

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bemabix concentrado para solución para perfusión 100 mg/4 mL

Bemabix concentrado para solución para perfusión 400 mg/16 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.*

Cada frasco ampolla de 4 mL contiene 100 mg de Bevacizumab.

Cada frasco ampolla de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab.

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido de incoloro a amarillento o parduzco con opalescencia.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Bemabix, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1). Bemabix está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

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

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

No agitar el ~~frasco ampolla via~~.

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

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

Bemabix se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bemabix en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bemabix es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario*Tratamiento en primera línea:*

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

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

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

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

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bemabix se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bemabix es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Cuando Bemabix se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1–5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bemabix es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, ensayo clínico MO22224).

Cáncer de cérvix

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

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

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

Poblaciones especiales*Pacientes de edad avanzada*

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

Insuficiencia renal

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

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

Forma de administración

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

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

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

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

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

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

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

Fístulas no-GI (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] versión 3.0) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bemabix. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Bemabix en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bemabix.

Complicaciones en la cicatrización (ver sección 4.8)

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Hipertensión (ver sección 4.8)

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Bemabix. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

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

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

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

Proteinuria (ver sección 4.8)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v.3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta en un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver sección 4.8)

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Bemabix en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia. Los pacientes que reciben bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Bemabix.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8)

Durante el tratamiento con bevacizumab, los pacientes pueden encontrarse en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolias pulmonares.

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

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

Hemorragia

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

Los pacientes con metástasis no tratadas del SNC fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, en base a procedimientos diagnósticos por imagen o a signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Bemabix en casos de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información acerca del perfil de seguridad del bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida ni en pacientes que han recibido una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor

incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>2,5$ mL de sangre roja) no deben ser tratados con Bemabix.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**Aneurismas y disecciones arteriales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

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

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

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

Neutropenia e infecciones (ver sección 4.8)

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

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) /reacciones a la perfusión (ver sección 4.8)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Osteonecrosis del maxilar (ONM) (ver sección 4.8)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bemabix y bisfosfonatos por vía intravenosa.

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

Uso intravítreo

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

Trastornos oculares

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

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por **frasco ampolla**, esto es, esencialmente «exento de sodio».

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

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

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

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

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

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

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Embarazo

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.8). Bemabix está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más graves fueron

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

- a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto- vaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^aPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

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

^cBasado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes

^dPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^eLas fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

^fObservado solo en población pediátrica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

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

^bPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^cPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^dLas fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI- vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

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

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

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

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

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

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

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

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

Fístulas no-GI (ver sección 4.4)

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

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

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

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

Cicatrización de heridas (ver sección 4.4)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

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

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

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

Hipertensión (ver sección 4.4)

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

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

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

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (ver sección 4.4)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

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

Proteinuria (ver sección 4.4)

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

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

Hemorragia (ver sección 4.4)

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

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

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

Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4)

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

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

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

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab. En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Tromboembolismo (ver sección 4.4)***Tromboembolismo arterial***

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Tromboembolismo venoso

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

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

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

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

Infecciones

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)

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

Anomalías de laboratorio

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

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

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

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y distinto de rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

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

Experiencia poscomercialización

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM)

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

AVF2107g

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

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

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

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL + bevacizumab^a
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
IC del 95 %	14,29-16,99	18,46-24,18
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) ^b	0,660 (valor de p = 0,00004)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>)	0,54 (valor de p <0,0001)	
Tasa de respuesta global		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Tasa (%)	34,8	44,8
	Valor de p = 0,0036	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Con respecto al grupo de control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Grupo 3 (5-FU/FA + bevacizumab), antes de la cancelación de este grupo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses.

AVF2192g

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

AVF0780g

Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó bevacizumab en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19 % de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14 % radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para que recibieran tratamiento con 5-FU en bolo/FA o 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes recibió 5-FU en bolo/FA + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas).

