

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV **Concentrado para Solución** para Perfusión, 100 mg/4 mL
ZIRABEV **Concentrado para Solución** para Perfusión, 400 mg/16 mL
(Bevacizumab)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zirabev **Concentrado para Solución** para Perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Cada vial de un solo uso de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de un solo uso de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab.

Para ver recomendaciones de dilución y otras recomendaciones de manejo, ver sección 6.6¹.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante producido por tecnología de ADN en células de ovario de hámster chino².

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión¹ - vía intravenosa.

Líquido de incoloro a marrón claro y de transparente a ligeramente opalescente.³

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zirabev está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico del colon o recto.

Zirabev está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

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

Bevacizumab está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico para los cuales el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, como con taxanos o con antraciclinas, no se considera apropiado. Los pacientes que han recibido tratamiento con regímenes que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses, deberían ser excluidos del tratamiento con Avastin en combinación con capecitabina.

Zirabev[®] está indicado como complemento a la quimioterapia basada en platino para el tratamiento de 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.

Bevacizumab está indicado en combinación con erlotinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón avanzado no resecable, no microcítico, no escamoso metastásico o recidivante con mutaciones que activan al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

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

Zirabev está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] etapas III B, III C y IV)

Zirabev está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial platino-sensible que no han recibido tratamiento previo con bevacizumab u otro agente dirigido contra inhibidores o receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Zirabev está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial platino-resistente recidivante que han recibido dos o menos regímenes de quimioterapia previos y que no han recibido tratamiento previo con bevacizumab u otro agente dirigido contra inhibidores o receptores de VEGF

Zirabev está indicado en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia de platino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Zirabev está indicado para el tratamiento de glioblastoma recidivante en adultos

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

4.2 Posología y método de administración

No agitar el vial.

Zirabev se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Cáncer metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Zirabev 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 una toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Zirabev 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 administrada como una perfusión intravenosa.

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas en combinación con quimioterapia basada en platino

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

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

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

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

REF. RF1314372/20

REG. ISP N° B-2953/22

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

Tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas con mutaciones que activan el EGFR en combinación con erlotinib

Se deben efectuar pruebas de mutación de EGFR antes del inicio del tratamiento con Zirabev® y erlotinib. Es importante que se escoja una metodología robusta y bien validada para así evitar determinaciones falso-negativas o falso-positivas.

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

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev más erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, ver la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

La dosis recomendada de Zirabev es de 10 mg/kg de peso corporal administrada cada 2 semanas como una perfusión intravenosa.

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

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

Tratamiento de primera línea: Zirabev se administra más carboplatino o paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguido de una administración continua de Zirabev como un agente único hasta la progresión de la enfermedad; por un máximo de 15 meses o hasta llegar a un nivel de toxicidad inaceptable, cualesquiera que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrada cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

Tratamiento de enfermedad recidivante platino-sensible: Zirabev se administra en combinación con carboplatino o con gemcitabina por 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel por 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguido de la administración continua de Zirabev como un agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrada cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

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

Tratamiento de enfermedad recidivante platino-resistente: Zirabev se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev es de 10 mg/kg de peso corporal administrada cada 2 semanas como una perfusión intravenosa. Cuando se administra Zirabev en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5 cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta llegar a un nivel de toxicidad inaceptable (Ver sección 5.1, estudio MO22224).

Cáncer de cuello uterino

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

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

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

Glioblastoma recidivante (GBM)

La dosis recomendada de Zirabev[®] es de 10 mg/kg de peso corporal administrada cada 2 semanas como una perfusión intravenosa¹³.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta llegar a un nivel de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de bevacizumab en niños ni adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se pueden hacer recomendaciones sobre una posología.

No hay un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones para tratamiento de cánceres de colon, recto, mamas, pulmones, ovarios, trompas de Falopio, peritoneo, cuello uterino, riñón y glioblastoma.

Método de administración

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

No se debe administrar como inyección intravenosa rápida o en bolo.

No se recomienda una reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, la terapia debe ser interrumpida permanentemente o temporalmente suspendida 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 Zirabev[®] no se deben administrar ni mezclar con soluciones de glucosa ni soluciones de dextrosa. 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 cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) u a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con cáncer metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para las perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para las perforaciones GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab, y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en aquellos pacientes que presenten una perforación gastrointestinal.

Fístula GI-Vaginal en el Estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab 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 fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales tenían antecedentes de radiación previa. La recidiva del cáncer en la zona irradiada previamente es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístula No-Gastrointestinal (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar fístulas durante el tratamiento con bevacizumab. Interrumpa permanentemente Zirabev[®] en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de grado 4 (Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. [NCI-CTCAE v.3]). Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fístulas.

En los casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Zirabev[®].

Complicaciones de Cicatrización de Heridas (ver sección 4.8)

Bevacizumab puede dificultar el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones de cicatrización de heridas serias, incluidas las complicaciones anastomóticas, con resultado mortal.

La terapia no debe ser iniciada por al menos 28 días después de la cirugía mayor o hasta que las heridas quirúrgicas estén completamente cicatrizadas. En pacientes que han experimentado complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, el tratamiento se debe detener hasta que la herida este completamente cicatrizada. La terapia se debe detener en caso de una intervención quirúrgica programada.

