doentes com histologia tumoral desconhecida.

Em doentes com NSCLC, excluindo histologia com predomínio de células escamosas, observaram-se reações de todos os Graus com uma frequência até 9,3% quando tratados com bevacizumab mais quimioterapia, comparativamente com até 5% nos doentes tratados só com quimioterapia. Observaram-se reações de Grau 3-5 em até 2,3% de doentes tratados com bevacizumab mais quimioterapia, comparativamente com < 1% em doentes só a fazer quimioterapia (NCI-CTCAE v.3). Podem ocorrer repentinamente casos de hemorragia pulmonar/hemoptise *major* ou maciça e até dois terços dos casos de hemorragia pulmonar grave foram fatais.

Hemorragias gastrointestinais incluindo hemorragia retal e melena foram notificadas em doentes com cancro colo-retal e têm sido avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A hemorragia associada ao tumor foi também observada raramente em outros tipos e localizações tumorais, incluindo casos de hemorragia do sistema nervoso central (SNC), em doentes com metástases no SNC (ver secção 4.4).

A incidência de hemorragia do SNC em doentes com metástases do SNC não tratadas a receber bevacizumab não foi avaliada prospectivamente em ensaios clínicos aleatorizados. Numa análise exploratória retrospetiva de dados de 13 ensaios aleatorizados completos em doentes com vários tipos de tumor, 3 de 91 doentes com metástases cerebrais (3,3%) apresentaram hemorragia do SNC (todas de Grau 4) quando tratados com bevacizumab, comparativamente a 1 caso (Grau 5) em 96 doentes (1%) que não foram expostos a bevacizumab. Em dois estudos subsequentes em doentes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 doentes), foi notificado um caso de hemorragia do SNC de Grau 2 em 83 indivíduos tratados com bevacizumab (1,2%) na altura da análise de segurança interina (NCI-CTCAE v.3).

No âmbito de todos os ensaios clínicos, foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos doentes tratados com bevacizumab. A maioria destas reações foi epistaxe de Grau 1, NCI-CTCAE v.3, com duração inferior a 5 minutos, resolvendo-se sem qualquer intervenção médica e que não implicou alterações no regime de tratamento de bevacizumab. A informação clínica de segurança sugere que a incidência de hemorragia mucocutânea *minor* (por ex. epistaxe) pode ser dose-dependente.

Também foram observadas reações menos frequentes de hemorragia mucocutânea ligeira em diferentes localizações, tais como hemorragia gengival ou hemorragia vaginal.

Tromboembolismo (ver secção 4.4)

Tromboembolismo arterial: Observou-se um aumento da incidência de reações tromboembólicas

arteriais em doentes tratados com bevacizumab em várias indicações, incluindo acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais.

Nos ensaios clínicos, a incidência global de reações tromboembólicas arteriais variou até 3,8% nos grupos com bevacizumab, comparativamente com até 2,1% nos grupos controlo com quimioterapia. Foram notificados casos com consequência fatal em 0,8% dos doentes tratados com bevacizumab, comparativamente com 0,5% dos doentes tratados apenas com quimioterapia. Acidentes vasculares cerebrais (incluindo acidente isquémico transitório) foram notificados em até 2,7% dos doentes tratados com bevacizumab em associação com quimioterapia, comparativamente com até 0,5% dos doentes tratados apenas com quimioterapia. Foram notificados casos de enfarte do miocárdio em até 1,4% dos doentes tratados com bevacizumab em associação com quimioterapia comparativamente com até 0,7% dos doentes tratados apenas com quimioterapia.

No ensaio clínico AVF2192g, que avaliava bevacizumab em associação com 5-fluorouracilo/ácido folínico, incluíram-se doentes com cancro colo-retal metastizado que não eram candidatos para o tratamento com irinotecano. Neste ensaio observaram-se reações tromboembólicas arteriais em 11% (11/100) dos doentes, comparativamente a 5,8% (6/104) no grupo controlo com quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: A incidência de reações tromboembólicas venosas em ensaios clínicos foi semelhante em doentes tratados com bevacizumab em associação com quimioterapia, comparativamente à verificada em doentes a fazer o tratamento controlo apenas com quimioterapia. As reações tromboembólicas venosas incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar e tromboflebite.

Nos ensaios clínicos realizados em várias indicações, a incidência global de reações tromboembólicas venosas variou de 2,8% a 17,3% nos doentes tratados com bevacizumab, comparativamente com 3,2% a 15,6% nos doentes tratados nos grupos controlo.

Foram notificadas reações tromboembólicas venosas de Grau 3-5 (NCI-CTCAE v.3) até um máximo de 7,8% dos doentes tratados com quimioterapia e bevacizumab, comparativamente com um máximo de 4,9% dos doentes tratados apenas com quimioterapia (entre as várias indicações, excluindo cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada).

Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos de grau 3-5 em até 15,6% das doentes tratadas com bevacizumab em associação com paclitaxel e cisplatina, comparativamente com até 7,0% em doentes tratadas com paclitaxel e cisplatina.

Doentes que tenham sofrido reações tromboembólicas venosas podem ter um risco superior de recorrência caso façam tratamento com bevacizumab em associação com quimioterapia, comparativamente a um tratamento apenas com quimioterapia.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
Em ensaios clínicos com bevacizumab, observaram-se casos de ICC em todas as indicações oncológicas estudadas até à data, mas predominantemente em doentes com cancro da mama metastizado. Em quatro ensaios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 e AVF3694g) realizados em doentes com cancro da mama metastizado foi notificada ICC de Grau 3 (NCI-CTCAE v.3) ou superior até 3,5% dos doentes tratados com bevacizumab, em associação com quimioterapia, comparativamente com até 0,9% nos grupos controlo. Nos doentes do estudo AVF3694g que receberam antraciclinas concomitantemente com bevacizumab, as incidências de ICC de Grau 3 ou superior nos respetivos grupos controlo e bevacizumab, foram semelhantes aos de outros estudos em cancro da mama metastizado: 2,9% no grupo bevacizumab + antraciclina e 0% no grupo placebo + antraciclina. Adicionalmente, no estudo AVF3694g, as incidências de ICC de qualquer Grau foram semelhantes entre os grupos bevacizumab + antraciclina (6,2%) e placebo + antraciclina (6,0%).

A maioria dos doentes que desenvolveu ICC durante os ensaios no mBC apresentou melhoria dos

sintomas e/ou melhoria da função ventricular esquerda no seguimento de tratamento médico adequado.

Na maioria dos ensaios clínicos de bevacizumab, excluíram-se doentes com ICC das classes II-IV da NYHA (*New York Heart Association*) pré-existente, pelo que não há informação disponível sobre o risco de ICC nesta população.

O tratamento prévio com antraciclinas e /ou com radiação da parede torácica podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de ICC.

Foi observado um aumento da incidência de ICC num ensaio clínico em doentes com linfoma difuso de grandes células B, quando recebiam bevacizumab com uma dose cumulativa de doxorrubicina superior a 300 mg/m^2. Este ensaio clínico de fase III comparou rituximab/ ciclofosfamida/ doxorrubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) mais bevacizumab a R-CHOP sem bevacizumab. Embora a incidência de ICC tenha sido, em ambos os grupos, superior aquela observada anteriormente para a terapêutica com doxorrubicina, a taxa foi superior no grupo R-CHOP mais bevacizumab. Estes resultados sugerem que deve ser considerada uma observação clínica de perto com uma avaliação cardíaca apropriada, nos doentes expostos a doses cumulativas de doxorrubicina superiores a 300 mg/m^2 quando associadas com bevacizumab.

<u>*Reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático)/reações à perfusão*</u> (ver abaixo, secção 4.4 e *Experiência pós-comercialização*)
Em alguns ensaios clínicos, foram notificadas reações anafiláticas e do tipo anafilactoide mais frequentemente em doentes a receber bevacizumab em associação com quimioterapia do que com quimioterapia isolada. A incidência destas reações em alguns ensaios clínicos com bevacizumab é frequente (até 5% em doentes tratados com bevacizumab).

<u>*Infeções*</u>
Num ensaio clínico em doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (estudo GOG-0240), foram notificadas infeções de grau 3-5 em até 24% das doentes tratadas com bevacizumab em associação com paclitaxel e topotecano, comparativamente com até 13,0% em doentes tratadas com paclitaxel e topotecano.

<u>*Insuficiência ovárica/ fertilidade*</u> (ver secções 4.4 e 4.6)
No estudo NSABP C-08, um ensaio de fase III com bevacizumab no tratamento adjuvante de doentes com cancro do cólon, a incidência de novos casos de insuficiência ovárica, definida como amenorreia de duração igual ou superior a 3 meses, níveis FSH ≥30 mUI/ml e um teste de gravidez β-HCG sérica negativo, foi avaliada em 295 mulheres pré-menopaúsicas. Foram notificados novos casos de insuficiência ovárica em 2,6 % das doentes no grupo mFOLFOX-6 comparativamente com 39% no grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumab, a função ovárica foi recuperada em 86,2% destas mulheres avaliáveis. Os efeitos a longo prazo do tratamento com bevacizumab na fertilidade são desconhecidos.

<u>*Alterações laboratoriais*</u>
A diminuição do número de neutrófilos, diminuição do número de leucócitos e presença de proteínas na urina podem estar associados ao tratamento com Vegzelma.

No decurso dos ensaios clínicos, ocorreram as seguintes alterações laboratoriais, de Grau 3 e 4 (NCI-CTCAE v.3), em doentes tratados com bevacizumab, com pelo menos uma diferença de 2% comparativamente aos grupos controlo correspondentes: hiperglicemia, hemoglobina diminuída, hipocaliemia, hiponatremia, diminuição do número de glóbulos brancos, índice normalizado internacional (INR) aumentado.

Os ensaios clínicos demonstraram que aumentos transientes de creatinina sérica (com intervalos entre 1,5-1,9 vezes o valor da linha de base), com e sem proteinúria, estão associados ao uso de bevacizumab. Em doentes tratados com bevacizumab, o aumento observado de creatinina sérica não foi associado a um aumento da incidência de manifestações clínicas de compromisso renal.

Outras populações especiais

Doentes idosos
Em ensaios clínicos aleatorizados, o tratamento de doentes com idade > 65 anos com bevacizumab esteve associado a um risco aumentado de desenvolvimento de reações tromboembólicas arteriais, incluindo acidentes vasculares cerebrais, acidentes isquémicos transitórios e enfartes do miocárdio. Outras reações observadas com uma frequência superior em doentes com mais de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia de Grau 3-4 (NCI-CTCAE v.3), neutropenia, diarreia, náuseas, cefaleia e fadiga de todos os Graus, comparativamente com as observadas em doentes com idade ≤ 65 anos quando tratados com bevacizumab (ver secções 4.4 e 4.8 em *Tromboembolismo*). Em um ensaio clínico a incidência de hipertensão Grau ≥ 3 foi duas vezes maior em doentes > 65 anos de idade do que no grupo de doentes mais jovens (< 65 anos). Num estudo com doentes com cancro do ovário recorrente resistente a platina, foram também notificadas alopécia, inflamação da mucosa, neuropatia sensorial periférica, proteinúria e hipertensão e ocorreram a uma taxa pelo menos 5% superior no grupo de QT + BV para os doentes com idade ≥ 65 anos tratados com bevacizumab, comparativamente com doentes com idade < 65 anos tratados com bevacizumab.
Não foi observado um aumento da incidência de outras reações, incluindo perfuração gastrointestinal, complicações na cicatrização de feridas, ICC e hemorragia em doentes idosos (> 65 anos) a receber bevacizumab, comparativamente com doentes com idade ≤65 anos tratados com bevacizumab

População pediátrica
A segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

No estudo BO25041 de associação de bevacizumab à radioterapia (RT) pós-operatória com temozolomida concomitante e adjuvante em doentes pediátricos com gliomas de alto grau, supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares, recentemente diagnosticados, o perfil de segurança foi comparável ao observado noutros tipos de tumores em adultos tratados com bevacizumab.

No estudo BO20924, que associou bevacizumab ao atual tratamento padrão no rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados, o perfil de segurança nas crianças tratadas com bevacizumab foi comparável com o observado nos adultos tratados com bevacizumab.

Vegzelma não está aprovado para utilização em doentes com idade inferior a 18 anos. Em casos publicados na literatura, foram observados casos de osteonecrose não-mandibular em doentes com idade inferior a 18 anos tratados com bevacizumab.

Experiência pós-comercialização

Tabela 3 Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos (SOC)	***Reações (frequência*)***
Infeções e infestações	Fasciite necrotizante, normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas (rara) (ver também secção 4.4)
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade e reações à perfusão (frequente); com as seguintes co-manifestações possíveis: dispneia/dificuldade respiratória, rubor/vermelhidão/erupção cutânea, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigénio, dor torácica, arrepios e náuseas/vómitos (ver também secção 4.4 e *Reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático)/reações à perfusão* acima). Choque anafilático (raro) (ver também a secção 4.4).
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia hipertensiva (muito raro) (ver também secção 4.4 e *Hipertensão* na secção 4.8). Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), (raro) (ver também a secção 4.4).
Vasculopatias	Microangiopatia trombótica renal, com ou sem utilização concomitante de sunitinib, e microangiopatia glomerular oclusiva hialina que podem manifestar-se clinicamente por proteinúria (desconhecida). Para mais informação sobre proteinúria, ver secção 4.4 e *Proteinúria* na secção 4.8.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Perfuração do septo nasal (desconhecida), hipertensão pulmonar (desconhecida), disfonia (frequente)
Doenças gastrointestinais	Úlcera gastrointestinal (desconhecida)
Afeções hepatobiliares	Perfuração da vesícula biliar (desconhecida)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes tratados com bevacizumab, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham fatores de risco identificados para ONM, em particular a exposição a bifosfonatos intravenosos e/ou história de doença dentária requerendo procedimentos dentários invasivos (ver também secção 4.4)
	Foram observados casos de osteonecrose não-mandibular em doentes pediátricos tratados com bevacizumab (ver secção 4.8, *População pediátrica*)
Afeções congénitas, familiares e genéticas	Foram observados casos de anomalias fetais em mulheres tratadas com bevacizumab em monoterapia ou em associação com citotóxicos com efeito embriotóxico conhecido (ver secção 4.6)

* Se especificada, a frequência foi obtida a partir de dados de ensaios clínicos

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada testada no ser humano (20 mg/kg de peso corporal, cada 2 semanas, por via intravenosa) foi associada, em diversos doentes, a enxaqueca severa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FG01

Vegzelma é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de ação
O bevacizumab liga-se ao VEGF, o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

Efeitos farmacodinâmicos
A administração de bevacizumab ou do seu anticorpo murino homólogo, a modelos de xenotransplante de cancro, no ratinho nu, resultou numa intensa atividade antitumoral contra cancros humanos, incluindo os do cólon, mama, pâncreas e próstata. A progressão das metástases foi inibida e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Eficácia clínica

Carcinoma metastizado do cólon ou reto (mCRC)

Estudou-se a segurança e a eficácia da dose recomendada (5 mg/kg de peso corporal, de duas em duas semanas) no carcinoma metastizado do cólon ou do reto em três ensaios clínicos aleatorizados, controlados por substância ativa, em associação com quimioterapia de primeira linha baseada em fluoropirimidinas. O bevacizumab foi associado com 2 regimes de quimioterapia:

- AVF2107g: Um esquema de administração semanal de irinotecano/bólus de 5-fluorouracilo/ácido folínico (IFL) durante um total de 4 semanas, de cada ciclo de 6 semanas (regime de Saltz).
- AVF0780g: Em associação com bólus de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) durante um total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (regime de Roswell Park).
- AVF2192g: Em associação com bólus de 5-fluorouracilo/ ácido folínico (5-FU/AF) durante um total de 6 semanas, de cada ciclo de 8 semanas (regime de Roswell Park), em doentes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano.