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de bevacizumab en una dosis de 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se compara con el tratamiento con 5-FU/FA solo (ver Tabla 5). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

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

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.^b 10 mg/kg cada 2 semanas.^c Con respecto al grupo de control. NA = no alcanzado

NO16966

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

	Tratamiento	Dosis inicial	Pauta
FOLFOX-4 o FOLFOX- 4 + bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Ácido folínico	200 mg/m ² intravenoso 2 h	Ácido folínico los días 1 y 2
	5- Fluorouracilo	400 mg/m ² intravenoso en bolo 600 mg/m ² intravenoso 22 h	5-fluorouracilo intravenoso en bolo/perfusión, cada uno los días 1 y 2
	Placebo bevacizumab	o 5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso 30- 90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: en bolo intravenoso inmediatamente después de ácido folínico			

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL****Tabla 7. Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (población por intención de tratar [ITT], ensayo NO16966)**

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	valor de p
Variable principal			
Mediana de la SLP (meses)**	8,0	9,4	0,0023
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias			
Mediana de la SLP (durante el tratamiento) (meses)**	7,9	10,4	<0,0001
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación de los investigadores)**	49,2 %	46,5 %	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

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

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

^a Con respecto al grupo de control.

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

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

ECOG E3200

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Tabla 8. Resultados de eficacia del ensayo E3200

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

^a10 mg/kg cada 2 semanas.

^bCon respecto al grupo de control.

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

ML18147

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

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

^a5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas.

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

En el ensayo E3200 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 5 mg/kg/semana en pacientes no tratados previamente con bevacizumab, mientras que en el ensayo ML18147 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 2,5 mg/kg/semana en pacientes tratados previamente con bevacizumab. La comparación entre los ensayos clínicos de los datos de eficacia y seguridad está limitada por las diferencias entre estos ensayos, más notables en poblaciones de pacientes expuestas previamente a bevacizumab y a regímenes de quimioterapia. Ambas dosis equivalentes de bevacizumab, de 5 mg/kg/semana y 2,5 mg/kg/semana, proporcionaron un beneficio estadísticamente significativo en lo que respecta a la SG (HR 0,751 en el ensayo E3200; HR 0,81 en el ensayo ML18147) y a la SLP (HR 0,518 en el ensayo E3200; HR 0,68 en el ensayo ML18147). En términos de seguridad, hubo una mayor incidencia global de acontecimientos adversos de grado 3-5 en el ensayo E3200 que en el ensayo ML18147.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Se diseñaron dos grandes ensayos de fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento con bevacizumab en combinación con dos agentes quimioterápicos de forma individual, medido mediante la variable principal de la SLP. En ambos ensayos se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en SLP.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

- Ensayo E2100 (paclitaxel)
Mediana de aumento de la SLP 5,6 meses, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) 0,421 (valor de $p < 0,0001$, IC del 95 % 0,343; 0,516)

- Ensayo AVF3694g (capecitabina)
Mediana de aumento de la SLP 2,9 meses, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) 0,69 (valor de $p = 0,0002$, IC del 95 % 0,56; 0,84)

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

ECOG E2100

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL****Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo E2100**

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

* Análisis principal

Supervivencia global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
Mediana de la supervivencia global (meses)	24,8	26,5
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de bevacizumab, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos preespecificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de localizaciones metastásicas, la quimioterapia adyuvante previa y el estado de los receptores de estrógenos [RE]).

AVF3694g

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Se realizaron análisis estadísticos de forma independiente para 1) pacientes que recibieron capecitabina en combinación con bevacizumab o placebo; 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o en antraciclinas en combinación con bevacizumab o placebo. La variable principal del ensayo fue la SLP evaluada por el investigador. Adicionalmente, la variable principal fue también evaluada por un Comité de revisión independiente (CRI).

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

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

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

^a1.000 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)**Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino**

En los ensayos E4599 y BO17704 se investigaron la seguridad y eficacia de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo BO17704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada 3 semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta.

E4599

En el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó bevacizumab como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC [paclitaxel] 200 mg/m²) y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el grupo de bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes a los dos grupos.