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

Raramente se han visto casos de fascitis necrotizante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta afección es usualmente secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístula. La terapia con Zirabev[®] se debe suspender en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante y se debe iniciar un tratamiento apropiado de forma inmediata.

Hipertensión (ver sección 4.8)

Un aumento de incidencias de hipertensión se observó en los pacientes tratados con bevacizumab. Datos de seguridad clínica indican que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. Hipertensión preexistente debe ser adecuadamente controlada antes de comenzar el tratamiento con Zirabev[®]. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de iniciar la terapia.

Generalmente se recomienda controlar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. No se recomienda la administración de diuréticos para controlar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basada en cisplatino. Zirabev[®] se debe suspender permanentemente si una hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con terapia con antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensa o encefalopatía hipertensiva.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

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

Se han informado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con SERP, una enfermedad neurológica rara, que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico del SERP requiere confirmación por imagen cerebral, preferiblemente una imagen por resonancia magnética (RM). En pacientes que están desarrollando PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos incluido el control de la hipertensión junto con la interrupción de Zirabev[®]. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con bevacizumab en pacientes que hayan presentado SERP previamente.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Proteinuria (ver sección 4.8)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un riesgo mayor para desarrollar proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que indica que todos los grados (Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. [CTCAE del NCI v.3]) de proteinuria se pueden relacionar con la dosis. Se recomienda un monitoreo de proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. La proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) se ha observado en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe ser permanentemente suspendida en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico (CTCAE del NCI v.3).

Tromboembolia Arterial (ver sección 4.8)

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue más alta en pacientes en tratamiento de quimioterapia en combinación con bevacizumab que en aquellos solo en tratamientos de quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o de más de 65 años tienen más riesgo de desarrollar reacciones de tromboembolia arterial durante la terapia. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con Zirabev.

La terapia debe ser permanentemente suspendida en los pacientes que desarrollan reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolia Venosa (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo de desarrollar reacciones de tromboembolia venosa, incluida la tromboembolia pulmonar bajo el tratamiento con bevacizumab.

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, pueden tener un riesgo mayor de eventos de tromboembolia venosa.

Zirabev[®] se debe suspender en los pacientes con reacciones de tromboembolia (Grado 4) potencialmente mortales, incluido la tromboembolia pulmonar (CTCAE del NCI v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas Grado ≤ 3 necesitan un estrecho control (CTCAE del NCI v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un riesgo mayor de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a un tumor. Zirabev[®] debe ser interrumpido permanentemente en pacientes que presenten sangrados de Grado 3 o 4 durante la terapia con Zirabev[®] (CTCAE del NCI v.3) (ver sección 4.8).

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

Los pacientes con metástasis no tratada en el sistema nervioso central (SNC) se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, sobre la base de las técnicas de imagen o de los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en ese tipo de pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitoreados para descubrir signos y síntomas de sangrado del SNC y el tratamiento de Zirabev se debe interrumpir en casos de sangrado intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolia antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab, este tipo de pacientes se excluyó de los ensayos clínicos. Por ende, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollan trombosis venosa mientras reciben terapia no parecen tener un aumento de tasa de sangrado grado 3 o más alto cuando son tratados con dosis concomitantes completas de warfarina y bevacizumab (CTCAE del NCI v.3).

Hemorragia Pulmonar/Hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden sufrir riesgos de hemorragia pulmonar/hemoptisis seria y en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (>2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Zirabev[®].

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

Se informaron reacciones coherentes con ICC en ensayos clínicos. Los hallazgos variaban de disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a ICC sintomática, que requieren tratamiento y hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trata con Zirabev[®] a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa tales como insuficiencia coronaria preexistente o insuficiencia cardiaca congestiva.

La mayoría de los pacientes que presenta ICC tuvo cáncer de mamas metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared torácica izquierda o se presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes de AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido previamente, no se observó un aumento de incidencias de ICC de todos los grados en el grupo con antraciclinas más bevacizumab en comparación con el tratamiento solo con antraciclinas. Reacciones de ICC de grado 3 o más altas fueron un poco más frecuentes entre pacientes que reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia que en pacientes que solo reciben quimioterapia. Esto es consistente con el resultado de pacientes en otros estudios de cáncer de mamas metastásico que no recibieron un tratamiento concurrente con antraciclina (CTCAE del NCI v.3) (ver sección 4.8).

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Neutropenia e Infecciones (ver sección 4.8)

Aumentos en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas mortalidades) se han observado en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha visto principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento de CPNM, CMm y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Reacciones de Hipersensibilidad/Reacciones a la Perfusión (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión/de hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de bevacizumab como si se tratase de cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la perfusión debe ser suspendida y se deben administrar terapias médicas apropiadas. Una medicación previa sistemática no se justifica.

Osteonecrosis mandibular (ONM) (ver sección 4.8)

Casos de ONM se han informado en pacientes de cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales ha recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, por los cuales ONM se considera un riesgo. Se debe tener precaución cuando se administran Zirabev[®] y bifosfonatos por vía intravenosa simultánea o secuencialmente.