Foram realizados três ensaios adicionais com bevacizumab em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto: em primeira linha (NO16966), em segunda linha sem tratamento prévio com bevacizumab (E3200) e em segunda linha após progressão da doença, sob tratamento com bevacizumab em primeira linha (ML18147). Nestes estudos, bevacizumab foi administrado nos seguintes regimes posológicos em associação com FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatina), XELOX (capecitabina/oxaliplatina), fluoropirimidina/irinotecano e fluoropirimidina/oxaliplatina:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas em associação com capecitabina por via oral e oxaliplatina por via intravenosa (XELOX) ou bevacizumab 5 mg/kg de 2 em 2 semanas em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4).

- E3200: bevacizumab 10 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4) em doentes sem tratamento prévio com bevacizumab (naïve).

- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas ou bevacizumab 7,5 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas em associação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina em doentes com progressão de doença, sob tratamento com bevacizumab em primeira linha. A utilização de regimes contendo irinotecano ou oxaliplatina foi substituída por oxaliplatina ou irinotecano, dependendo do regime utilizado em primeira linha.

AVF2107g
Tratou-se de um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por

substância ativa, para avaliar o bevacizumab em associação com IFL como tratamento de primeira linha do carcinoma metastizado do cólon ou do reto. Foram aleatorizados 813 doentes para tratamento com IFL + placebo (grupo 1) ou com IFL + bevacizumab (5 mg/kg de 2 em 2 semanas, grupo 2). Um terceiro grupo de 110 doentes recebeu bólus de 5-FU/AF + bevacizumab (grupo 3). A inclusão de doentes no grupo 3 foi interrompida, tal como previamente especificado, logo que foi estabelecida e considerada aceitável, a segurança do bevacizumab em associação com IFL. Todos os tratamentos prosseguiram até se registar progressão da doença. A idade média dos doentes foi de 59,4 anos; 56,6% dos doentes apresentava uma *performance status* ECOG de 0, 43% tinha um valor de 1 e 0,4% um valor de 2. 15,5% dos doentes tinham sido previamente submetidos a radioterapia e 28,4% a quimioterapia.

Neste ensaio, a principal variável de eficácia foi a sobrevivência global (OS). A adição de bevacizumab a IFL resultou em aumentos estatisticamente significativos da OS, sobrevivência livre de progressão (PFS) e taxa de resposta global (ver a Tabela 4). O benefício clínico do bevacizumab, determinado pela OS, foi observado em todos os subgrupos pré-especificados de doentes, incluindo os definidos pela idade, sexo, *performance status*, localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastizada.

Os resultados de eficácia do bevacizumab em associação com quimioterapia com IFL são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Resultados de eficácia obtidos no ensaio AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	**Grupo 2 IFL + Bevacizumab[a]**
Número de doentes	411	402
Sobrevivência global		
Mediana (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard Ratio (taxa de risco) [b]	0,660 (valor de p = 0,00004)	
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (meses)	6,2	10,6
Hazard Ratio (taxa de risco)	0,54 (valor de p = 0,0001)	
Taxa de resposta global		
Taxa (%)	34,8	44,8
	(valor de p = 0,0036)	

[a] 5 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] Relativamente ao grupo de controlo

Entre os 110 doentes aleatorizados para o Grupo 3 (5-FU/AF + Bevacizumab), antes da descontinuação deste grupo de tratamento, a OS mediana foi de 18,3 meses e a mediana da PFS foi de 8,8 meses.

AVF2192g
Tratou-se de um ensaio clínico aleatorizado de fase II, com dupla ocultação, controlado por substância ativa, para avaliar a eficácia e segurança do bevacizumab em associação com 5-FU/AF como tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado em doentes que não eram candidatos ideais ao tratamento de primeira linha com irinotecano. Foram aleatorizados 105 doentes para o grupo 5-FU/AF + placebo e 104 doentes para o grupo 5-FU/AF + bevacizumab (5 mg/kg de 2 em 2 semanas). Todos os tratamentos prosseguiram até progressão da doença. A adição de 5 mg/kg de bevacizumab, de 2 em 2 semanas, ao 5-FU/AF resultou em taxas de resposta objetiva mais elevadas, uma PFS significativamente mais longa e uma tendência para uma sobrevivência global mais longa, comparativamente com as obtidas com a quimioterapia apenas com 5-FU/AF.

AVF0780g

Tratou-se de um ensaio clínico de fase II aleatorizado, controlado por substância ativa, aberto, destinado a investigar o bevacizumab em associação com o 5-FU/AF como tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado. A idade média foi de 64 anos. 19% dos doentes tinham sido tratados previamente com quimioterapia e 14% com radioterapia.
Setenta e um doentes foram aleatorizados para tratamento com 5-FU/AF em bólus ou 5-FU/AF + Bevacizumab (5 mg/kg de 2 em 2 semanas). Um terceiro grupo de 33 doentes recebeu bólus de 5-FU/AF + bevacizumab (10 mg/kg de 2 em 2 semanas). Os doentes foram tratados até progressão da doença. Os objetivos primários do ensaio foram a taxa de resposta objetiva e a PFS. A adição de 5 mg/kg de bevacizumab, de 2 em 2 semanas, a 5-FU/AF resultou numa maior taxa de resposta objetiva, numa maior PFS e numa tendência para uma sobrevivência mais prolongada, comparativamente com o observado com quimioterapia apenas com 5-FU/AF (ver a Tabela 5). Estes resultados de eficácia são consistentes com os resultados obtidos no ensaio AVF2107g.

Na Tabela 5 indicam-se, em resumo, os resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g destinados a estudar o bevacizumab em associação com a quimioterapia com 5-FU/AF.

Tabela 5 Resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g

	AVF0780g			**AVF2192g**	
	5-FU/AF	**5-FU/AF + Bevacizumab[a]**	**5-FU/AF + Bevacizumab[b]**	**5-FU/AF + placebo**	**5-FU/AF + Bevacizumab**
Número de doentes	36	35	33	105	104
Sobrevivência global					
Mediana (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95%				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazard ratio (taxa de risco) [c]	-	0,52	1,01		0,79
Valor de p		0,073	0,978		0,16
Sobrevivência livre de progressão					
Mediana (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio (taxa de risco)		0,44	0,69		0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217		0,0002
Taxa de resposta global					
Taxa (percentagem)	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
Duração da resposta					
Mediana (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25–75 (meses)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

[a] 5 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] 10 mg/kg de 2 em 2 semanas
[c] Relativamente ao grupo de controlo NR = não atingida

NO16966
Este foi um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação (para bevacizumab), para investigação de bevacizumab 7,5 mg/kg em associação com capecitabina por via oral e oxaliplatina por via intravenosa (XELOX), administrado de 3 em 3 semanas; ou bevacizumab 5 mg/kg em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4) administrado de 2 em 2 semanas. O ensaio conteve duas partes: uma parte inicial, sem ocultação, com 2 grupos (Parte I), em que os doentes foram aleatorizados para dois grupos de tratamento diferentes (XELOX e FOLFOX-4) e uma parte subsequente com 4 grupos (Parte II) fatorial 2 x 2, em que os doentes foram aleatorizados para quatro grupos de tratamento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Na parte II, a determinação do tratamento foi em dupla ocultação relativamente a bevacizumab.

Foram aleatorizados aproximadamente 350 doentes para cada um dos 4 grupos do ensaio na Parte II do ensaio.

Tabela 6 Regimes de tratamento no ensaio N016966 (Carcinoma metastizado do cólon ou do reto)

	Tratamento	Dose inicial	Regime posológico
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m^2 intravenosa 2 h	Oxaliplatina no dia 1
	Folinato de cálcio	200 mg/m^2 intravenosa 2 h	Folinato de cálcio no dia 1 e 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m^2 intravenosa bólus, 600 mg/m^2 intravenosa 22 h	5-fluorouracilo intravenoso bólus/perfusão, cada nos dias 1 e 2
	Placebo ou bevacizumab	5 mg/kg intravenosa 30-90 min	Dia 1, antes de FOLFOX-4, de 2 em 2 semanas
XELOX ou XELOX + bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m^2 intravenosa 2 h	Oxaliplatina no Dia 1
	Capecitabina	1000 mg/m^2 oral duas vezes/dia	Capecitabina oral duas vezes/dia durante 2 semanas (seguido de 1 semana sem tratamento)
	Placebo ou bevacizumab	7,5 mg/kg intravenosa 30-90 min	Dia 1, antes de XELOX, de 3 em 3 semanas
5-Fluorouracilo: Injeção em bólus intravenoso imediatamente após o folinato de cálcio			

O parâmetro primário de eficácia do ensaio foi a duração da PFS. Neste ensaio houve dois objetivos primários: demonstrar que XELOX não era inferior a FOLFOX-4 e demonstrar também que bevacizumab em associação com quimioterapia, FOLFOX-4 ou XELOX, era superior à quimioterapia isolada. Ambos os objetivos primários foram atingidos:

- Globalmente foi demonstrada não inferioridade nos grupos com XELOX comparativamente aos grupos com FOLFOX-4, em termos de PFS e OS na população elegível de acordo com o protocolo.

- A superioridade nos grupos contendo bevacizumab *versus* os grupos apenas com quimioterapia foi demonstrada na comparação global em termos de PFS na população ITT (Tabela 7).

A análise secundária da sobrevivência livre de progressão (PFS), baseadas nas avaliações de resposta durante o tratamento, confirmou o benefício clínico significativamente superior nos doentes tratados com bevacizumab (análise demonstrada na Tabela 7), consistente com o benefício estatisticamente significativo observado no grupo de análises efetuadas.

Tabela 7 Principais resultados de eficácia na análise de superioridade (população ITT, ensaio NO16966)

Objetivo (meses)	**FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)**	**FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumab (n = 699)**	**Valor de p**
Objetivo primário			
PFS mediana**	8,0	9,4	0,0023
Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 97,5%)[a]	0,83 (0,72 - 0,95)		
Objetivos secundários			
PFS mediana (em tratamento)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 97,5%)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Taxa de resposta global (avaliação do invest.)**	49,2 %	46,5 %	
Sobrevivência global mediana*	19,9	21,2	0,0769
Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 97,5%)	0,89 (0,76 - 1,03)		

* Análise de OS ao *cut-off* clínico de 31 janeiro 2007

** Análise primária ao *cut-off* clínico de 31 janeiro 2006

[a] Relativamente ao grupo de controlo

No subgrupo de tratamento com FOLFOX, a PFS mediana foi de 8,6 meses nos doentes a receber placebo e de 9,4 meses nos doentes tratados com bevacizumab, *Hazard Ratio* (HR) = 0,89, IC 97,5% = [0,73 ; 1,08]; valor de p = 0,1871; os resultados correspondentes no subgrupo de tratamento com XELOX foram de 7,4 vs. 9,3 meses, HR = 0,77, IC 97,5% = [0,63 ; 0,94]; valor de p = 0,0026.

No subgrupo de tratamento com FOLFOX, a mediana da OS foi de 20,3 meses nos doentes a receber placebo e de 21,2 meses nos doentes tratados com bevacizumab, HR = 0,94, IC 97,5% = [0,75 ; 1,16]; valor de p = 0,4937; os resultados correspondentes no subgrupo de tratamento com XELOX foram de 19,2 vs. 21,4 meses, HR = 0,84, IC 97,5% = [0,68 ; 1,04]; valor de p = 0,0698.

ECOG E3200
Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, controlado por substância ativa, aberto, para investigação de bevacizumab 10 mg/kg em associação com folinato de cálcio e 5--fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4), administrado cada 2 semanas em doentes previamente tratados (segunda linha) com cancro do cólon ou do reto avançado. Nos grupos com quimioterapia, o regime de FOLFOX-4 utilizou as mesmas doses e posologia referidas na Tabela 6 para o ensaio NO16966.

O parâmetro primário de eficácia do ensaio foi a OS, definida como o tempo desde a aleatorização à morte por qualquer causa. Foram aleatorizados 829 doentes (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 e 244 para bevacizumab em monoterapia). A adição de bevacizumab a FOLFOX-4 resultou num aumento estatisticamente significativo da sobrevivência. Observaram-se também melhorias estatisticamente significativas na PFS e na taxa de resposta objetiva (ver Tabela 8).