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

La variable principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 12 se presentan los resultados.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo E4599

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

BO17704

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

Los pacientes fueron aleatorizados a la quimioterapia basada en platino, perfusión intravenosa de 80 mg/m² de cisplatino en el día 1 y perfusión intravenosa de 1250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con bevacizumab a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que contenían bevacizumab, los pacientes podían recibir bevacizumab en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94 % (277/296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62 %) continuaron recibiendo diferentes tratamientos anticancerosos no especificados en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados de eficacia del ensayo BO17704

	Cisplatino/ Gemcitabina + placebo	Cisplatino/ Gemcitabina + bevacizumab 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/ Gemcitabina + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>)		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Tasa de mejor respuesta global ^a	20,1 %	34,1 % (p <0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^aPacientes con enfermedad diagnosticable al inicio

Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>)		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

JO25567

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

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación de un revisor independiente. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global, la tasa de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta y la seguridad.

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

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

Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio JO25567

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

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

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

*Análisis exploratorio; en el análisis final de la SG con fecha de corte de los datos clínicos de 31 de octubre de 2017, el 59 % de los pacientes habían fallecido. IC, intervalo de confianza, HR, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) no estratificado del análisis de regresión de Cox; NA, no alcanzado.

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

Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (BO17705)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

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

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN^a	BV^b + IFN^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,63 (0,52; 0,75) (valor de p <0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad mensurable		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8 %	31,4 %
	(valor de p <0,0001)	

^aInterferón alfa-2a 9 MIU 3 veces por semana.

^bBevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

Supervivencia global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,91 0,76; 1,10 (valor de p = 0,3360)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

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

AVF2938

Se realizó un ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó bevacizumab en dosis de 10 mg/kg en una pauta cada 2 semanas frente a la misma dosis de bevacizumab en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con carcinoma renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 con bevacizumab dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con bevacizumab en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib en una dosis de 150 mg diarios. El análisis de la variable principal no mostró diferencias entre el grupo de bevacizumab + placebo y el grupo de bevacizumab + erlotinib (mediana de la SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada grupo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejoría en la supervivencia global (SG) (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] = 1,764; $p = 0,1789$), la duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

Se realizó un ensayo clínico de fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab en dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas ($n = 39$), 10 mg/kg cada 2 semanas ($n = 37$), o placebo ($n = 40$). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] = 2,55; $p < 0,001$). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] = 1,26; $p = 0,053$).

Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea de cáncer de ovario

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

GOG-0218

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

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

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1873 pacientes a los siguientes tres grupos:

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador como progresión de la enfermedad y en base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o al deterioro sintomático por protocolo. Además, se realizó un análisis preespecificado de los datos censurando para los eventos de progresión por CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por las exploraciones radiológicas.

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

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

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

Tabla 16. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218

Supervivencia libre de progresión ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana de la SLP (meses)	10,6	11,6	14,7
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (intervalo de confianza del 95 %) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
Valor de p ^{3,4}		0,0437	<0,0001
Tasa de respuesta objetiva ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% de pcts con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
Valor de p		0,2341	0,2041
Supervivencia global ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediana de la SG (meses)	40,6	38,8	43,8
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i>) (intervalo de confianza del 95 %) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
Valor de p ³		0,2197	0,0641

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

² Con respecto al grupo de control; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) estratificado.

³ Valor de p de log-rank unliateral.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

⁵Pacientes con enfermedad medible al inicio.

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

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

- El análisis de la SLP evaluada por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión según el CA-125 ni para el tratamiento fuera del protocolo) muestra un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) estratificado de 0,71 (IC del 95 %: 0,61-0,83, valor de p de log-rank unilateral <0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de la SLP de 10,4 meses en el grupo de CPP y de 14,1 meses en el grupo de CPB15+.
- El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador (censurando la progresión según el CA-125 y tratamiento fuera del protocolo) muestra un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75, valor de p de log-rank unilateral <0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de la SLP de 12,0 meses en el grupo de CPP y de 18,2 meses en el grupo de CPB15+.
- El análisis de la SLP determinada por el comité de revisión independiente (censurando para el tratamiento fuera de protocolo) muestra un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,50-0,77, valor de p de log-rank unilateral <0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de la SLP de 13,1 meses en el grupo de CPP y de 19,1 meses en el grupo de CPB15+.