También los procedimientos dentales invasivos se consideran un factor de riesgo. Un examen dental y odontología apropiada preventiva deben ser considerados antes de comenzar el tratamiento con Zirabev[®]. De ser posible, se deben evitar procedimientos dentales invasivos en los pacientes que han recibido o están recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Uso intravítreo

Zirabev[®] no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se ha informado de casos individuales y grupales de reacciones oculares adversas serias después del uso intravítreo desaprobado de bevacizumab formulado en viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular, tales como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario retinal, aumento de presión intraocular, hemorragia intraocular tales como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado varios grados de pérdida de visión, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Una reducción de concentración de VEGF circulante se ha demostrado después de una terapia intravítrea anti-VEGF. Se ha informado de reacciones adversas sistémicas, incluidas hemorragias no oculares y reacciones de tromboembolia arterial, después de inyecciones intravítreas de inhibidores de VEGF.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad

Se puede perjudicar la fertilidad femenina con bevacizumab (ver las secciones 4.6 y 4.8). Por ende, estrategias de preservación de la fertilidad deben ser discutidas con mujeres con potencial reproductivo antes de comenzar el tratamiento con Zirabev.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los Agentes Antineoplásicos Sobre la Farmacocinética de Bevacizumab

No se observó interacción clínica relevante de quimioterapia administrada de forma simultánea en la farmacocinética de bevacizumab basada en los resultados de análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes que recibieron monoterapia de bevacizumab no se vieron diferencias estadísticamente importantes ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de Bevacizumab Sobre la Farmacocinética de Otros Agentes Antineoplásicos

No se observó interacción clínicamente relevante de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a administrado de forma simultánea con erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), ni quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (según la determinación de platino libre y total) y cisplatino. No se pueden hacer conclusiones sobre el

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

impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de Bevacizumab y Malato de Sunitinib

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

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de las células rojas, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles luego de la interrupción de bevacizumab y malato de sunitinib (ver *Hipertensión*, *Proteinuria*, *SERP* en la sección 4.4).

Combinación de Terapias basadas en Platino o Taxanos (ver las secciones 4.4 y 4.8)

Aumentos en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas mortalidades) se han observado principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos para el tratamiento de CPNM y CMm.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de una administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos Monoclonales Dirigidos al EGFR en Combinación con Regímenes de Quimioterapia con Bevacizumab

No se realizaron estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en el tratamiento de CCRm en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm sugiere que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocian con la disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la global supervivencia global (SG), y con un aumento en la toxicidad en comparación con solamente bevacizumab más quimioterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con Potencial Reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses después) el tratamiento.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Embarazo

No existen datos de ensayo clínico sobre la administración de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva incluidas malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las inmunoglobulinas G (IgG) atraviesan la placenta, se prevé que el bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto y, por lo tanto, se sospecha que puede causar defectos congénitos serios cuando se administra durante el embarazo. En la fase posterior a la comercialización, se han observado casos de anomalías del feto en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.8). Se contraindica bevacizumab durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche humana. Puesto que la IgG materna se excreta en la leche y el bevacizumab puede perjudicar el crecimiento y desarrollo de un lactante (ver sección 5.3), las mujeres deben suspender la lactancia durante la terapia y no amamantar por al menos 6 meses después de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetida en animales han mostrado que bevacizumab puede tener un efecto adverso en la fertilidad femenina (ver sección 5.3). En un estudio de fase III sobre el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon, un subestudio con mujeres premenopáusicas ha mostrado una incidencia mayor de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo con bevacizumab en comparación con el grupo de control. Después de la interrupción del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de los pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo en la fertilidad provocados por bevacizumab.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bevacizumab tiene una influencia insignificante o inexistente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han informado casos de somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab (ver la Tabla 1 en la sección 4.8). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan su visión, concentración o su habilidad para reaccionar, se les debe aconsejar que no conduzcan ni usen máquinas hasta que los síntomas cesen.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa 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 los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4)

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

- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más común en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolia arterial (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes que recibían bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

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

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas relacionadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas estándar, las reacciones adversas se presentan por gravedad médica o importancia clínica decreciente.

En la Tabla 1 se incluyen las reacciones adversas observadas en la fase posterior a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 2.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos son el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, los trastornos de las uñas o la alopecia con paclitaxel y la paroniquia con erlotinib.

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Sepsis, fascitis necrotizante ^a , absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección del tracto urinario
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}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación, anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d} , encefalopatía hipertensiva ^a , síncope, somnolencia, neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, dolor de cabeza, disgeusia
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	Tromboembolia (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , hipertensión ^{b,d} , tromboembolia (venosa) ^{b,d} , trombosis venosa profunda, microangiopatía trombótica renal ^{a,b} , aneurismas y

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas al medicamento
	<u>disecciones arteriales.</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipertensión pulmonar ^a , hipoxia, disnea, perforación en el tabique nasal ^a , rinitis, epistaxis, disfonía ^a , tos
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales ^{d,e} , hemorragia rectal, úlcera gastrointestinal ^a , estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, proctalgia
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones de cicatrización ^{b,d} , síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Fístula ^{b,d} , osteonecrosis mandibular ^{a,b} , osteonecrosis no mandibular ^{a,f} , mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d} , dolor pélvico
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa, letargo
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso

^a RAM identificada posterior a la comercialización. Para obtener más información ver la Tabla 2 ‘Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización’.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una única afección o término preferido del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP) protocolo C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante la sección “Información adicional sobre reacciones adversas serias seleccionadas”.