Tabela 8 Resultados de eficácia obtidos no ensaio E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + Bevacizumab[a]**
Número de doentes	292	293
Sobrevivência global		
Mediana (meses)	10,8	13,0
IC 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard Ratio (taxa de risco) [b]	0,751 (valor de p = 0,0012)	
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Hazard Ratio (taxa de risco)	0,518 (valor de p = 0,0001)	
Taxa de resposta objetiva		
Taxa	8,6%	22,2%
	(valor de p = 0,0001)	

[a] 10 mg/kg de 2 em 2 semanas
[b] Relativamente ao grupo de controlo

Não foi observada diferença significativa na duração da OS entre doentes que receberam bevacizumab em monoterapia comparativamente a doentes tratados com FOLFOX-4. A PFS e a taxa de resposta objetiva foram inferiores no grupo com bevacizumab em monoterapia comparativamente ao grupo com FOLFOX-4.

ML18147
Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, controlado, aberto, para investigação de bevacizumab 5,0 mg/kg administrado cada 2 semanas ou 7,5 mg/kg administrado cada 3 semanas em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas versus apenas quimioterapia baseada em fluoropirimidinas em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto que progrediram durante uma primeira linha com regime contendo bevacizumab.

Doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto confirmado histologicamente e com progressão de doença nos 3 meses após a descontinuação de tratamento em primeira linha com

bevacizumab, foram aleatorizados 1:1, para receber quimioterapia baseada em fluoropirimidina/oxaliplatina ou fluoropirimidina/irinotecano com ou sem bevacizumab (quimioterapia foi substituída dependendo da quimioterapia de primeira linha). O tratamento foi administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi a OS definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa.

Foi aleatorizado um total de 820 doentes. A adição de bevacizumab a quimioterapia baseada em fluoropirimidinas resultou num prolongamento da sobrevivência, estatisticamente significativo, em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto que progrediram com um regime contendo bevacizumab, em primeira linha (ITT = 819) (ver Tabela 9).

Tabela 9 Resultados de eficácia do estudo ML18147 (população ITT)

	ML18147	
	quimioterapia baseada em Fluoropirimidina/Irinotecano ou Fluoropirimidina/Oxaliplatina	quimioterapia baseada em Fluoropirimidina/Irinotecano ou Fluoropirimidina/Oxaliplatina + Bevacizumab[a]
Número de doentes	410	409
Sobrevivência Global		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Hazard ratio (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%)	0,81 (0,69; 0,94) (valor de p = 0,0062)	
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Hazard ratio (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%)	0,68 (0,59; 0,78) (valor de p < 0,0001)	
Taxa de resposta objetiva		
Doentes incluídos na análise	406	404
Taxa	3,9%	5,4%
	(valor de p = 0,3113)	

[a] 5,0 mg/kg de 2 em 2 semanas ou 7,5 mg/kg de 3 em 3 semanas

Também se observou melhorias estatisticamente significativas na PFS. A taxa de resposta objetiva foi baixa em ambos os grupos de tratamento e a diferença não foi significativa.

O estudo E3200 utilizou uma dose correspondente de 5 mg/kg/semana de bevacizumab em doentes sem tratamento prévio com bevacizumab (naïve), enquanto o estudo ML18147 utilizou uma dose correspondente de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab em doentes pré-tratados com bevacizumab. Uma comparação entre ensaios de dados de eficácia e segurança está limitada por diferenças entre estes estudos, principalmente ao nível das populações de doentes, exposição prévia a bevacizumab e regimes de quimioterapia. Ambas as doses equivalentes de 5 mg/kg/semana e 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab determinaram um benefício estatisticamente significativo em relação à OS (HR de 0,751 no estudo E3200; HR de 0,81 no estudo ml18147) e à PFS (HR de 0,518 no estudo E3200; HR de 0,68 no estudo ml18147). Em termos de segurança houve uma maior incidência global de acontecimentos adversos de grau 3-5 no estudo E3200 do que em relação ao estudo ML18147.

Cancro da mama metastizado (mBC)

Dois extensos ensaios de Fase III foram desenhados para investigar o efeito do tratamento de bevacizumab em associação com dois agentes individuais de quimioterapia, avaliado através da PFS como objetivo primário. Em ambos os ensaios foi observada uma melhoria clinicamente importante e estatisticamente significativa da PFS.

Os resultados da PFS são resumidos abaixo para os agentes individuais de quimioterapia incluídos na indicação:

- Estudo E2100 (paclitaxel)
  - 5,6 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,421 (p < 0,0001, IC 95% 0,343 ; 0,516)
- Estudo AVF3694g (capecitabina)
  - 2,9 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,69 (p = 0,0002, IC 95% 0,56 ; 0,84) Detalhes adicionais de cada estudo e os resultados são apresentados abaixo.

ECOG E2100
O ensaio E2100 foi um ensaio clínico aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo, multicêntrico, para avaliar o bevacizumab em associação com paclitaxel no cancro da mama localmente avançado ou metastizado em doentes não anteriormente tratados com quimioterapia para a doença metastática ou localmente avançada. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o grupo de tratamento com paclitaxel sozinho (90 mg/m^2 por via intravenosa durante 1 hora, uma vez por semana, durante três semanas em cada quatro) ou no grupo em associação com bevacizumab (10 mg/kg por perfusão intravenosa, administrado de duas em duas semanas). Foi permitida terapêutica hormonal anterior, para tratamento da doença metastática. A terapêutica adjuvante com taxanos foi permitida apenas nos casos em que tivesse sido concluída, pelo menos, 12 meses antes do doente entrar para o ensaio. Dos 722 doentes do ensaio, a maioria (90%) apresentava doença HER2 negativa e um número pequeno de doentes tinha *status* HER2 desconhecido (8%) ou positivo confirmado (2%). Neste pequeno número de doentes, incluíam-se doentes anteriormente tratados com trastuzumab e doentes para os quais este tratamento não foi considerado adequado. Adicionalmente, 65% dos doentes tinham sido anteriormente submetidos a quimioterapia adjuvante, incluindo taxanos (19%) e antraciclinas (49%). Foram excluídos doentes com metástases do sistema nervoso central, incluindo doentes com lesões cerebrais anteriormente tratadas ou sujeitas a ressecção.

No ensaio E2100, os doentes foram tratados até progressão de doença. Em situações em que a descontinuação precoce da quimioterapia era necessária, o tratamento com bevacizumab em monoterapia manteve-se até progressão de doença. As características dos doentes eram semelhantes nos grupos do ensaio. O objetivo primário deste ensaio clínico era a PFS, baseada na avaliação, pelo investigador, da progressão de doença. Adicionalmente, foi também efetuada uma revisão independente do objetivo primário. Os resultados deste ensaio são apresentados na tabela 10.

Tabela 10 Resultados de eficácia do ensaio E2100

Sobrevivência livre de progressão				
	Avaliação do investigador*		**Avaliação independente**	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)
PFS Mediana (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxas de Resposta (em doentes com doença mensurável)				
	Avaliação do investigator		**Avaliação independente**	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 229)
% doentes com resposta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevivência global				
	Paclitaxel (n = 354)		Paclitaxel/Bevacizumab (n = 368)	
OS Mediana (meses)	24,8		26,5	
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,869 (0,722 ; 1,046)			
Valor de p	0,1374			

* análise primária

O benefício clínico do bevacizumab, medido pela sobrevivência livre de progressão, foi observado em todos os subgrupos testados pré-especificados (incluindo intervalo livre de doença, número de locais metastizados, tratamento anterior com quimioterapia adjuvante e *status* do recetor de estrogénio).

AVF3694g
O estudo AVF3694g foi um ensaio de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de bevacizumab em associação com quimioterapia, em comparação com placebo mais quimioterapia, como tratamento de primeira linha para doentes com cancro da mama HER2 negativo metastizado ou localmente avançado.

A quimioterapia foi escolhida de acordo com o critério do investigador antes da aleatorização num rácio de 2:1 para receber bevacizumab mais quimioterapia ou placebo mais quimioterapia. As escolhas da quimioterapia incluíram capecitabina, taxano (docetaxel, paclitaxel com ligação a proteína), regimes com base em antraciclina (doxorrubicina/ ciclofosfamida, epirrubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/ doxorrubicina/ ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida) administrada a cada 3 semanas (q3w). O bevacizumab ou o placebo foram administrados numa dose de 15 mg/kg q3w.

Este estudo incluiu uma fase cega de tratamento, uma fase pós-progressão em regime aberto opcional e uma fase de acompanhamento da sobrevivência. Durante a fase cega de tratamento os doentes receberam quimioterapia e medicamento (bevacizumab ou placebo) a cada 3 semanas até à progressão da doença, toxicidade limitativa de tratamento ou morte. Face a progressão da doença documentada os doentes que entraram na fase opcional aberta podiam receber bevacizumab em regime aberto em associação com diversas terapêuticas de segunda linha.

Foram realizadas análises estatísticas independentes para 1) os doentes que receberam capecitabina em associação com bevacizumab ou placebo; 2) os doentes que receberam quimioterapia baseada em taxanos ou baseada em antraciclina em combinação com bevacizumab ou placebo. O objetivo primário do estudo foi a PFS baseada na avaliação do investigador. Adicionalmente, foi também realizada uma avaliação do objetivo primário por um comité de avaliação independente (IRC).

Os resultados da análise final definida no protocolo deste estudo para PFS e taxas de resposta da coorte de capecitabina do Estudo AVF3694g com poder independente são apresentados na Tabela 11. São também apresentados os resultados de uma análise exploratória da OS, que inclui 7 meses de acompanhamento adicional (aproximadamente 46% dos doentes tinha morrido). A percentagem de doentes que recebeu bevacizumab na fase em regime aberto foi de 62,1% no grupo capecitabina + placebo e 49,9% no grupo capecitabina + bevacizumab.

Tabela 11 Resultados de eficácia do estudo AVF3694g: Capecitabina[a] e Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/Pl)

Sobrevivência livre de progressão[b]				
	Avaliação pelo investigador		**Avaliação pelo IRC**	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + Bevacizumab (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + Bevacizumab (n = 409)
PFS Mediana (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio (taxa de risco) *vs* grupo placebo (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
valor de p	0,0002		0,0011	
Taxa de resposta (para doentes com doença mensurável)[b]				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + Bevacizumab (n = 325)	
% doentes com resposta objetiva	23,6		35,4	
valor de p	0,0097			
Sobrevivência global[b]				

Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,88 (0,69; 1,13)
valor de p (exploratório)	0,33

[a] 1000 mg/m^2 oral duas vezes por dia durante 14 dias, administrados a cada 3 semanas
[b] A análise estratificada incluiu todos os acontecimentos de progressão e morte, exceto os relacionados com a terapêutica fora do protocolo (NPT) iniciada antes de progressão documentada; os dados desses doentes foram censurados durante a última avaliação do tumor anterior ao início da NPT.

Foi realizada uma análise não estratificada da PFS (efetuada pelo investigador) que não censurou a terapêutica fora do protocolo (NPT) antes da progressão da doença. Os resultados destas análises foram muito semelhantes aos resultados primários da PFS.

Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)

Tratamento de primeira linha de NSCLC não pavimentocelular em associação com quimioterapia baseada em platina

A segurança e eficácia de bevacizumab em associação a quimioterapia com base em platina, no tratamento em primeira linha de doentes com NSCLC não pavimentocelular, foram estudadas nos ensaios E4599 e BO17704. No estudo E4599 foi demonstrado um benefício em termos de OS com uma dose de bevacizumab de 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas. O ensaio BO17704 demonstrou o aumento da PFS e da taxa de resposta com ambas as doses de bevacizumab, 7,5 mg/kg, administrada cada 3 semanas e 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas.

E4599
O estudo E4599 foi um estudo aberto, aleatorizado, controlado ativamente, multicêntrico para avaliação de bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com NSCLC localmente avançado (estádio IIIb com derrame pleural maligno), metastizado ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o grupo de quimioterapia à base de platina (200 mg/m^2 de paclitaxel e carboplatina AUC = 6,0; ambos administrados por perfusão intravenosa) (PC), administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos ou para o grupo com PC em associação com bevacizumab na dose de 15 mg/kg, administrado por perfusão intravenosa, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina - paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os doentes no grupo de bevacizumab + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber bevacizumab em monoterapia cada 3 semanas até progressão da doença. Foram randomizados para os dois grupos de tratamento 878 doentes.

Durante o ensaio, dos doentes que receberam medicação de ensaio, 32,2% (136/422) receberam 7-12 administrações de bevacizumab e 21,1% (89/422) receberam 13 ou mais administrações de bevacizumab.

O objetivo primário foi a duração da sobrevivência. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Resultados de eficácia do ensaio E4599

	Grupo 1 **Carboplatina/ Paclitaxel**	**Grupo 2** **Carboplatina/ Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas**
Número de doentes	444	434
Sobrevivência global		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Hazard ratio (taxa de risco)	0,80 (p = 0,003) IC 95% (0,69; 0,93)	
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Hazard ratio (taxa de risco)	0,65 (p < 0,0001) IC 95% (0,56; 0,76)	
Taxa de resposta global		
Taxa (percentagem)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Numa análise exploratória, a magnitude do benefício de bevacizumab na OS foi menos pronunciada no subgrupo de doentes que não apresentava histologia de adenocarcinoma.

BO17704
O ensaio BO17704 foi um ensaio de fase III, aleatorizado, duplamente cego, com bevacizumab em associação a cisplatina e gemcitabina *versus* placebo, cisplatina e gemcitabina, em doentes com NSCLC não pavimentocelulares, localmente avançado (estádio IIIb com metástases no gânglio linfático supraclavicular ou com derrame pleural ou pericárdico maligno), metastizado ou recidivante, que não foram previamente tratados com quimioterapia. O objetivo primário foi a PFS; os objetivos secundários do ensaio incluíram a duração da OS.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o grupo de quimioterapia à base de platina, cisplatina 80 mg/m^2, administrada por perfusão intravenosa no dia 1 e 1250 mg/m^2 de gemcitabina, administrada por perfusão intravenosa, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos (CG) com placebo ou para o grupo de CG com bevacizumab na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrado por perfusão intravenosa, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Nos grupos contendo bevacizumab, os doentes podiam receber bevacizumab em monoterapia cada 3 semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Os resultados do ensaio mostram que 94% (277/296) dos doentes elegíveis continuaram a receber bevacizumab em monoterapia no ciclo 7. Uma maior proporção de doentes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapêuticas anti-neoplásicas específicas fora do protocolo do ensaio, o que poderá ter afetado a análise da OS.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Resultados de eficácia do ensaio BO17704

	Cisplatina/Gemcitabina + placebo	**Cisplatina/Gemcitabina + Bevacizumab 7,5 mg/kg cada 3 semanas**	**Cisplatina/Gemcitabina + Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas**
Número de doentes	347	345	351
Sobrevivência livre de progressão			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hazard Ratio (taxa de risco)		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Melhor taxa de resposta global [a]	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
Sobrevivência global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazard ratio (taxa de risco)		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

[a] doentes com doença mensurável na *linha de base*

Tratamento de primeira linha de NSCLC não pavimentocelular com mutações ativadoras do EGFR em associação com erlotinib

JO25567
O estudo JO25567 foi um estudo de fase II, aleatorizado, aberto, multicêntrico, conduzido no Japão para avaliar a eficácia e segurança de bevacizumab utilizado em associação a erlotinib em doentes com NSCLC não pavimentocelular com mutações ativadoras do EGFR (deleção do exão 19 ou mutação L858R do exão 21) que não receberam terapêutica sistémica prévia no estádio IIIB/IV ou na doença recorrente.