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

²Con enfermedad residual macroscópica.

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

⁴Con respecto al grupo de control.

BO17707 (ICON7)

El ensayo BO17707 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos grupos que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino más paclitaxel tras cirugía, en pacientes con estadio FIGO I o IIA (Grado 3 o solo histología celular clara; n = 142), o estadio FIGO IIB-IV (todos los grados y todos los tipos de histología, n = 1386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (NCI-CTCAE v.3). Se utilizó la versión de 1988 de la clasificación FIGO en este ensayo. Se excluyeron del ensayo aquellas pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico por cáncer de ovario (p. ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasas, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o la pelvis.

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

- Grupo de CP: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración.
- Grupo de CPB7,5+: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más bevacizumab (7,5 mg/kg cada tres semanas) hasta 12 meses (el tratamiento con bevacizumab comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia si el tratamiento se inició en las 4 semanas de la cirugía, o en el ciclo 1 si el tratamiento se inició con más de cuatro semanas después de la cirugía).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron de raza blanca (96 %), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos grupos de tratamiento, el 25 % de los pacientes tenía 65 años o más en cada grupo de tratamiento y aproximadamente el 50 % de los pacientes tenían una puntuación de EF del ECOG 1; el 7 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían una puntuación de EF del ECOG 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (87,7 %) seguido de cáncer peritoneal primario (6,9 %) y cáncer de trompa de Falopio (3,7 %) o una mezcla de los tres tipos de cáncer (1,7 %). La mayoría de los pacientes tenían estadio FIGO III (68 % en ambos grupos) seguido de estadio FIGO IV (13 % y 14 %), estadio FIGO II (10 % y 11 %) y estadio FIGO I (9 % y 7 %). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento (74 % y 71 %) tenían tumores primarios poco diferenciados (Grado 3). La incidencia de los subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los grupos de tratamiento; el 69 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

Tabla 18. Resultados de eficacia del ensayo BO17707 (ICON7)

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

¹ En pacientes con enfermedad mensurable al inicio.² Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.³ El análisis final de la supervivencia global se realizó cuando el 46,7 % de los pacientes había muerto con los datos de la fecha de corte del 31 de marzo de 2013.

El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador en la fecha de corte de datos del 28 de febrero de 2010, muestra un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) no estratificado de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91, valor de p bilateral según la prueba de orden logarítmico 0,0010), con una mediana de la SLP de 16,0 meses en el grupo de CP y de 18,3 meses en el grupo de CPB7,5+.

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

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

^{2,3} Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción óptima		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediana de la SLP (meses)	17,7	19,3
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
³ Pacientes aleatorizados con estadio III y citorreducción subóptima		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediana de la SLP (meses)	10,1	16,9
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes aleatorizados con estadio IV de la enfermedad		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediana de la SLP (meses)	10,1	13,5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)		0,74 (0,55; 1,01)
--	--	-------------------

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

² Con o sin enfermedad residual macroscópica.

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

⁴ Con respecto al grupo de control.

Cáncer de ovario recurrente

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

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

AVF4095g

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

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

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

- Carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y placebo de forma concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, seguido de placebo solo (cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y bevacizumab de forma concurrente (15 mg/kg día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

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

Tabla 20. Resultados de eficacia del ensayo AVF4095g

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
No censurado por tratamiento fuera de protocolo				
Mediana de la SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) (IC del 95 %)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Censurado por tratamiento fuera de protocolo				
Mediana de la SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) (IC del 95 %)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% de pacientes con respuesta objetiva	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Supervivencia global				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Mediana de la SG (meses)	32,9		33,6	
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) (IC del 95 %)	0,952 [0,771, 1,176]			
Valor de p	0,6479			

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL

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

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

GOG-0213

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

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

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

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

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). La principal variable secundaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados se presentan en la Tabla 22.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mLTabla 22. Resultados de eficacia^{1,2} del ensayo GOG-0213