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

^f Observado solo en la población pediátrica

Descripción de las reacciones adversas serias seleccionadas

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

El bevacizumab se ha relacionado con casos serios de perforación gastrointestinal.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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 de células no escamosas, de hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, de hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y de hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluida la fistula gastrointestinal y el absceso). En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes, todos con antecedentes de radiación pélvica previa.

La presentación de esos acontecimientos varió en tipo y gravedad, desde la visualización de aire libre en la radiografía simple del abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2 % y el 1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

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

Fístula GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fistulas GI-vaginales fue del 8,3 % en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9 % en los pacientes del grupo de control, todos con antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fistulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recidiva de la enfermedad dentro del campo irradiado previamente (16,7 %) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recidiva dentro del campo irradiado previamente (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 presenten fistulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica u ostomía derivativa.

Fístula no GI (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha relacionado con casos serios de fistulas, incluidas algunas reacciones con desenlace mortal.

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

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que afectaron a zonas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en varias indicaciones. También se han notificado fístulas durante la fase posterior a la comercialización.

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

Cicatrización (ver sección 4.4)

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

En los ensayos clínicos sobre cáncer metastásico de colon o recto, los pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor entre los 28 y los 60 días previos al inicio del tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia posoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización. Se observó una mayor incidencia de hemorragia posoperatoria o complicación de la cicatrización en los 60 días siguientes a la cirugía mayor si el paciente estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la intervención quirúrgica. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones serias de la cicatrización, incluidas las complicaciones anastomóticas, algunas con un desenlace mortal.

En los ensayos sobre cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En los ensayos clínicos sobre cáncer de ovario, se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en el 1,8 % de los pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

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 en comparación con hasta el 14 % en los grupos de control. La incidencia global de la hipertensión de grado 3 y 4 según los CTCAE del NCI osciló del 0,4 % al 17,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados únicamente con la misma quimioterapia.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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 tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se produjo hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

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

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

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

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (ver sección 4.4)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que presentaron signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro. Su presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. La presentación clínica del SERP es a menudo inespecífica y, por lo tanto, el diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM).

En pacientes que presenten SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento inmediato de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si está relacionado con hipertensión sería no controlada), además de la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente 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 han notificado casos de proteinuria en un intervalo que va desde el 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria osciló desde la proteinuria mínima, transitoria y clínicamente asintomática hasta el síndrome nefrótico, y la gran mayoría de los pacientes presentaron proteinuria

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

de grado 1 (CTCAE del NCI, versión 3.0). Se notificó proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Zirabev. En la mayoría de los ensayos clínicos, los niveles de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h dieron lugar a la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según el CTCAE del NCI, versión 3.0, osciló desde el 0,4 % hasta el 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-240) se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6 % de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se han observado en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias relacionadas con el tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragias relacionadas con el tumor (ver sección 4.4)

Se ha observado hemorragia pulmonar/hemoptisis seria o masiva principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos previos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación de los 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 histología de células escamosas conocida o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos en fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, con la excepción de los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con < 1 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (CTCAE del NCI, versión 3.0). La hemorragia pulmonar/hemoptisis seria o masiva se puede presentar de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias tuvieron un desenlace mortal.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluida hemorragia rectal y melena, que se han diagnosticado como hemorragias relacionadas con el tumor.

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

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados completados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) que no fueron tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia en el SNC de grado 2 en 83 pacientes tratados con bevacizumab (1,2 %) en el momento del análisis de seguridad provisional (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En todos los ensayos clínicos, se ha observado hemorragia mucocutánea en hasta el 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los CTCAE del NCI, versión 3.0 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 indican que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, ha habido reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones como, por ejemplo, hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolia (ver sección 4.4)

Tromboembolia Arterial: Se observó una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 2,1 % en los grupos de control con quimioterapia. 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 únicamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,5 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. 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 únicamente con quimioterapia.

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

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

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

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

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico).

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recidiva con bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a únicamente quimioterapia.

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 se produjo principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos en fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico se notificó ICC de grado 3 o superior (CTCAE del NCI, versión 3.0) hasta en un 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta un 0,9 % en los grupos de 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 de control y con bevacizumab fueron similares a las de otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0 % en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio 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 %).

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

La mayoría de los pacientes que presentaron ICC durante los ensayos de CMm mostraron una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV según la clasificación de la NYHA (New York Heart Association [Asociación Cardiológica de Nueva York]); por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población.