O objetivo primário foi a PFS baseada na avaliação por entidade independente. Os objetivos secundários incluíram a OS, a taxa de resposta, a taxa de controlo da doença, a duração da resposta e a segurança.

O estado da mutação EGFR foi determinado para cada doente antes do rastreio dos doentes e 154 doentes foram aleatorizados para receber ou erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oral diariamente + bevacizumab [15 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas]) ou erlotinib em monoterapia (150 mg oral diariamente) até à progressão da doença (PD) ou toxicidade inaceitável. Na ausência da PD, a descontinuação de um componente do tratamento do estudo no grupo de erlotinib + bevacizumab não conduziu à descontinuação do outro componente do tratamento do estudo, como especificado pelo protocolo do estudo.

Os resultados de eficácia do estudo são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 Resultados de eficácia do estudo JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	**Erlotinib + Bevacizumab N = 75[#]**
PFS^ (meses) Mediana	9,7	16,0
Taxa de risco (IC 95%) Valor de p	0,54 (0,36; 0,79) 0,0015	
Taxa de resposta global Taxa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Valor de p	0,4951	
Sobrevivência global* Mediana (meses)	47,4	47,0
Taxa de risco (IC 95%) Valor de p	0,81 (0,53; 1,23) 0,3267	

Um total de 154 doentes foi aleatorizado (*Performance Status* ECOG 0 ou 1). No entanto, dois dos doentes aleatorizados descontinuaram o estudo antes de receberem qualquer tratamento do estudo.
^ Revisão cega independente (análise primária definida no protocolo)
***** Análise exploratória: análise final da OS na data de *cut-off* clínico de 31 de outubro de 2017, aprox. 59% dos doentes tinham

morrido IC, intervalo de confiança; HR, Taxa de risco da análise de regressão Cox não estratificada; NR, não alcançado.

Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)

Bevacizumab em associação com interferão alfa-2a no tratamento de primeira linha do mRCC avançado e/ou metastizado (BO17705)

Este foi um ensaio de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança de bevacizumab em associação com interferão (IFN) alfa-2a, *versus* IFN alfa-2a em monoterapia, no tratamento de primeira linha do cancro de células renais avançado e/ou metastizado. Os 649 doentes aleatorizados (641 tratados) apresentavam um *Karnofsky Performance Status* (KPS) ≥70%, não tinham metástases no SNC nem alterações funcionais dos órgãos. Os doentes foram nefrectomizados para carcinoma primário de células renais. Foi administrado bevacizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas até à progressão de doença. O INF alfa-2a foi administrado até às 52 semanas ou até à progressão de doença, numa dose inicial recomendada de 9 MUI, três vezes por semana, sendo permitida a redução de dose, em duas etapas, para 3 MUI três vezes por semana. Os doentes foram estratificados de acordo com o país e a pontuação Motzer, e os grupos de tratamento demonstraram estar bem equilibrados em relação aos fatores de prognóstico.

O objetivo primário foi a OS e os objetivos secundários do ensaio incluíram a PFS. A adição de bevacizumab a INF alfa-2a aumentou significativamente a PFS e a taxa de resposta objetiva do tumor. Estes resultados foram confirmados através de uma revisão radiológica independente. No entanto, o aumento de 2 meses do objetivo primário OS não foi significativo (HR = 0,91). Após o ensaio uma elevada proporção de doentes (aproximadamente 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) recebeu uma variedade de terapêuticas anticancerígenas não específicas, incluindo agentes antineoplásicos, o que pode ter tido impacto na análise da OS.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 Resultados de eficácia do ensaio BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Número de doentes	322	327
Sobrevivência livre de progressão Mediana (meses) *Hazard Ratio* (taxa de risco) IC 95%	5,4 0,63 0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001)	10,2
Taxa de resposta objetiva (%) em doentes com doença mensurável n Taxa de resposta	289 12,8% (valor de p < 0,0001)	306 31,4%
Sobrevivência global Mediana (meses) *Hazard ratio* (taxa de risco) IC 95%	21,3 0,91 0,76; 1,10 spi(valor de p 0,3360)	23,3

[a] Interferão alfa-2a, 9 MUI 3x/semana
[b] Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Um modelo exploratório de regressão de Cox multivariada, utilizando uma seleção retrospetiva, indicou que os seguintes fatores de prognóstico iniciais estavam fortemente associados a sobrevivência independente do tratamento: género, contagem de glóbulos brancos, plaquetas, perda de peso corporal nos 6 meses antes da entrada no ensaio, número de locais metastizados, soma do maior diâmetro das lesões alvo, pontuação de Motzer. O ajuste para estes fatores iniciais resultou num hazard ratio para o tratamento de 0,78 (IC 95% [0,63;0,96], p = 0,0219), indicando uma redução de 22% no risco de morte dos doentes no grupo bevacizumab + IFN alfa-2a comparativamente ao grupo IFN alfa-2a.

Noventa e sete (97) doentes no grupo IFN alfa-2a e 131 doentes no grupo bevacizumab reduziram a dose de IFN alfa-2a, administrado três vezes por semana, de 9 MUI para 6 ou 3 MUI tal como pré-especificado no protocolo. Com base nas taxas de PFS livre de acontecimentos ao longo do tempo, a redução de dose de IFN alfa-2a não pareceu afetar a eficácia da associação de bevacizumab e IFN alfa-2a, tal como demonstrado por análise de sub-grupo. Os 131 doentes no grupo bevacizumab + IFN alfa-2a que reduziram a dose de IFN alfa-2a e a mantiveram em 6 ou 3 MUI durante o ensaio exibiram taxas de PFS livre de acontecimentos, aos 6, 12 e 18 meses, de 73, 52 e 21% respetivamente, quando comparado com 61, 43 e 17% na população total de doentes tratados com bevacizumab+ IFN alfa-2a.

AVF2938
Este foi um ensaio clínico de fase II, aleatorizado, com dupla ocultação, para investigação de bevacizumab 10 mg/kg, administrado cada 2 semanas, com a mesma dose de bevacizumab em associação com 150 mg por dia de erlotinib, em doentes com cancro renal de células claras metastizado. Neste ensaio, um total de 104 doentes foi aleatorizado para tratamento, 53 para o grupo de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas e placebo, e 51 para o grupo de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas e erlotinib 150 mg por dia. A análise do objetivo primário mostrou não haver diferença entre os grupos de bevacizumab + placebo e bevacizumab + erlotinib (mediana da PFS de 8,5 *versus* 9,9 meses). Sete doentes em cada grupo apresentaram resposta objetiva. A adição de erlotinib ao bevacizumab não resultou na melhoria da Sobrevivência Global (*Hazard Ratio* = 1,764; p = 0,1789), duração da resposta objetiva (6,7 *versus* 9,1 meses) ou tempo até à progressão de sintomas (*Hazard Ratio* = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890
Este foi um estudo clínico de fase II, aleatorizado, para comparação da eficácia e segurança de bevacizumab *versus* placebo. Um total de 116 doentes foi aleatorizado para tratamento com 3 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas (n = 39), 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 37) ou placebo (n = 40). Uma análise interina demonstrou um prolongamento significativo do tempo até à progressão da doença no grupo a receber 10 mg/kg comparativamente ao grupo placebo (*Hazard Ratio* de 2,55; p < 0,001). Houve uma pequena diferença, de significância marginal, entre o tempo até à progressão da doença no grupo tratado com 3 mg/kg e no grupo placebo (*Hazard Ratio* = 1,26; p = 0,053). Quatro doentes tiveram resposta objetiva (parcial) e todos tinham recebido a dose de 10 mg/kg de bevacizumab; a taxa de resposta global (ORR) da dose de 10 mg/kg foi de 10%.

<u>*Cancro epitelial do ovário, da trompa de falópio e cancro peritoneal primário*</u>

Tratamento de primeira linha do cancro do ovário

A segurança e a eficácia de bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário foram estudadas em dois ensaios clínicos de fase III (GOG-0218 e BO17707) que avaliaram o efeito da adição de bevacizumab a carboplatina e paclitaxel em comparação com o regime de quimioterapia apenas.

GOG-0218
O estudo GOG-0218 foi um ensaio clínico de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com três grupos, para avaliar o efeito da adição de bevacizumab a um regime de quimioterapia aprovado (carboplatina e paclitaxel) em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançados (estádios III B, III C e IV de acordo com a versão de estadiamento FIGO datada de 1988).

Foram excluídos do estudo os doentes que receberam terapêutica prévia com bevacizumab, tratamento sistémico antineoplásico prévio para o cancro do ovário (ex: quimioterapia, terapêutica com anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina cinase ou terapêutica hormonal) ou que foram previamente sujeitos a radioterapia no abdómen ou pélvis.

Um total de 1873 doentes foi aleatorizado em proporções iguais nos três grupos seguintes:

- Grupo CPP: Cinco ciclos de placebo (iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos seguido de placebo em monoterapia, durante um total de 15 meses de terapêutica
- Grupo CPB15: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos, seguido de placebo em monoterapia durante um total de 15 meses de terapêutica
- Grupo CPB15+: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos, seguido do uso continuado de bevacizumab (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único durante um total de 15 meses de terapêutica.

A maioria dos doentes incluídos no ensaio era de raça branca (87% nos três grupos); a mediana da idade era de 60 anos nos grupos CPP e CPB15 e de 59 anos no grupo CPB15+; 29% dos doentes no grupo CPP e CPB15 e 26% no CPB15+ tinham mais de 65 anos. De uma forma geral, aproximadamente 50% dos doentes tinham um *performance status* (PS) GOG inicial de 0, 43% tinham PS GOG de 1, e 7% tinham PS GOG de 2. A maioria dos doentes tinha cancro epitelial do ovário (82% no CPP e CPB15, 85% no CPB15+), seguido do cancro peritoneal primário (16% no CPP, 15% no CPB15 e 13% no CPB15+) e do cancro da trompa de Falópio (1% no CPP, 3% no CPB15 e 2% no CPB15+). A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma histológico do tipo seroso (85% no CPP e CPB15, 86% no CPB15+). Aproximadamente 34% dos doentes estavam no estádio FIGO III otimamente citoreduzido e com doença residual visível, 40% no estádio III com citoredução sub-ótima, e 26% eram doentes de estádio IV.

O objetivo primário foi a PFS baseada na avaliação do investigador da progressão da doença, com base nos *scans* radiológicos e nos níveis CA-125, ou na deterioração sintomática por protocolo. Adicionalmente, foi também realizada uma análise pré-especificada dos dados censurados para os acontecimentos de progressão CA-125, bem como uma revisão independente da PFS determinada pelos *scans* radiológicos.

O ensaio atingiu o objetivo primário de aumento da PFS. Comparativamente com os doentes tratados apenas com quimioterapia em primeira linha (carboplatina e paclitaxel), os doentes que receberam bevacizumab numa dose de 15 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia e continuaram a receber bevacizumab em monoterapia (CPB15+), tiveram um aumento da PFS clinicamente importante e estatisticamente significativo.

Em doentes que apenas receberam bevacizumab em associação com quimioterapia e que não continuaram a receber bevacizumab em monoterapia (CPB15), não foi observado benefício clinicamente significativo na PFS.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 16.

Tabela 16 Resultados de eficácia do estudo GOG-0218

Sobrevivência livre de progressão[1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
PFS Mediana (meses)	10,6	11,6	14,7
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%) [2]		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
valor de p [3, 4]		0,0437	< 0,0001
Taxa de resposta objetiva [5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% doentes com resposta objetiva	63,4	66,2	66,0
valor de p		0,2341	0,2041
Sobrevivência global [6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
OS mediana (meses)	40,6	38,8	43,8
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%) [2]		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
valor de p [3]		0,2197	0,0641

[1] Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com data *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.
[2] Relativo ao grupo controlo; *Hazard ratio* (taxa de risco) estratificado
[3] valor de p no teste log-rank unilateral
[4] Sujeito a um limite de valor de p 0,0116
[5] Doentes com doença mensurável à entrada no estudo
[6] Análise final da OS realizada quando tinham falecido aproximadamente 46,9% dos doentes

Foram realizadas análises pré-especificadas da PFS, todas com data de *cut-off* 29 setembro de 2009. Os resultados destas análises pré-especificadas são os seguintes:

- A análise especificada por protocolo da PFS avaliada pelo investigador (sem censura para progressão CA-125 ou terapia não-protocolo [NPT]) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,71 (IC 95%: 0,61-0,83, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 10,4 meses no grupo CPP e 14,1 meses no grupo CPB15+.

- A análise primária da PFS avaliada pelo investigador (censurada para progressão CA-125 e NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,52-0,75, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 12,0 meses no grupo CPP e 18,2 meses no grupo CPB15+.

- A análise da PFS conforme determinada pelo comité de revisão independente (censurada para NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,50-0,77, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é com comparado com CPP, uma PFS mediana de 13,1 no grupo CPP e 19,1 no grupo CPP15+.

Na Tabela 17 estão resumidas as análises da PFS por subgrupos tendo em conta o estádio da doença e o estádio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez das análises da PFS apresentada na Tabela 16.