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

¹ Análisis final² Se determinaron valoraciones de tumor y evaluaciones de la respuesta por parte de los investigadores utilizando los criterios GOG RECIST (guía revisada RECIST (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45:228Y247).^a Se estimó el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino antes de la inclusión en este ensayo por CRDe (cuaderno de recogida de datos electrónico) y condición de la extirpación quirúrgica secundaria Sí/No (Sí = aleatorizado para someterse a citorreducción o aleatorizado para no someterse a citorreducción; No = no candidato o no aceptó la citorreducción).^b Estratificado por la duración del intervalo libre de tratamiento antes de la inclusión en este ensayo por el formulario de inscripción, y la condición de la extirpación quirúrgica secundaria Sí/No.

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

MO22224

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

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

Grupo de QT (quimioterapia sola):

- Paclitaxel 80 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora los días 1, 8, 15, y 22 cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

- Topotecán 4 mg/m² como perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8, y 15 cada 4 semanas. Alternativamente, se podía administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos los días 1-5 cada 3 semanas.
- DLP 40 mg/m² como una perfusión intravenosa de 1 mg/min solo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el fármaco se puede administrar como perfusión durante 1 hora.

Grupo de QT+BV (quimioterapia más bevacizumab):

- La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se usaba en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los días 1-5 cada 3 semanas).

Las pacientes seleccionadas tenían cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario que progresaron dentro de los 6 meses de tratamiento previo con platino consistente en un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Las pacientes debían tener una esperanza de vida ≥ 12 semanas y ninguna radioterapia previa en la pelvis o el abdomen. La mayoría de las pacientes eran FIGO estadio IIIC o estadio IV. La mayoría de las pacientes en ambos grupos tenían una puntuación del EF del ECOG de 0 (QT: 56,4 % frente a QT + BV: 61,2 %). El porcentaje de pacientes con una puntuación del EF del ECOG de 1 o ≥ 2 fue del 38,7 % y de un 5,0 % en el grupo de QT, y 29,8 % y 9,0 % en el grupo de QT + BV. Se dispone de información sobre la raza en el 29,3 % de las pacientes y casi todas ellas eran blancas. La mediana de edad de las pacientes era de 61,0 años (intervalo: 25-84). Un total de 16 pacientes (4,4 %) eran >75 años. La tasa global de interrupción debido a acontecimientos adversos fue del 8,8 % en el grupo de QT y del 43,6 % en el grupo de QT + BV (principalmente debido a acontecimientos adversos de Grado 2-3) y la mediana del tiempo de interrupción en el grupo de QT + BV fue de 5,2 meses comparado con los 2,4 meses del grupo de QT. La tasa de interrupción debida a acontecimientos adversos en el subgrupo de pacientes >65 años fue del 8,8 % en el grupo de QT y del 50,0 % en el grupo de QT + BV. El cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) para la SLP fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,35; 0,62) y de 0,45 (IC del 95 %: 0,31; 0,67) para los subgrupos de <65 y ≥ 65 respectivamente.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión, con variables secundarias que incluyeron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global. Los resultados se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23. Resultados de eficacia del ensayo MO22224

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Valor de p	0,2711
------------	--------

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados.

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

**Pacientes aleatorizados con enfermedad mensurable al inicio.

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

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

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

	QT	QT + BV
Paclitaxel	n = 115	
Mediana de la SLP (meses)	3,9	9,2
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,47 [0,31; 0,72]	
Mediana de la SG (meses)	13,2	22,4
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecán	n = 120	
Mediana de la SLP (meses)	2,1	6,2
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,28 [0,18; 0,44]	
Mediana de la SG (meses)	13,3	13,8
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	1,07 [0,70; 1,63]	
DLP	n = 126	
Mediana de la SLP (meses)	3,5	5,1
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,53 [0,36; 0,77]	
Mediana de la SG (meses)	14,1	13,7
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cáncer de cérvix

GOG-0240

En el ensayo GOG-0240, de fase III aleatorizado, de cuatro grupos, abierto y multicéntrico se ha evaluado la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Un total de 452 pacientes fueron aleatorizadas para recibir tanto:

- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² el día 2, cada 3 semanas; o Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 (cada 3 semanas); o Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 24 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² el día 2 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 2 más bevacizumab

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

15 mg/kg intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso el día 1 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas)

- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos los días 1-3 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos los días 1-3 más bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas)

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

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

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

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

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

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + bevacizumab
Variable principal		
Supervivencia global – Análisis primario ⁶		
Mediana (meses) ¹	12,9	16,8
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) [IC del 95 %]	0,74 [0,58; 0,94] (valor de p ₅ = 0,0132)	
Supervivencia global – Análisis de seguimiento ⁷		
Mediana (meses) ¹	13,3	16,8
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) [IC del 95 %]	0,76 [0,62; 0,94] (valor de p _{5,8} = 0,0126)	
Variables secundarias		
Supervivencia libre de progresión – Análisis primario ⁶		
Mediana de la SLP (meses) ¹	6,0	8,3
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) [IC del 95 %]	0,66 [0,54; 0,81] (valor de p ₅ < 0,0001)	
Mejor respuesta global – Análisis primario ⁶		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**

Respuestas (tasa de respuesta ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IC del 95 % para tasas de respuesta ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Diferencia en tasas de respuesta	11,60 %	
IC del 95% para la diferencia en tasas de respuesta ⁴	[2,4 %, 20,8 %]	
Valor de p (prueba de Chi-cuadrado)	0,0117	

¹ Estimaciones Kaplan-Meier² Pacientes y porcentaje de pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP, porcentaje calculado en pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio³ IC del 95 % para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson-Clopper⁴ IC del 95 % aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck-Anderson⁵ log-rank test (estratificado)⁶ El análisis primario se realizó con una fecha de corte de 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final⁷ El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de 7 de marzo de 2014⁸ Se muestra el valor de p solo con propósito descriptivo**Tabla 26. Resultados de supervivencia global del ensayo GOG-0240 por tratamiento de ensayo**

Comparación de tratamientos	Otro factor	Supervivencia global – Análisis primario ¹ Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)	Supervivencia global – Análisis de seguimiento ² Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) (IC del 95 %)
Bevacizumab frente a Sin bevacizumab	Cisplatino + Paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 frente a 14,3 meses; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 frente a 15,0 meses; p = 0,0584)
	Topotecán + Paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 frente a 11,9 meses; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 frente a 12,0 meses; p = 0,1342)
Topotecán + Paclitaxel Cisplatino + Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 frente a 17,5 meses; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 frente a 17,5 meses; p = 0,3769)
	Sin bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 frente a 14,3 meses; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 frente a 15,0 meses; p = 0,6267)

¹ El análisis primario se realizó con una fecha de corte de 12 de diciembre de 2012 y se considera análisis final² El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de 7 de marzo de 2014; todos los valores de p se muestran solo con propósito descriptivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL***Población pediátrica*

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

Glioma de alto grado

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL***Sarcoma de tejidos blandos*

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

La adición de bevacizumab al tratamiento estándar no demostró beneficio clínico en el ensayo clínico BO20924, en 71 pacientes pediátricos evaluables (desde los 6 meses hasta menores de 18 años de edad) con sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-rabdomiosarcoma (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

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

Biotransformación

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**Eliminación

El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (+17 %) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio. Valores bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7 % más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL****5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Trehalosa dihidrato

Fosfato ~~sódico~~ monobásico **de sodio** monohidrato

Fosfato disódico **de sodio anhidro**

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables **c.s.**

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Periodo de validez

Frasco ampolla sin abrir

36 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BEMABIX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg/4 mL**Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 8°C durante 30 días más unas 48 horas adicionales a una temperatura no superior a 30°C una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Envase de **X** frasco ampolla

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar el frasco ampolla

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

Se deberá extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 mg/mL de cloruro sódico (0,9 %) hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 mg/mL a 16,5 mg/mL. En la mayoría de las ocasiones la cantidad necesaria de Bemabix puede ser diluida con una solución de cloruro sódico de 9 mg/mL (0.9%) para inyección hasta un volumen total de 100 mL.

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

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

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