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

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó una mayor incidencia de ICC al recibir bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico en fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) en combinación con bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Si bien la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa de incidencia fue mayor en el grupo R-CHOP en combinación con bevacizumab. Estos resultados indican que se debe considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² cuando se combina con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión (ver sección 4.4 y Fase posterior a la comercialización)

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

Infecciones

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13 % de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)

En NSABP C-08, un ensayo en fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG sérica en el test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab se

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

recuperó la función ovárica en un 86,2 % de estas mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre 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 relacionadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2 % 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 mostrado que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces los valores iniciales), con o sin proteinuria, están relacionados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, una edad >65 años estuvo relacionada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones con una frecuencia más alta observadas en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (CTCAE del NCI, versión 3.0); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados, en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 en Tromboembolia). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes con >65 años que en el grupo más joven (<65 años). En un estudio con pacientes con cáncer de ovario recidivante resistente a platino, también se notificó alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión con una tasa de, al menos, un 5 % superior en el grupo 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, incluida la perforación gastrointestinal, las complicaciones de la cicatrización, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hemorragia en pacientes de edad avanzada (>65 años) que recibieron 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.

El uso de bevacizumab no está aprobado en pacientes menores de 18 años. Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab en los informes publicados.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (ver también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, con las siguientes posibles manifestaciones concomitantes: disnea/dificultad para respirar, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también la sección 4.4 y Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (ver también la sección 4.4 e Hipertensión en la sección 4.8) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (ver también sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información sobre la proteinuria, ver sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal Hipertensión pulmonar Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron intervenciones quirúrgicas dentales invasivas (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 genéticos, congénitos y familiares	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6)

Estudios clínicos comparativos con Zirabev[®]

Los resultados del programa de ensayos clínicos con Zirabev[®] respaldan los perfiles de seguridad comparables de Zirabev[®] y Avastin (ver sección 5.1).⁴

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El bevacizumab se une con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el impulsor clave de la angiogénesis y vasculogénesis y por ende inhibe la unión del VEGF con sus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), sobre la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la formación de neovasculatura tumoral, por lo tanto, inhibe el crecimiento del tumor.

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

Efectos Farmacodinámicos

La administración de bevacizumab o su anticuerpo murino parental correspondiente a modelos de cáncer de xenotrasplantes en ratones atímicos originó una actividad antitumoral importante en diversos tipos de cáncer humano, por ejemplo, cáncer de colon, de mama, de páncreas y de próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

Eficacia Clínica

Carcinoma Metastásico del Colon o Recto (CCRm)

Se estudiaron la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en el carcinoma metastásico de colon o recto en tres ensayos aleatorizados clínicos controlados por principio activo en combinación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. El bevacizumab se combinó con dos regímenes de quimioterapia:

- AVF2107g: Un régimen 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/AF durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos aptos para el tratamiento de primera línea con irinotecán.

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

- NO16966: Bevacizumab a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina por vía oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o 5 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas en combinación con leucovorina más 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorina y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4) en pacientes sin tratamiento previo con bevacizumab.
- ML18147: Bevacizumab a una dosis de 5,0 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con una progresión de la enfermedad tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab. La utilización del régimen con irinotecán u oxaliplatino se cambió dependiendo de que el tratamiento de primera línea fuese con oxaliplatino o irinotecán.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

AVF2107g

En este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por principio activo se evaluó el bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para que recibieran 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). Como se especificó previamente, se suspendió la inscripción de pacientes en el grupo 3, una vez que se estableció y consideró aceptable la seguridad del bevacizumab con el régimen IFL. Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La edad media en general fue de 59,4 años; el 56,6% de los pacientes tuvieron un estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group [Grupo Oncológico Cooperativo del Este]) de 0, el 43% tuvo un valor de 1 y el 0,4% tuvo un valor de 2. El 15,5% había recibido radioterapia previa y el 28,4% quimioterapia previa.

La variable de eficacia primaria del ensayo fue la supervivencia general. La adición de bevacizumab a IFL dio lugar a aumentos estadísticamente significativos en la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta general (ver Tabla 4). El beneficio clínico, medido por la supervivencia general, se observó en los subgrupos de pacientes previamente especificados, incluidos los definidos por edad, sexo, estado funcional, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Los resultados de eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia usando el régimen IFL se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados de Eficacia para el Ensayo AVF2107g

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

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Relativo al grupo de control.

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

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

AVF2192g

En este ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado por principio activo se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con 5-FU/FA como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. Se aleatorizaron 105 pacientes al grupo con 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes al grupo con 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La adición de 5 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas al régimen de 5-FU/FA dio origen a tasas de respuesta objetivas más altas (ORR), una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada, y una tendencia en la supervivencia más prolongada en comparación con la quimioterapia con 5-FU/FA únicamente.

AVF0780g

En este ensayo clínico de fase II aleatorizado, abierto y controlado por principio activo se investigó el bevacizumab en combinación con el régimen de 5-FU/FA como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La edad media fue de 64 años. El 19% de los pacientes había recibido quimioterapia previa y el 14% radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para que recibieran 5-FU/FA en bolo 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). Se trataron pacientes hasta la progresión de la enfermedad. Los criterios primarios de valoración del ensayo fueron tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas al régimen de 5-FU/FA dio origen a tasas de respuesta objetivas más altas, una supervivencia libre de progresión más prolongada y una tendencia a la supervivencia más prolongada en comparación con la quimioterapia con 5-FU/FA únicamente (ver Tabla 4). Estos datos de eficacia son coherentes con los resultados del ensayo AVF2107g.

Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó bevacizumab en combinación con quimioterapia con 5-FU/FA se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 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
Cantidad de pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia general					
Tiempo mediano (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
(IC del 95%)				10,35-16,95	13,63-19,32
Cocientes de riesgos instantáneos ^c	-	0,52	1,01		0,79

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
valor p		0,073	0,978		0,16
Supervivencia libre de progresión					
Tiempo mediano (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Cociente de riesgos instantáneos		0,44	0,69		0,5
valor p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta general					
Tasa (porcentaje)	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 p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Tiempo mediano (meses)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (meses)	5,5-NA	6,1-NA	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b 10 mg/kg cada 2 semanas.

^c Relativo al grupo de control.

NA=no alcanzado.

NO16966

En este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab) se investigó bevacizumab a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina por vía oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX), administrados en un cronograma de 3 semanas o 5 mg/kg de bevacizumab en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo, con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4), administrados en un régimen de 2 semanas. El ensayo constó de dos fases: una fase inicial abierta de 2 grupos (Parte I) en la que los pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamientos distintos (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior factorial 2x2 de 4 grupos (Parte II) en la que los pacientes se aleatorizaron a cuatro grupos de tratamientos (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). En la Parte II, el tratamiento se asignó con doble ciego con respecto a bevacizumab.

Aproximadamente 350 pacientes se aleatorizaron en cada uno de los 4 grupos de ensayo en la Parte II del ensayo

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 5 Regímenes de Tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis inicial	Régimen
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatino leucovorina 5-Fluorouracilo	85 mg/m ² intravenoso 2 h 200 mg/m ² intravenoso 2 h 400 mg/m ² intravenoso en bolo, 600 mg/m ² intravenoso 22 h	Oxaliplatino el día 1 Leucovorina los días 1 y 2 5-Fluorouracilo intravenoso en bolo/perfusión, cada uno en los días 1 y 2
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1 antes del FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX O XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino Capecitabina	130 mg/m ² intravenoso 2 h 1000 mg/m ² vía oral 2 veces al día	Oxaliplatino el día 1 Capecitabina vía oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de una semana sin tratamiento)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1 antes del XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: Inyección intravenosa en bolo inmediatamente después de			

El principal parámetro de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo, hubo dos objetivos principales: demostrar que XELOX no presentaba ausencia de inferioridad a FOLFOX-4 y demostrar que bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 o la quimioterapia con XELOX era superior a la quimioterapia sola. Los dos objetivos principales se cumplieron:

- Se demostró la ausencia de inferioridad de los grupos con XELOX en comparación con los grupos con FOLFOX-4 en la comparación general en cuanto a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general en la población apta por protocolo.
- Se demostró la superioridad de los grupos con bevacizumab frente a los grupos con quimioterapia sola en la comparación general en cuanto a la supervivencia libre de progresión en la población con intención de tratar (IDT) (Tabla 6).

Los análisis secundarios de la SLP, basados en las evaluaciones de respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con bevacizumab (análisis expuestos en la Tabla 6), coherente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis combinado.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 6 Principales Resultados de Eficacia del Análisis de Superioridad (Población con IDT, Ensayo NO16966)

Criterio de valoración (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n=699)	Valor p
Criterio primario de valoración			
SLP mediana**	8,0	9,4	0,0023
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Criterios secundarios de valoración			
SLP mediana (durante el tratamiento)**	7,9	10,4	<0,0001
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta general (evaluación del investigador)**	49,2%	46,5%	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

*Los análisis de la supervivencia general en la fecha de corte de datos clínicos: 2007-01-31

**Los análisis principales en general en la fecha de corte de datos clínicos: 2006-01-31

^a Relativo al grupo de control

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la SLP mediana fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, el cociente de riesgo (CR)=0,89, IC del 97,5%=[0,73, 1,08], valor p=0,1871, los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX fueron 7,4 meses frente a 9,3 meses, CR=0,77, IC del 97,5%=[0,63, 0,94], valor p=0,0026.

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

ECOG E3200

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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

El principal parámetro de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (292 con FOLFOX-4, 293 con bevacizumab + FOLFOX-4 y 244 con monoterapia de bevacizumab). La adición de bevacizumab a FOLFOX-4 dio lugar a una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia. También se observaron mejoras estadísticamente considerables en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver la Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de Eficacia para el Ensayo E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Bevacizumab ^a
Cantidad de pacientes	292	293
Supervivencia general		
Mediana (meses)	10,8	13,0
(IC del 95%)	10,12-11,86	12,09-14,03
Cociente de riesgos instantáneos ^b	0,751 (valor p=0,0012)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Cociente de riesgos instantáneos	0,518 (valor p <0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor p <0,0001)	

^a 10 mg/kg cada 2 semanas

^b Relativo al grupo de control

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

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

ML18147

En este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto controlado 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 frente a quimioterapia basada en fluoropirimidina únicamente en pacientes con CCRm que han progresado en un régimen de primera línea con bevacizumab.

Se aleatorizaron pacientes con CCRm histológicamente confirmado y con una progresión de la enfermedad en una proporción 1:1 en los 3 meses posteriores a la suspensión de la terapia de primera línea con bevacizumab para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o quimioterapia (que cambió dependiendo de la quimioterapia de primera línea) basada en fluoropirimidina/irinotecán con bevacizumab o sin él. El tratamiento se entregó hasta una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal determinación del resultado fue la supervivencia global definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizó un total de 820 pacientes. La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina dio lugar a una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia en pacientes con CCRm que han progresado en un régimen de primera línea con bevacizumab (IDT=819) (ver la Tabla 8).