Tabela 17 Resultados da PFS[1] do ensaio GOG-0218 por estádio da doença e estádio após citoredução

Doentes aleatorizados de estádio III com citoredução ótima [2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
PFS mediana (meses)	12,4	14,3	17,5
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Doentes aleatorizados de estádio III com citoredução sub-ótima[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
PFS mediana (meses)	10,1	10,9	13,9
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Doentes aleatorizados de estádio IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
PFS mediana (meses)	9,5	10,4	12,8
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

[1] Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com data *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.
[2] Com doença residual visível.
[3] 3,7% da população global dos doentes aleatorizados tinha doença de estádio IIIB.
[4] Em relação ao grupo controlo.

BO17707 (ICON7)
BO17707 foi um estudo de fase III, com dois grupos, multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto, para comparação dos efeitos da adição de bevacizumab a carboplatina e paclitaxel em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de falópio ou peritoneal primário após cirurgia de estádio FIGO I ou IIA (Grau 3 ou histologia de células claras apenas; n=142), ou estádio FIGO IIB – IV (todos os Graus e todos os tipos histológicos; n = 1386) (NCI-CTCAE v.3). Neste ensaio foi utilizada a versão de estadiamento FIGO datada de 1988.

Foram excluídos do estudo os doentes que receberam terapêutica prévia com bevacizumab, tratamento sistémico antineoplásico prévio para o cancro do ovário (ex: quimioterapia, terapêutica com anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina cinase ou terapêutica hormonal) ou que foram previamente sujeitos a radioterapia no abdomén ou pélvis.

Um total de 1528 doentes foi aleatorizado em proporções iguais para os seguintes dois grupos:

- Grupo CP: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos de 3 semanas de duração
- Grupo CPB7,5+: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m^2) durante 6 ciclos de 3 semanas mais bevacizumab (7,5 mg/kg a cada 3 semanas) durante até 12 meses (bevacizumab foi iniciado no 2º ciclo de quimioterapia se o tratamento tivesse sido iniciado a menos de 4 semanas da cirurgia ou ao 1º ciclo se o tratamento tivesse sido iniciado a mais de 4 semanas após a cirurgia).

A maioria dos doentes incluídos no ensaio era de raça branca (96%), a mediana da idade era de 57 anos em ambos os grupos de tratamento, 25% dos doentes em cada grupo tinha idade igual ou superior a 65 anos, e aproximadamente 50% dos doentes tinha PS ECOG de 1; 7% dos doentes em cada grupo de tratamento tinha PS ECOG de 2. A maioria dos doentes tinha cancro epitelial do ovário (87,7%) seguido do cancro peritoneal primário (6,9%) e do cancro da trompa de Falópio (3,7%) ou uma mistura das três origens (1,7%). A maioria dos doentes estavam no estádio FIGO III (ambos 68%), seguido do estádio FIGO IV (13% e 14%), estádio FIGO II (10% e 11%) e estádio FIGO I (9% e 7%). A maioria dos doentes em cada grupo de tratamento (74% e 71%) tinha tumores primários pouco diferenciados (Grau 3) à entrada no ensaio. A incidência de cada sub-tipo histológico EOC era

semelhante entre os grupos de tratamento; 69% dos doentes em cada grupo tinha adenocarcinoma histológico do tipo seroso.

O objetivo primário foi a PFS avaliada pelo investigador usando os RECIST.

O ensaio atingiu o objetivo primário de aumento da PFS. Comparativamente com os doentes tratados apenas com quimioterapia em primeira linha (carboplatina e paclitaxel), os doentes que receberam bevacizumab numa dose de 7,5 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia e continuaram a receber bevacizumab durante até 18 ciclos tiveram um aumento estatisticamente significativo da PFS.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 18.

Tabela 18 Resultados de eficácia do estudo BO17707 (ICON7)

Sobrevivência livre de progressão *(PFS)*		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
PFS mediana (meses)[2]	16,9	19,3
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%][2]	0,86 [0,75; 0,98] (valor de p = 0,0185)	
Taxa de resposta objetiva[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taxa de resposta	54,9%	64,7%
	(valor de p = 0,0188)	
Sobrevivência global[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%]	0,99 [0,85; 1,15] (valor de p = 0,8910)	

[1] Em doentes com doença mensurável à entrada no estudo
[2] Análise da PFS avaliada pelo investigador com data *cut-off* de dados a 30 novembro 2010
[3] Análise final da OS realizada quando tinham morrido 46,7% dos doentes com data *cut-off* de dados a 31 março 2013.

A análise primária da PFS avaliada pelo investigador com uma data de *cut-off* a 28 de fevereiro de 2010, mostra uma taxa de risco estratificada de 0,79 (IC 95%: 0,68-0,91, valor de p no teste log-rank bilateral <0,0010) com uma PFS mediana de 16,0 meses no grupo CP e 18,3 meses no grupo CPB7,5+.

Na Tabela 19 está resumida a análise da PFS por subgrupos tendo em conta o estádio da doença e o estádio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez da análise primária da PFS apresentada na Tabela 18.

Tabela 19 Resultados da PFS[1] do ensaio BO17707 (ICON7) por estádio da doença e estádio após citoredução

Doentes aleatorizados de estádio III com citoredução ótima[2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
PFS mediana (meses)	17,7	19,3
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,89 (0,74; 1,07)
Doentes aleatorizados de estádio III com citoredução sub-ótima[3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
PFS mediana (meses)	10,1	16,9
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,67 (0,52; 0,87)
Doentes aleatorizados de estádio IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
PFS mediana (meses)	10,1	13,5
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)[4]		0,74 (0,55; 1,01)

[1] Análise PFS avaliada pelo investigador com data *cut-off* de dados a 30 novembro 2010.
[2] Com ou sem doença residual visível.
[3] 5,8% da população de doentes global aleatorizada tinha doença de estádio IIIB.
[4] Em relação ao grupo controlo.

Cancro do ovário recorrente

A segurança e eficácia de bevacizumab no tratamento de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, foi estudada em três ensaios de fase III (AVF4095g, MO22224 e GOG-0213) com diferentes populações de doentes e regimes de quimioterapia.

- AVF4095g avaliou a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com carboplatina e gemcitabina, seguido de bevacizumab como agente único em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, sensíveis a platina.
- GOG-0213 avaliou a eficácia e a segurança de bevacizumab em associação com carboplatina e paclitaxel, seguido de bevacizumab como agente único em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, sensíveis a platina.
- MO22224 avaliou a segurança e eficácia de bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, resistentes a platina.

AVF4095g
A segurança e eficácia de bevacizumab no tratamento de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário, sensíveis a platina, que não receberam quimioterapia anterior no contexto recorrente, ou tratamento prévio com bevacizumab, foram estudadas num ensaio de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (AVF4095g). O estudo comparou o efeito da adição de bevacizumab à quimioterapia com carboplatina e gemcitabina com continuação de bevacizumab como agente único até à progressão, a carboplatina e gemcitabina isoladamente.

Apenas foram incluídos no estudo doentes com cancro do ovário, peritoneal primário ou carcinoma da trompa de falópio, histologicamente documentados, que tenham recorrido há mais de 6 meses após quimioterapia com base em platina, que não tinham recebido quimioterapia no contexto recorrente e que não tinham recebido tratamento prévio com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

Um total de 484 doentes com doença mensurável foram aleatorizados 1:1 para:

- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m^2 nos Dias 1 e 8) e placebo concomitante a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de placebo (a cada 3 semanas) isoladamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m^2 nos Dias 1 e 8) e bevacizumab concomitante (15 mg/kg Dia 1) a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O objetivo primário foi a PFS, com base na avaliação do investigador, usando os RECIST 1.0 modificados. Objetivos adicionais incluíram a resposta objetiva, duração da resposta, OS e segurança. Foi também realizada uma revisão independente do objetivo primário.

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 20.

Tabela 20 Resultados de eficácia do estudo AVF4095g

Sobrevivência livre de progressão				
	Avaliação do investigador		**Avaliação do IRC**	
	Placebo+ C/G (n = 242)	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**	**Placebo+ C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
Não censurada para TNP				
PFS Mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Censurada para TNP				
PFS Mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva				
	Avaliação do investigador		**Avaliação do IRC**	
	Placebo+ C/G (n = 242)	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**	**Placebo+ C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
% doentes com resposta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevivência global				
	Placebo+ C/G (n = 242)		**Bevacizumab + C/G (n = 242)**	
OS mediana (meses)	32,9		33,6	
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			
Valor de p	0,6479			

A análise de subgrupo da PFS dependendo da recorrência desde a última terapêutica com platino é resumida na Tabela 21.

Tabela 21 Sobrevivência livre de progressão por tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência

	Avaliação do investigador	
Tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 meses (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,41 (0,29 - 0,58)	
> 12 meses (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213
O GOG-0213, um ensaio de fase III aberto, aleatorizado, controlado, estudou a segurança e a eficácia de bevacizumab no tratamento de doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrente, sensível a platina, que não receberam quimioterapia anterior no contexto da recorrência. Não houve critério de exclusão para terapêutica prévia com antiangiogénicos. O estudo avaliou o efeito de associar bevacizumab a carboplatina + paclitaxel e continuar bevacizumab como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, comparativamente a apenas carboplatina + paclitaxel.

Um total de 673 doentes foram aleatorizadas em proporções iguais nos dois grupos de tratamento seguintes:
- Grupo CP: Carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m^2 por via intravenosa) a cada 3 semanas durante 6 e até 8 ciclos.
- Grupo CPB: Carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m^2 por via intravenosa) e bevacizumab concomitante (15 mg/kg) a cada 3 semanas durante 6 e até 8 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg a cada 3 semanas) isoladamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A maioria das doentes, tanto no grupo CP (80,4%) como no grupo CPB (78,9%), eram caucasianas. A idade mediana foi de 60,0 anos no grupo CP e 59,0 anos no grupo CPB. A maioria das doentes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) estavam na categoria de idade < 65 anos. Na linha de base, a maioria das doentes tinha uma PS GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) ou de 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%), nos dois grupos de tratamento. Na linha de base, foi notificada uma PS GOG de 2 em 0,9% das doentes no grupo CP e em 1,2% das doentes no grupo CPB.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. O principal objetivo secundário de eficácia foi a PFS. Os resultados são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 Resultados de eficácia[1,2] do estudo GOG-0213

Objetivo primário		
Sobrevivência global	CP (n=336)	CPB (n=337)
OS mediana (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%) (caderno de registo)[b]	0,838 [IC: 0,693; 1,014]	
Valor de p	0,0683	
Objetivo secundário		
Sobrevivência livre de progressão	CP (n=336)	CPB (n=337)
PFS mediana (meses)	10,2	13,8
Hazard ratio (IC 95%)	0,613 [IC: 0,521; 0,721]	
Valor de p	<0,0001	

[1] Análise final

[2] As avaliações dos tumores e das respostas foram determinadas pelos investigadores utilizando os critérios GOG RECIST (orientações RECIST revistas (versão 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).
[a] O *Hazard ratio* foi estimado a partir de modelos de risco proporcional Cox estratificados pela duração do intervalo livre de platina antes da inclusão neste estudo por eCRF (caderno de registo de dados eletrónico), e *status* de cirurgia de citoredução secundária Sim/Não (Sim= aleatorizadas para serem submetidas a citoredução ou aleatorizadas para não serem submetidas a citorredução; Não= não é uma candidata ou não autorizou a citorredução).
[b] Estratificados pela duração do intervalo livre de tratamento antes da inclusão neste estudo por caderno de registo, e *status* de cirurgia de citorredução secundária Sim/Não.

O ensaio atingiu o seu objetivo primário de melhoria da OS. O tratamento com bevacizumab a 15 mg/kg a cada 3 semanas em associação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) durante 6 e até 8 ciclos, seguido de bevacizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável resultou, quando os dados tiveram origem no eCRF, numa melhoria clinicamente importante e estatisticamente significativa da OS comparativamente ao tratamento com apenas carboplatina e paclitaxel.

MO22224
O estudo MO22224 avaliou a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com quimioterapia no cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, resistentes a platina. Este estudo foi desenhado como aberto, aleatorizado, de Fase III de dois grupos para avaliação de bevacizumab mais quimioterapia (QT+BV) *versus* quimioterapia isolada (QT). Para este estudo, foi recrutado um total de 361 doentes e foi-lhes administrada quimioterapia isolada (paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada (PLD)) ou em associação com bevacizumab:

- Grupo de QT (quimioterapia isolada):
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 como perfusão intravenosa de 1 hora nos Dias 1, 8, l5 e 22 a cada 4 semanas.
  - Topotecano 4 mg/m^2 como perfusão intravenosa de 30 minutos nos Dias 1, 8 e l5 a cada 4 semanas. Como alternativa, uma dose de 1,25 mg/m^2 poderia ser administrada durante 30 minutos nos Dias 1-5 a cada 3 semanas.
  - PLD 40 mg/m^2 como perfusão intravenosa a 1 mg/min apenas no Dia 1 a cada 4 semanas. Após o Ciclo 1, o medicamento poderia ser administrado como perfusão de 1 hora.
- Grupo de QT+BV (quimioterapia mais bevacizumab):
  - A quimioterapia selecionada foi associada com bevacizumab por via intravenosa a 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou bevacizumab a 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em associação com o topotecano a 1,25 mg/m^2 nos Dias 1-5, a cada 3 semanas).

Os doentes elegíveis tinham cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário que progrediram em <6 meses com a terapêutica prévia de platina que consistia, no mínimo, em 4 ciclos de terapêutica com platina. Os doentes devem ter uma esperança de vida de ≥ 12 semanas e sem radioterapia prévia à pélvis ou abdómen. A maioria dos doentes encontrava-se no estádio FIGO IIIC ou no estádio IV. A maioria dos doentes em ambos os grupos apresentavam uma *performance status* ECOG (PS) de 0 (QT: 56,4% *vs.* QT + BV: 61,2%). A percentagem de doentes com um ECOG PS de 1 ou ≥ 2 foi de 38,7% e de 5,0% no grupo de QT, e de 29,8% e de 9,0% no grupo de QT+BV. A informação sobre a raça existe para 29,3% dos doentes e quase todos os doentes eram brancos. A idade mediana dos doentes foi de 61,0 anos (intervalo: 25-84). Um total de 16 doentes (4,4%) tinham > 75 anos de idade. As taxas globais de descontinuação devido a acontecimentos adversos foi de 8,8% no grupo de QT e de 43,6% no grupo de QT+BV (a maioria devido a acontecimentos adversos de Grau 2-3) e o tempo mediano de descontinuação no grupo de QT+BV foi de 5,2 meses comparativamente a 2,4 meses no grupo de QT. As taxas de descontinuação devido a acontecimentos adversos no subgrupo de doentes > 65 anos de idade foi de 8,8% no grupo de QT e de 50,0% no grupo de QT + BV. A taxa de risco (HR) da PFS foi de 0,47 (IC 95%: 0,35; 0,62) e de 0,45 (IC 95%: 0,31; 0,67) para os subgrupos < 65 e ≥ 65, respetivamente.
O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão, e os objetivos secundários incluíam a taxa de resposta objetiva e a OS. Os resultados estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23 Resultados de eficácia do estudo MO22224

Objetivo primário		
Sobrevivência livre de progressão*		
	QT (n = 182)	QT+BV (n = 179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,379 [0,296; 0,485]	
Valor de p	<0,0001	
Objetivos secundários		
Taxa de resposta objetiva**		
	QT (n = 144)	QT+BV (n = 142)
% de doentes com resposta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
valor de p	0,0007	
Sobrevivência global (análise final)***		
	QT (n = 182)	QT+BV (n = 179)
OS mediana (meses)	13,3	16,6
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,870 [0,678; 1,116]	
Valor de p	0,2711	

Todas as análises apresentadas nesta tabela são análises estratificadas.
* A análise primária foi realizada com cut-off de dados a 14 novembro 2011.
** Doentes aleatorizados com Doença Mensurável à entrada no estudo.
***A análise final da OS foi realizada quando tinham sido observadas 266 mortes, que representavam 73,7% dos doentes recrutados.

O ensaio atingiu o objetivo primário de melhoria da PFS. Em comparação com os doentes tratados apenas com quimioterapia (paclitaxel, topotecano ou PLD), no contexto de doença recorrente resistente a platina, as doentes que receberam bevacizumab numa dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou de 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em associação com o topotecano a 1,25 mg/m^2, nos Dias 1 – 5, a cada 3 semanas) em associação com quimioterapia e que continuaram a receber bevacizumab até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, tiveram uma melhoria estatisticamente significativa da PFS. As análises exploratórias da PFS e da OS por coorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecano e PLD) estão resumidos na tabela 24.

Tabela 24 Análises exploratórias da PFS e da OS por coorte de quimioterapia

	QT	**QT+BV**
Paclitaxel	n = 115	
PFS mediana (meses)	3,9	9,2
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,47 [0,31; 0,72]	
OS mediana (meses)	13,2	22,4
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecano	n = 120	
PFS mediana (meses)	2,1	6,2
Hazard ratio (95% IC)	0,28 [0,18; 0,44]	
OS mediana (meses)	13,3	13,8
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
PFS mediana (meses)	3,5	5,1
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,53 [0,36; 0,77]	
OS mediana (meses)	14,1	13,7
Hazard ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cancro do colo do útero

GOG-0240

No estudo GOG-0240, um ensaio clínico de fase III aleatorizado, de quatro grupos, aberto e multicêntrico, foram avaliadas a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano) no tratamento de doentes com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada.

Foram aleatorizadas um total de 452 doentes para receber:

- Paclitaxel 135 mg/m^2 por via intravenosa durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 2, a cada 3 semanas (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 2 (q3w); ou Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 1 (q3w)

- Paclitaxel 135 mg/m^2 por via intravenosa durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 2 mais bevacizumab 15 mg/kg por via intravenosa no Dia 2 (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 2 mais bevacizumab 15 mg/kg por via intravenosa no Dia 2 (q3w); ou
  Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 1 mais bevacizumab 15 mg/kg por via intravenosa no Dia 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e topotecano 0,75 mg/m^2 por via intravenosa durante 30 minutos no dias 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 por via intravenosa durante 3 horas no Dia 1 e topotecano 0,75 mg/m^2 por via intravenosa durante 30 minutos no Dias 1-3 mais bevacizumab 15 mg/kg por via intravenosa no Dia 1 (q3w)

As doentes elegíveis tinham carcinoma pavimento celular persistente, recorrente ou metastizado, carcinoma adenoescamoso, ou adenocarcinoma do colo do útero não passível de tratamento com cirurgia e/ou radioterapia e que não tivessem recebido terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.
A idade mediana era 46,0 anos (intervalo: 20-83) no grupo da quimioterapia e 48,0 anos (intervalo 22-85) no grupo quimioterapia+bevacizumab; com 9,3% das doentes do grupo da quimioterapia e 7,5% das doentes no grupo quimioterapia+bevacizumab com idade superior a 65 anos.

Das 452 doentes aleatorizadas na linha de base, a maioria das doentes eram de raça branca (80,0% no grupo da quimioterapia e 75,3% no grupo quimioterapia+bevacizumab), tinham carcinoma pavimentocelular (67,1 % no grupo da quimioterapia e 69,6% no grupo quimioterapia+bevacizumab), tinham doença persistente/recorrente (83,6% no grupo da quimioterapia e 82,8% no grupo quimioterapia+bevacizumab), tinham 1-2 locais metastáticos (72,0% no grupo da quimioterapia e 76,2 % no grupo quimioterapia+bevacizumab), tinham envolvimento dos nódulos linfáticos (50,2% no grupo da quimioterapia e 56,4 % no grupo quimioterapia+bevacizumab) e tinham um intervalo livre de platina ≥ 6 meses (72,5% no grupo da quimioterapia e 64,4% no grupo quimioterapia+bevacizumab).

O objetivo primário de eficácia foi a OS. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a PFS e a taxa de resposta objetiva. Os resultados da análise primária e da análise de *follow-up* são apresentados por tratamento com bevacizumab e por tratamento do ensaio na Tabela 25 e Tabela 26, respetivamente.

Tabela 25 Resultados de eficácia no estudo GOG-0240 por tratamento com bevacizumab

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + Bevacizumab (n = 227)
Objetivo primário		
Sobrevivência global – análise primária[6]		
Mediana (meses)[1]	12,9	16,8
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%]	0,74 [0,58; 0,94] (valor de p[5] = 0,0132)	
Sobrevivência global – análise de *follow-up*[7]		
Mediana (meses)[1]	13,3	16,8
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%]	0,76 [0,62; 0,94] (valor de p[5,8] = 0,0126)	
Objetivos secundários		
Sobrevivência livre de progressão - análise primária[6]		
Mediana PFS (meses)[1]	6,0	8,3
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%]	0,66 [0,54; 0,81] (valor de p[5] <0,0001)	
Melhor resposta global - análise primária[6]		
Respondedores (taxa de resposta[2])	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IC 95% para taxas de resposta[3]	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Diferença nas taxas de resposta	11,60%	
IC 95% para Diferença nas taxas de resposta[4]	[2,4%; 20,8%]	
Valor de p (teste qui-quadrado)	0,0117	

[1] Estimativas Kaplan-Meier
[2] Doentes e percentagem de doentes com melhor resposta global das respostas completa ou parcial confirmadas; percentagem calculada em doentes com doença mensurável na linha de base
[3] IC 95% para uma amostra binomial utilizando o método de Pearson-Clopper
[4] IC de aproximadamente 95% para a diferença entre as duas taxas utilizando o método de Hauck-Anderson
[5] teste log-rank (estratificado)
[6] A análise primária foi efetuada com uma data de *cut-off* de 12 de dezembro de 2012 e é considerada a análise final
[7] A análise de *follow-up* foi efetuada com uma data de *cut-off* de 07 de março de 2014
[8] Valor de p exibido apenas para fins descritivos

Tabela 26 Resultados de sobrevivência global no estudo GOG-0240 por Tratamento do Ensaio

Tratamento comparação	**Outro fator**	**Sobrevivência global – análise primária[1] Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 95%)**	**Sobrevivência global – análise de *follow-up*[2] Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 95%)**
Bevacizumab vs. Sem Bevacizumab	Cisplatina+ 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)
	Topotecano+ 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)
Topotecano + Paclitaxel vs. Cisplatina + 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)
	Sem 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] A análise primária foi efetuada com uma data de *cut-off* de 12 de dezembro de 2012 e é considerada a análise final
[2] A análise de *follow-up* foi efetuada com uma data de *cut-off* de 07 de março de 2014; todos os valores de p são exibidos apenas para fins descritivos

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos em todos os sub-grupos da população pediátrica, em carcinoma da mama, adenocarcinoma do cólon e do reto, carcinoma do pulmão (carcinoma de pequenas células e carcinoma de não pequenas células), carcinoma do rim e do bacinete renal (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular do rim e tumor rabdóide do rim), carcinoma do ovário (excluindo rabdomiossarcoma e tumor das células germinativas), carcinoma da trompa de Falópio (excluindo rabdomiossarcoma e tumor das células germinativas), carcinoma peritoneal (excluindo blastomas e sarcomas) e carcinoma do colo e do corpo do útero.

Gliomas de alto grau
Não foi observada atividade antitumoral em dois estudos anteriores num total de 30 crianças com idade > 3 anos com glioma de alto grau recorrente ou progressivo quando tratados com bevacizumab e irinotecano (CPT-11). A informação existente é insuficiente para determinar a segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com glioma de alto grau recém-diagnosticado.

- Num estudo de grupo único (PBTC-022), 18 crianças com glioma de alto grau não pôntico recorrente ou progressivo (incluindo 8 com glioblastoma [grau IV OMS], 9 com astrocitoma anaplásico [grau III] e 1 com oligodendroglioma anaplásico [grau III]) foram tratados com bevacizumab (10 mg/kg) com duas semanas de intervalo e depois com bevacizumab em associação com CPT-11 (125-350 mg/m²) uma vez a cada duas semanas até à progressão. Não houve respostas radiológicas (critério MacDonald) objetivas (parciais ou completas). A toxicidade e reações adversas incluíram hipertensão arterial e fadiga, bem como isquémia do SNS com défice neurológico agudo.

- Numa série retrospetiva de uma única instituição 12 crianças consecutivas (2005 a 2008) com glioma de alto grau recorrente ou progressivo (3 com grau IV OMS, 9 com grau III) foram tratados com bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecano (125 mg/m²) a cada 2 semanas. Houve 2 respostas parciais e não houve respostas completas (critério MacDonald).

Num estudo de fase II aleatorizado (BO25041), um total de 121 doentes com idades ≥ 3 anos até <18 anos com gliomas de alto grau (GAG) supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares, recentemente diagnosticados, foram tratados com radioterapia (RT) pós-operatória e temozolomida (T) adjuvante, com e sem bevacizumab: 10 mg/kg IV de duas em duas semanas.

O estudo não atingiu o seu *endpoint* primário em demonstrar uma melhoria significativa da EFS (avaliado pela Comissão Central de Radiologia de Revisão (CCRR)) quando bevacizumab foi associado ao grupo RT/T em comparação com RT/T (HR=1,44; 95% IC: 0.90, 2.30). Estes resultados foram consistentes com os resultados de várias análises de sensibilidade e em subgrupos clinicamente relevantes. Os resultados para todos os *endpoints* secundários (EFS avaliada pelo investigador, ORR e OS) foram coerentes ao demonstrar que não houve melhoria associada à associação de bevacizumab ao grupo RT/T em comparação com o grupo de RT/T.

A associação de bevacizumab à RT/T não demonstrou benefício clínico no estudo BO25041, em 60 doentes pediátricos avaliáveis com gliomas de alto grau (GAG), supratentoriais, infratentoriais, cerebelosos ou pedunculares, recentemente diagnosticados (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Sarcoma dos tecidos moles
Num estudo de fase II aleatorizado (BO20924), um total de 154 doentes com idades ≥ 6 meses até <18 anos, com rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados, recentemente diagnosticado, foram tratados com o tratamento padrão (terapêutica de indução IVADO/IVA± terapêutica local, seguida de manutenção com vinorelbina e ciclofosfamida) com ou sem bevacizumab (2,5 mg/kg/semana) durante um período total de tratamento de aproximadamente 18 meses. À data da análise primária final, o *endpoint* primário de EFS (sobrevivência livre de eventos) por revisão central independente não mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento, com HR de 0,93% (95% IC: 0.61, 1.41; valor de p = 0,72). A diferença na taxa de resposta global por revisão central independente entre os dois grupos de tratamento nos poucos doentes que tinham tumores avaliáveis na linha de base e que tinham uma resposta confirmada antes de receberem qualquer terapêutica local foi de 18% (IC: 0.6%, 35.3%): 27/75 doentes (36.0%, 95% IC: 25.2%, 47.9%) no grupo de quimioterapia e 34/63 doentes (54.0%, 95% IC: 40.9%, 66.6%) no grupo de quimioterapia + bevacizumab. As análises finais de OS não mostraram benefício clínico significativo na adição de bevacizumab a quimioterapia nesta população de doentes.

A associação de bevacizumab ao tratamento padrão não demonstrou benefício clínico no ensaio BO20924, em 71 doentes pediátricos avaliáveis (com idades entre os 6 meses e inferior a 18 anos)

com rabdomiossarcoma e sarcoma dos tecidos moles não-rabdomiossarcoma metastizados (ver secção 4.2 para informações na utilização pediátrica).

A incidência de acontecimentos adversos, incluindo acontecimentos adversos de grau ≥ 3 e acontecimentos adversos graves, foi semelhante entre os dois grupos de tratamento. Não ocorreram acontecimentos adversos que levassem à morte em nenhum dos grupos de tratamento; todas as mortes foram associadas à progressão da doença. A adição de bevacizumab ao tratamento padrão multimodal pareceu ser tolerada nesta população pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos do bevacizumab foram obtidos em dez ensaios clínicos realizados em doentes com tumores sólidos. Em todos os ensaios clínicos, o bevacizumab foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão foi determinada pela tolerabilidade tendo a perfusão inicial durado 90 minutos. A farmacocinética do bevacizumab revelou ser linear para doses entre 1 e 10 mg/kg.

Distribuição
O valor usual de volume central (Vc) foi de 2,73 L e 3,28 L para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente, o qual se situa dentro do intervalo descrito para IgG e outros anticorpos monoclonais. O valor usual de volume periférico (Vp) foi de 1,69 L e 2,35 L para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente, quando bevacizumab é coadministrado com agentes anti-neoplásicos. Após correção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram um maior Vc (+ 20%) que os doentes do sexo feminino.