Tabla 8 Resultados de Eficacia del Estudio ML18147 (Población con IDT)

	ML18147	
	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino
Cantidad de pacientes	410	409
Supervivencia general		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Cociente de riesgos instantáneos (intervalo de confianza del 95%)	0,81 (0,69; 0,94) (valor p=0,0062)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Cociente de riesgos instantáneos (intervalo de confianza del 95%)	0,68 (0,59; 0,78) (valor p <0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes incluidos en el análisis	406	404
Tasa	3,9%	5,4%
	(valor p=0,3113)	

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

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

Además, se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y la diferencia no fue significativa.

El estudio E3200 utilizó una dosis equivalente de 5 mg/kg/semana de bevacizumab en pacientes no tratados previamente con bevacizumab, mientras el estudio ML18147 utilizó una dosis equivalente de 2,5 mg/kg/semana de pacientes previamente tratados con bevacizumab. Una comparación entre los ensayos sobre los datos de seguridad y eficacia está limitada por las diferencias entre dichos estudios, especialmente en poblaciones de pacientes, exposición previa a bevacizumab y regímenes de quimioterapia. Las dosis equivalentes tanto de 5 mg/kg/semana como de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab proporcionaron un beneficio estadísticamente considerable con respecto a la SG (CR=0,751 en el estudio E3200; CR=0,81 en el estudio ML18147) y la SLP (CR=0,518 en el estudio E3200; CR=0,68 en el estudio ML18147). En cuanto a la seguridad, existió una incidencia mayor general de eventos adversos de grado 3 a 5 (EA) en el estudio E3200 relativo al estudio ML18147.

Cáncer de Mama Metastásico (CMm)

Se diseñaron dos amplios ensayos de fase III para investigar el efecto del tratamiento de bevacizumab en combinación con agentes individuales de quimioterapia determinados por el criterio primario de valoración de la SLP. Se observó una mejora estadísticamente significativa y de importancia clínica en la SLP en ambos ensayos.

Los resultados de la SLP para los agentes individuales de quimioterapia se encuentran resumidos más adelante, incluidos en la indicación:

- Estudio E2100 (paclitaxel)
 - Aumento mediano de la SLP de 5,6 meses, CR=0,421 (p <0,0001, IC del 95%=0,343; 0,516)
- Estudio AVF3694g (capecitabina)
 - Aumento mediano de la SLP de 2,9 meses, CR=0,69 (p <0,0002, IC del 95%=0,56; 0,84)

Más detalles de cada estudio y sus resultados se proporcionan a continuación.

ECOG E2100

En el ensayo E2100 clínico, multicéntrico abierto, aleatorizado, controlado por principio activo se evaluó el bevacizumab en combinación con el paclitaxel para cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para cáncer metastásico localmente recidivante. Se aleatorizaron pacientes a paclitaxel solo (90 mg/m² intravenoso durante 1 h una vez a la semana, tres de cada cuatro semanas) o en combinación con bevacizumab (perfusión intravenosa de 10 mg/kg cada dos semanas). Se permitió una terapia hormonal previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Se permitió una terapia

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

adyuvante con taxanos solo si se completó al menos 12 meses antes de la entrada al ensayo. De los 722 pacientes en el ensayo, la mayoría de ellos tenían la enfermedad HER2 negativo (90%) y una pequeña cantidad de pacientes con un estado HER2 positivo confirmado (2%) o desconocido (8%), que se habían tratado previamente con o que no eran considerados adecuados para la terapia con trastuzumab. Además, un 65% de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante incluido el 19% antes de los taxanos y el 49% antes de las antraciclinas. Se excluyeron los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluso las lesiones cerebrales previamente tratadas o resecaadas.

En el ensayo E2100, se trató a los pacientes hasta la progresión de la enfermedad. En situaciones donde se requirió la suspensión temprana de la quimioterapia, el tratamiento con bevacizumab como único agente continuó hasta la progresión de la enfermedad. Las características de los pacientes eran similares en los grupos de ensayo. El criterio primario de valoración de este ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basado en la evaluación de los investigadores del ensayo sobre la progresión de la enfermedad. Asimismo, también se realizó una revisión independiente del criterio de valoración primario. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 Resultados de Eficacia del Ensayo E2100

Supervivencia Libre de Progresión				
	Evaluación del investigador*		Evaluación del IRF	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediana de la SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
CR (IC del 95%)	0,421 (0.343; 0.516)		0,483 (0.385; 0.607)	
valor p	<0,0001		<0,0001	
Tasas de respuesta (para pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación del investigador		Evaluación del IRF	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/bevacizumab (n=229)
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
valor p	<0,0001		<0,0001	

* Análisis principal

Supervivencia general

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediana de la SG (meses)	24,8	26,5
CR (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
valor p	0,1374	

Se observó el beneficio clínico de bevacizumab determinado por la SLP en todos los subgrupos preespecificados analizados (incluido el intervalo libre de enfermedad, la cantidad de localizaciones metastásicas, la recepción previa de la quimioterapia adyuvante y el estado del receptor de estrógeno).