Biotransformação
A avaliação do metabolismo do bevacizumab em coelhos, após administração de uma dose única intravenosa de ^{125}I-bevacizumab, indicou que o perfil metabólico era similar ao esperado para uma molécula de IgG nativa que não se ligue ao VEGF. O metabolismo e a eliminação do bevacizumab é semelhante ao da IgG endógena, isto é, primariamente catabolismo via proteolítica em todo o organismo, incluindo células endoteliais, e não assenta primariamente na eliminação através dos rins ou do fígado. A ligação da IgG ao recetor FcRN resulta na proteção do metabolismo celular e na semi-vida terminal longa.

Eliminação
O valor de depuração é, em média, igual a 0,188 e 0,220 L/dia para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente. Após correção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram uma maior depuração (+ 17%) que os doentes do sexo feminino. De acordo com o modelo bi-compartimental, a semi-vida de eliminação é de 18 dias para um doente típico do sexo feminino e de 20 dias para um doente típico do sexo masculino.

A baixa albumina e a elevada carga tumoral são geralmente indicativas da gravidade da doença. A depuração do bevacizumab foi aproximadamente 30% maior em doentes com baixos níveis de albumina sérica e 7% maior em indivíduos com maior carga tumoral, quando comparado com um doente típico com valores medianos de albumina e carga tumoral.

Farmacocinética em populações especiais
Os parâmetros farmacocinéticos populacionais foram analisados em adultos e doentes pediátricos de forma a avaliar os efeitos das características demográficas. Nos adultos, os resultados mostraram não haver diferenças significativas na farmacocinética do bevacizumab relativamente à idade.

Compromisso renal
Não se realizaram ensaios para determinar a farmacocinética do bevacizumab em doentes com compromisso renal, uma vez que os rins não são um órgão principal para metabolização ou eliminação do bevacizumab.

Compromisso hepático
Não se realizaram ensaios para determinar a farmacocinética do bevacizumab em doentes com

compromisso hepático, uma vez que o fígado não é um órgão principal para metabolização ou eliminação do bevacizumab.

População pediátrica
A farmacocinética do bevacizumab foi avaliada em 152 crianças, adolescentes e adultos jovens (dos 7 meses aos 21 anos; de 5,9 a 125kg) através de 4 estudos clínicos utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os resultados farmacocinéticos mostram que a depuração e o volume de distribuição de bevacizumab foram comparáveis entre os doentes pediátricos e os doentes adultos jovens quando normalizados pelo peso corporal, com exposição tendencialmente menor à medida que o peso corporal diminuiu. A idade não foi associada à farmacocinética de bevacizumab quando o peso corporal foi tido em consideração.

A farmacocinética de bevacizumab foi bem caracterizada pelo modelo farmacocinético para a população pediátrica em 70 doentes no estudo BO20924 (dos 1,4 aos 17,6 anos; de 11,6 a 77,5 kg), e em 59 doentes no estudo BO25041 (dos 1 aos 17 anos; de 11,2 a 82,3 kg). No estudo BO20924, a exposição a bevacizumab foi geralmente inferior em comparação com um doente adulto típico na mesma dose. No estudo BO25041, a exposição a bevacizumab foi semelhante em comparação com um doente adulto típico na mesma dose. Nos dois estudos, a exposição a bevacizumab foi tendencialmente menor à medida que o peso corporal diminuiu.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com duração até 26 semanas, realizados no macaco-cinomolgo , observou-se displasia fiseal em animais jovens, com cartilagens epifisárias não encerradas, para concentrações séricas médias de bevacizumab inferiores ao valor médio das concentrações séricas terapêuticas no ser humano. No coelho, o bevacizumab revelou inibir a cicatrização de feridas com doses inferiores à dose clínica proposta. Os efeitos na cicatrização das feridas revelaram ser completamente reversíveis.

Não se realizaram estudos de avaliação do potencial mutagénico e carcinogénico do bevacizumab.

Não se realizaram estudos específicos em animais para avaliação do efeito na fertilidade. No entanto, podem ser esperados efeitos adversos na fertilidade feminina uma vez que os estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em animais, mostraram a inibição da maturação dos folículos do ovário e uma diminuição/ausência de corpos lúteos, com a correspondente diminuição do peso dos ovários e útero, bem como da diminuição no número de ciclos menstruais.

O bevacizumab mostrou ser embriotóxico e teratogénico quando administrado em coelhos. Os efeitos observados incluíram diminuição do peso corporal materno e fetal, aumento do número de reabsorções fetais e aumento da incidência de malformações fetais específicas, macroscópicas e a nível do esqueleto. Observaram-se efeitos adversos nos fetos com qualquer uma das doses testadas. A dose mais baixa testada resultou num valor médio das concentrações séricas aproximadamente 3 vezes maior do que o observado em indivíduos tratados com 5 mg/kg de 2 em 2 semanas. Nas secções 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento e 4.8 Efeitos indesejáveis, é dada informação sobre malformações fetais observadas durante a pós-comercialização.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Fosfato de sódio
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Observou-se um perfil de degradação do bevacizumab, dependente da concentração, quando este foi diluído com soluções de glucose (5%).

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis (fechado)

4 anos (100 mg / 4 ml).
4 anos (400 mg / 16 ml).

Medicamento diluído

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante um período de até 60 dias entre 2 °C e 8 °C após a diluição e durante um período de até 7 dias a uma temperatura não superior a 30 °C em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a duração e as condições de conservação após a preparação são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a diluição ocorrer em condições de assepsia, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

4 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha clorobutílica), contendo 100 mg de bevacizumab.
Embalagens de 1 e 10 frascos para injetáveis.

16 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha clorobutílica), contendo 400 mg de bevacizumab.
Embalagens de 1, 2 e 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vegzelma deve ser preparado por um profissional de saúde, por meio de técnica asséptica, para assegurar a esterilidade da solução preparada. Deve ser utilizada uma seringa e agulha estéreis na preparação de Vegzelma.

A quantidade necessária de bevacizumab deve ser retirada e diluída até ao volume de administração necessário com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A concentração final da solução de bevacizumab deve ser mantida dentro do intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml. Na maioria dos casos, a quantidade necessária de Vegzelma pode ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% para injeção num volume total de 100 ml.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou coloração.

Não foram observadas incompatibilidades entre Vegzelma e sacos ou dispositivos de perfusão de ou poliolefine.

Vegzelma é para utilização única, dado que o medicamento não contém conservantes. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

CELLTRION INC.
20 Academy --ro 51 beon--gil
Yeonsu--gu
22014 Incheon
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.
Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ser tido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de bevacizumab em 4 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trealose dihidratada, fosfato de sódio, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 4 ml
10 frascos para injetáveis de 4 ml

100 mg/4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC)
Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1667/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/22/1667/003 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vegzelma 25 mg/ml, Concentrado estéril
bevacizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração IV após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/4 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de bevacizumab em 16 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trealose dihidratada, fosfato de sódio, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 16 ml
2 frascos para injetáveis de 16 ml
10 frascos para injetáveis de 16 ml

400 mg/16 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC)

Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1667/002 1 frasco para injetáveis
EU/1/22/1667/004 10 frascos para injetáveis
EU/1/22/1667/005 2 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vegzelma 25 mg/ml Concentrado estéril
bevacizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração IV após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/16 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vegzelma 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bevacizumab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vegzelma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Vegzelma
3. Como utilizar Vegzelma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vegzelma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vegzelma e para que é utilizado

Vegzelma contém a substância ativa bevacizumab, que é um anticorpo monoclonal humanizado (um tipo de proteína que é normalmente produzido pelo sistema imunitário para ajudar a defender o organismo de infeção e cancro). O bevacizumab liga-se seletivamente a uma proteína designada por fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), que se encontra no revestimento dos vasos sanguíneos e linfáticos do organismo. A proteína VEGF causa o crescimento dos vasos sanguíneos nos tumores; estes vasos sanguíneos abastecem o tumor de nutrientes e oxigénio. Quando o bevacizumab se liga ao VEGF, impede o crescimento do tumor através do bloqueio do crescimento dos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes e oxigénio ao tumor.

Vegzelma é um medicamento utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro avançado do intestino grosso, isto é, do cólon ou reto. Vegzelma será administrado juntamente com quimioterapia que contém medicamentos com fluoropirimidinas.

Vegzelma também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado. Quando utilizado em doentes com cancro da mama, será administrado com um medicamento para quimioterapia denominado paclitaxel ou capecitabina.

Vegzelma também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas avançado. Vegzelma será administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo platina.

Vegzelma também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas avançado quando as células cancerígenas têm mutações específicas de uma proteína chamada recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Vegzelma será administrado em associação com erlotinib.

Vegzelma também é utilizado para o tratamento de doentes adultos com cancro renal avançado. Quando utilizado em doentes com cancro renal, será administrado com outro tipo de medicamento denominado interferão.

Vegzelma é também usado no tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados. Quando usado em doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário, será administrado em associação com carboplatina e paclitaxel.

Quando usado nos doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados, em que a doença reapareceu pelo menos 6 meses após a última vez que foram tratados com um regime de quimioterapia contendo um agente de platina, o Vegzelma será administrado em associação com carboplatina e gemcitabina ou com carboplatina e paclitaxel.

Quando usado nos doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados, em que a doença reapareceu até 6 meses após a última vez que foram tratados com um regime de quimioterapia contendo um agente de platina, o Vegzelma será administrado em associação com paclitaxel, ou topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada.

Vegzelma também é utilizado no tratamento de doentes adultos com cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada. Vegzelma será administrado em associação com paclitaxel e cisplatina, ou, alternativamente, paclitaxel e topotecano em doentes que não podem receber tratamento com platina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Vegzelma

Não utilize Vegzelma se
- tem alergia (hipersensibilidade) ao bevacizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem alergia (hipersensibilidade) a derivados de células de ovário de hamster Chinês (CHO) ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.
- está grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Vegzelma

- É possível que Vegzelma aumente o risco de desenvolvimento de orifícios na parede do intestino. Se tiver doenças que causem inflamação no interior do abdómen (ex. diverticulite, úlceras no estômago, colite associada à quimioterapia), fale com o seu médico sobre o assunto.

- Vegzelma pode aumentar o risco de desenvolvimento de uma ligação anormal ou passagem entre dois órgãos ou vasos. O risco de desenvolvimento de ligações entre a vagina e quaisquer partes do intestino pode aumentar caso tenha cancro do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada.

- Vegzelma pode aumentar o risco de hemorragia ou aumentar o risco de problemas com a cicatrização após cirurgia. Se vai ser submetido a uma operação cirúrgica, se tiver sido submetido a uma grande intervenção cirúrgica nos 28 dias anteriores ou se tiver uma ferida cirúrgica não cicatrizada, não deve ser tratado com este medicamento.

- Vegzelma pode aumentar o risco de desenvolvimento de infeções graves da pele ou em camadas profundas debaixo da pele, especialmente se teve perfurações na parede do intestino ou problemas com a cicatrização de feridas.

- Vegzelma pode aumentar a incidência de tensão arterial elevada. Se tem tensão arterial elevada que não é controlada com anti-hipertensores, por favor contacte o seu médico, dado que é importante certificar que a sua tensão arterial está controlada antes de iniciar o tratamento com Vegzelma.

- Se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

- Vegzelma aumenta o risco de ter proteínas na sua urina, em especial se já tem tensão arterial elevada.

- O risco de desenvolver coágulos sanguíneos nas suas artérias (um tipo de vaso sanguíneo) pode aumentar se tem mais de 65 anos de idade, se tem diabetes, ou se teve uma situação prévia de coágulos sanguíneos nas suas artérias. Por favor fale com o seu médico dado que os coágulos sanguíneos podem resultar em enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) e acidente vascular cerebral.

- Vegzelma pode também aumentar o risco de desenvolver coágulos sanguíneos nas suas veias (um tipo de vaso sanguíneo).

- Vegzelma pode causar hemorragia, especialmente hemorragia relacionada com o tumor. Por favor consulte o seu médico se tiver, ou alguém da sua família tiver tendência para ter problemas de hemorragias ou se, por qualquer razão, estiver a tomar medicamentos que tornam o sangue menos espesso.

- É possível que Vegzelma cause hemorragia dentro ou à volta do seu cérebro. Por favor discuta o assunto com o seu médico se tiver cancro metastizado que afete o seu cérebro.

- É possível que Vegzelma aumente o risco de hemorragia nos seus pulmões, incluindo tosse ou expetoração com sangue. Por favor discuta o assunto com o seu médico se tiver notado esta situação anteriormente.

- Vegzelma pode aumentar o risco de desenvolvimento de problemas de coração. É importante que o seu médico saiba se foi alguma vez submetido a tratamento com antraciclinas (por exemplo doxorrubicina, um tipo específico de quimioterapia utilizada para o tratamento de alguns cancros) ou foi submetido a radioterapia no tórax ou se tem alguma doença de coração.

- Vegzelma pode causar infeções e uma diminuição do número de neutrófilos (um tipo de célula sanguínea importante na sua proteção contra bactérias).

- É possível que Vegzelma possa causar reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático) e/ou à perfusão (reações relacionadas com a injeção do medicamento). Por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver tido problemas após injeções, tais como tonturas/sensação de desmaio, falta de ar, inchaço (edema) ou erupção da pele.

- Foi associado ao tratamento com Vegzelma um efeito indesejável neurológico raro denominado síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Se tiver dor de cabeça, alterações na visão, confusão ou convulsão, com ou sem aumento da tensão arterial, por favor contacte o seu médico.

Não deixe de informar o médico, mesmo que algum dos problemas descritos acima tenha ocorrido no passado.

Antes de ser tratado com Vegzelma ou enquanto estiver a ser tratado com Vegzelma:

- se tiver ou tiver tido dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou feridas no interior da boca, adormecimento ou sensação de peso no maxilar ou desprendimento de um dente, informe o seu médico e o dentista imediatamente.
- se precisar de ser submetido a um tratamento dentário invasivo ou cirurgia dentária, informe o seu dentista de que está a ser tratado com Vegzelma (bevacizumab), particularmente quando está também a receber ou se já recebeu uma injeção de bifosfonato no seu sangue.

Poderá ser aconselhado a fazer uma consulta de revisão do estado dentário antes de iniciar o tratamento com Vegzelma.

Crianças e adolescentes

O uso de Vegzelma em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendado porque a segurança e o benefício não foram estabelecidos nestas populações de doentes.

Foi notificada, em doentes com idade inferior a 18 anos quando tratados com bevacizumab, a morte do tecido do osso (osteonecrose) em ossos que não a mandíbula.

Outros medicamentos e Vegzelma

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A combinação de Vegzelma com outro medicamento chamado malato de sunitinib (prescrito para o cancro renal e gastrointestinal) pode causar graves efeitos indesejáveis. Fale com o seu médico para se certificar que não há combinação destes medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a usar terapêuticas com base em platina ou taxanos para o cancro do pulmão ou o cancro da mama metastizado. Estas terapêuticas em combinação com Vegzelma podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis graves.

Informe o seu médico se fez recentemente ou está a fazer radioterapia.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não pode usar este medicamento se estiver grávida. Vegzelma pode afetar o bebé que se está a desenvolver no útero uma vez que pode parar a formação de novos vasos sanguíneos. O seu médico deve aconselhá-la a utilizar contraceção durante o tratamento com Vegzelma e durante pelo menos 6 meses após a última dose de Vegzelma.

Informe de imediato o seu médico se estiver grávida, se engravidar durante o tratamento com este medicamento ou se pretende engravidar num futuro próximo.

Não pode amamentar o seu filho durante o tratamento com Vegzelma e durante pelo menos 6 meses após a última dose de Vegzelma, uma vez que este pode interferir com o crescimento e desenvolvimento do seu bebé.

O Vegzelma pode prejudicar a fertilidade feminina. Para mais informação, por favor consulte o seu médico.

Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vegzelma não mostrou reduzir os efeitos na sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. No entanto, foram notificados sonolência e desmaios com o uso de Vegzelma. Se teve sintomas que afetam a sua visão ou a concentração ou a sua capacidade de reagir, não conduza ou utilize máquinas até que os sintomas desapareçam.

Informação importante sobre alguns dos componentes de Vegzelma
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 20 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Vegzelma

Dose e frequência de administração

A dose necessária de Vegzelma depende do seu peso corporal e do tipo de cancro que está a ser tratado. A dose recomendada é de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg por quilograma do seu peso corporal. O seu médico vai prescrever a dose de Vegzelma adequada ao seu caso. A administração de Vegzelma vai ser feita 1 vez, de 2 em 2 ou de 3 em 3 semanas. O número de perfusões vai depender da forma como responder ao tratamento; deve prosseguir o tratamento até o Vegzelma deixar de conseguir impedir o crescimento do tumor. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

Modo e via de administração

Vegzelma é um concentrado para solução para perfusão. Antes da utilização, uma parte ou a totalidade, consoante a dose que lhe foi prescrita, do conteúdo do frasco para injetáveis de Vegzelma será diluída com uma solução de cloreto de sódio. Um médico ou enfermeiro irá administrar-lhe a solução diluída de Vegzelma por meio de perfusão intravenosa (um gotejamento para a sua veia). A primeira perfusão ser-lhe-á administrada durante 90 minutos. Se esta for bem tolerada, a segunda perfusão pode ser administrada durante 60 minutos. As perfusões seguintes podem ser administradas durante 30 minutos.

A administração de Vegzelma deve ser temporariamente interrompida

- se desenvolver tensão arterial elevada grave, que necessite de tratamento com anti-hipertensores,
- se tiver problemas de cicatrização depois de uma cirurgia,
- se for submetido a uma cirurgia.

A administração de Vegzelma deve ser permanentemente interrompida se tiver

- tensão arterial elevada grave não controlada pelos medicamentos anti-hipertensores; ou uma subida grave, súbita, da tensão arterial,
- presença de proteínas na urina, acompanhada por inchaço no seu corpo,
- um orifício na parede do seu intestino,
- uma ligação ou passagem anormal, em forma de tubo, entre a traqueia e o esófago, entre órgãos internos e a pele, entre a vagina e quaisquer partes do intestino ou entre outros tecidos que não são normalmente conectados (fístula), e que seja considerada grave pelo seu médico,
- infeção grave da pele ou em camadas profundas debaixo da pele,
- um coágulo de sangue nas suas artérias,
- um coágulo nos vasos sanguíneos dos pulmões,
- uma hemorragia grave.

Se for administrada uma quantidade excessiva de Vegzelma

- pode ter uma enxaqueca muito forte. Se isto acontecer contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se não for administrada uma dose de Vegzelma

- o seu médico decidirá quando deve receber a próxima dose de Vegzelma. Deve falar disso com o seu médico.

Se parar de tomar Vegzelma

Interromper o tratamento com Vegzelma pode parar o seu efeito no crescimento do tumor. Não pare o tratamento com Vegzelma exceto se o assunto tiver sido discutido com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Os efeitos indesejáveis abaixo descritos foram observados quando Vegzelma foi administrado juntamente com quimioterapia. Isto não significa necessariamente que estes efeitos indesejáveis tenham sido causados unicamente pelo Vegzelma.

Reações alérgicas

Se tiver uma reação alérgica, informe de imediato o seu médico ou um elemento da equipa médica. Os sinais podem incluir: dificuldade em respirar ou dor no peito. Poderá também ter vermelhidão ou rubor da pele ou erupção cutânea, arrepios e calafrios, mau estar (náuseas) ou má disposição (vómitos), tumefação, atordoamento, batimento cardíaco rápido e perda de consciência.

Deve procurar ajuda imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos abaixo.

Efeitos indesejáveis graves, que podem ser **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), incluem:
- tensão arterial elevada,
- sensação de adormecimento ou formigueiro das mãos ou pés,
- diminuição do número de células sanguíneas, incluindo glóbulos brancos, que ajudam a combater infeções (pode ser acompanhado de febre), e células que ajudam na coagulação do sangue,
- sentir-se fraco ou sem energia,
- cansaço,
- diarreia, náusea, vómito e dor abdominal.

Efeitos indesejáveis graves, que podem ser **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas), incluem:
- perfuração intestinal,
- hemorragia, incluindo hemorragia dos pulmões em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas,

- bloqueio de artérias por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio das veias por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio dos vasos sanguíneos dos pulmões por um coágulo sanguíneo,
- bloqueio das veias das pernas por um coágulo sanguíneo,
- insuficiência cardíaca,
- problemas de cicatrização de feridas após cirurgia,
- vermelhidão, descamação, sensibilidade ao toque, dor ou formação de bolhas nos dedos ou pés,
- diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue,
- falta de energia,
- afeções intestinais e do estômago,
- dor muscular e nas articulações, fraqueza muscular,
- boca seca associada a sede e/ou diminuição do volume ou escurecimento da urina,
- inflamação do revestimento húmido interior da boca e do intestino, pulmões e passagens de ar, tratos reprodutor e urinário,
- feridas na boca e no tubo da boca até ao estômago, que poderão ser dolorosas e causar dificuldade em engolir,
- dor, incluindo dor de cabeça, dor de costas e dor na pélvis e região anal,
- acumulação localizada de pus,
- infeção, em particular infeção no sangue ou na bexiga,
- redução da circulação de sangue no cérebro ou acidente vascular cerebral,
- sonolência,
- hemorragia nasal,
- aumento do ritmo cardíaco (pulso),
- obstrução no intestino,
- resultados anormais no teste da urina (proteínas na urina),
- dificuldades respiratórias ou baixos níveis de oxigénio no sangue,
- infeções da pele ou camadas mais profundas debaixo da pele,
- fístula: uma ligação anormal, em forma de tubo, entre órgãos internos e a pele ou outros tecidos que não estão normalmente ligados, incluindo ligações entre a vagina e o intestino em doentes com cancro do colo do útero,
- reações alérgicas (os sinais podem incluir dificuldade em respirar, vermelhidão da face, erupção da pele, tensão arterial baixa ou tensão arterial elevada, oxigénio baixo no seu sangue, dor torácica, ou náuseas/vómitos).

Efeitos indesejáveis graves, que podem ser **raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas), incluem:
- reação alérgica grave e súbita, com dificuldade em respirar, tumefação, atordoamento, batimento cardíaco rápido, sudorese e perda de consciência (choque anafilático).

Efeitos indesejáveis graves de frequência **desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) incluem:
- infeções graves da pele ou em camadas profundas debaixo da pele, especialmente se tinha perfurações na parede do intestino ou problemas de cicatrização de feridas,
- um efeito negativo na capacidade das mulheres em ter filhos (ver nos parágrafos abaixo a lista de recomendações adicionais),
- uma condição no cérebro com sintomas que incluem convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações na visão (Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ou SEPR),
- sintomas que sugerem alterações na função normal do cérebro (dores de cabeça, alterações da visão, confusão ou convulsões) e tensão arterial elevada,
- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias),
- bloqueio de vasos sanguíneos muito pequenos no rim,
- tensão arterial anormalmente elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões, que faz com que o lado direito do coração trabalhe mais do que o normal,
- uma perfuração na parede de cartilagem que separa as narinas,
- uma perfuração no estômago ou nos intestinos,

- uma ferida aberta ou perfuração no revestimento do estômago ou intestino delgado (os sinais podem incluir dor abdominal, sensação de enfartamento, fezes negras cor de alcatrão ou sangue nas fezes ou sangue no seu vómito),
- hemorragia na parte inferior do intestino grosso,
- lesões nas gengivas com exposição do osso da mandíbula que não cicatrizam e podem estar associadas a dor e inflamação do tecido circundante (ver nos parágrafos abaixo a lista de efeitos indesejáveis para recomendações adicionais),
- perfuração na vesícula biliar (os sintomas e sinais podem incluir dor abdominal, febre, e náusea/vómitos).

Deve procurar ajuda logo que possível se tiver algum dos efeitos indesejáveis descritos abaixo.

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), que não foram graves, incluem:
- obstipação,
- perda do apetite,
- febre,
- problemas nos olhos (incluindo aumento da produção de lágrimas),
- distúrbios na fala,
- alteração do paladar,
- corrimento nasal,
- pele seca, descamação e inflamação da pele, alteração da cor da pele,
- perda de peso,
- hemorragias nasais.

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas), que não foram graves incluem:
- alterações da voz e rouquidão.

Os doentes com mais de 65 anos têm um risco aumentado de sofrerem dos seguintes efeitos indesejáveis:
- coágulos sanguíneos nas artérias, que podem levar a um AVC (acidente vascular cerebral) ou a um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco),
- diminuição no número de glóbulos brancos no sangue e de células que ajudam na coagulação do sangue,
- diarreia,
- enjoo,
- dor de cabeça,
- fadiga,
- tensão arterial elevada.

Vegzelma pode ainda causar alterações nas análises pedidas pelo seu médico. Estas incluem a diminuição do número de glóbulos brancos, em particular de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco que ajuda na proteção contra infeções) no sangue; presença de proteínas na urina; diminuição dos níveis de potássio, sódio ou fósforo (um mineral) no sangue; aumento do nível de açúcar no sangue; aumento do nível de fosfatase alcalina (uma enzima) no sangue; aumento da creatinina sérica (uma proteína medida por um teste de sangue para ver se os seus rins estão a funcionar); e diminuição do nível da hemoglobina (presente nos glóbulos vermelhos, que transportam oxigénio), que pode ser grave.

Dor na boca, dentes e/ou maxilar, inchaço ou feridas no interior da boca, adormecimento ou sensação de peso no maxilar ou desprendimento de um dente. Estes podem ser sinais e sintomas de lesão no osso do maxilar (osteonecrose). Se apresentar qualquer um deles informe imediatamente o seu médico e o dentista.

As mulheres pré-menopáusicas (mulheres que têm ciclo menstrual) podem notar que a menstruação se

torna irregular ou que têm faltas, e podem ter problemas de fertilidade. Se está a considerar ter filhos, deverá discuti-lo com o seu médico antes do início do tratamento.

Vegzelma tem sido desenvolvido e produzido para tratar o cancro através de injeção na corrente sanguínea. Não foi desenvolvido nem produzido para ser injetado no olho. Como tal, não está autorizado para ser utilizado deste modo. Quando bevacizumab é injetado diretamente no olho (utilização não aprovada), podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

- Infeção ou inflamação do globo ocular,
- Vermelhidão do olho, pequenas partículas ou manchas na sua visão (moscas volantes), dor no olho,
- Ver raios de luz com moscas volantes, progredindo para alguma perda da sua visão,
- Pressão ocular aumentada,
- Hemorragia no olho.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vegzelma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL. e EXP, respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.
Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Se não forem utilizadas imediatamente, a duração e as condições de conservação após a preparação são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se as soluções para perfusão tenham sido preparadas num ambiente estéril. Quando a diluição é efetuada num ambiente estéril, Vegzelma é estável durante 60 dias a 2°C-8°C, mais um período adicional de 7 dias a 2 °C-30 °C.

Não utilize Vegzelma se notar qualquer partícula sólida ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vegzelma

- A substância ativa é bevacizumab. Cada ml de concentrado contém 25 mg de bevacizumab, correspondendo a 1,4 a 16,5 mg/ml quando diluído conforme recomendado.
  Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de bevacizumab correspondendo a 1,4 mg/ml quando diluído conforme recomendado.
  Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 400 mg de bevacizumab correspondendo a 16,5 mg/ml quando diluído conforme recomendado.

- Os outros componentes são a trealose dihidratada, o fosfato de sódio, o polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Vegzelma e conteúdo da embalagem

Vegzelma é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido transparente, incolor a castanho claro num frasco para injetáveis de vidro, com uma tampa de borracha. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de bevacizumab em 4 ml de solução ou 400 mg de bevacizumab em 16 ml de solução. Cada embalagem de Vegzelma contém 1 frasco para injetáveis, 2 frascos para injetáveis ou 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

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

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

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

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

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

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

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

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para bevacizumab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis sobre a microangiopatia glomerular oclusiva hialina descritos na literatura, incluindo, em alguns casos, uma suspensão (*de-challenge*) positiva, e tendo em consideração um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre bevacizumab e a microangiopatia glomerular oclusiva hialina é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Relator do PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos contendo bevacizumab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a bevacizumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) bevacizumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.