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

AVF3694g

El estudio AVF3694 fue un ensayo de fase III controlado con placebo aleatorizado, multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con la quimioterapia en comparación con la quimioterapia más placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama localmente recidivante o metastásico HER-2 negativo.

Se escogió la quimioterapia a discreción del investigador antes de la aleatorización en una proporción 2:1 para recibir quimioterapia más bevacizumab o quimioterapia más placebo. Las elecciones de quimioterapia contemplaban capecitabina, taxano (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel) y agentes basados en antraciclinas (doxorubicina/ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida) administrados cada tres semanas. Se administró bevacizumab o placebo a una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

En este estudio se incluyó una fase de tratamiento con enmascaramiento, una fase opcional abierta posterior a la progresión y una fase de seguimiento de la supervivencia. Durante la fase de tratamiento con estado de ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y medicamentos (bevacizumab o placebo) cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad que limitara el tratamiento o la muerte. Sobre la progresión de la enfermedad documentada, los pacientes que ingresaron a la fase opcional abierta podían recibir bevacizumab abierto junto con una amplia variedad de terapias de segunda línea.

Se realizaron análisis estadísticos de manera independiente para 1) pacientes que recibieron capecitabina en combinación con bevacizumab o placebo y 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas o taxanos en combinación con bevacizumab o placebo. El criterio primario de valoración del estudio fue la SLP mediante la evaluación del investigador. Además, un comité de revisión independiente (IRC) evaluó también el criterio primario de valoración.

Los resultados de este estudio a partir del protocolo final que definió los análisis para la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta para la cohorte de capecitabina independientemente potenciada del estudio AVF3694g se presentan en la Tabla 10. También se presentaron los resultados de un análisis de supervivencia exploratoria general que incluyen 7 meses adicionales de seguimiento (aproximadamente el 46% de los pacientes había muerto). El porcentaje de pacientes que recibieron bevacizumab en la fase abierta fue de un 62,1% en el grupo con capecitabina + placebo y un 49,9% en el grupo con capecitabina + bevacizumab.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 10 Resultados de Eficacia del Estudio AVF3694g: – Capecitabina^a y Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/Pl)

Supervivencia libre de progresión ^b				
	Evaluación del investigador		Evaluación del IRC	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)
Mediana de la SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Cocientes de riesgos instantáneos frente al grupo con placebo (IC del 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
valor p	0,0002		0,0011	
Tasas de respuesta (para pacientes con enfermedad medible) ^b				
	Cap + Pl (n=161)		Cap + Bevacizumab (n=325)	
% de pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
valor p	0,0097			
Supervivencia global ^b				
CR (IC del 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
Valor p (exploratorio)	0,33			

^a1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante 14 días administrado cada 3 semanas

^b Los análisis estratificados incluyeron toda la progresión y los eventos de muerte, salvo aquellos donde se inició una terapia al margen del protocolo (NPT) antes de la progresión documentada, se censuraron los datos de aquellos pacientes en la última evaluación del tumor antes de comenzar la NPT.

Se realizó un análisis no estratificado de la SLP (evaluada por un investigador) que no censuró la terapia al margen del protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados principales de la SLP.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Cáncer Pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de Primera Línea de CPNM no Escamoso en Combinación con Quimioterapia Basada en Platino

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

E4599

El E4599 fue un ensayo abierto, aleatorizado, controlado con principio activo y multicéntrico en el que se evaluó el bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado a nivel local (etapa IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante que no presentara una histología celular de células escamosas.

Se aleatorizó a los pacientes a una quimioterapia basada en platino (paclitaxel 200 mg/m²) y carboplatino, ABC=6,0, tanto mediante perfusión intravenosa (PC) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos, como en combinación con bevacizumab en dosis de 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Después de completar seis ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, o después de la interrupción prematura de la quimioterapia, se continuó administrando bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad a los pacientes en el grupo con bevacizumab + carboplatino y paclitaxel. Se aleatorizó a 878 pacientes a los dos grupos.

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

El criterio primario de valoración fue la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 Resultados de Eficacia para el Ensayo E4599

	Grupo 1	Grupo 2
	Carboplatino/Paclitaxel	Carboplatino/Paclitaxel + Bevacizumab
Cantidad de pacientes	444	434

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Supervivencia general		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Cociente de riesgos instantáneos	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	0,65 (p <0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta general		
Tasa (porcentaje)	12,9	29,0 (p <0,0001)

En un análisis exploratorio, la magnitud del beneficio del bevacizumab sobre la supervivencia global fue menos pronunciada en el subgrupo de pacientes que no presentaron histología de adenocarcinoma.

BO17704

El Ensayo BO17704 fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego de bevacizumab añadido a cisplatino y gemcitabina, frente al placebo, el cisplatino y la gemcitabina en pacientes con CPNM de células no escamosas (de etapa IIIb con metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pleural o pericárdico maligno), metastásico o recidivante, que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. El criterio primario de valoración fue la supervivencia libre de progresión, y los criterios secundarios de valoración para el ensayo incluyeron la duración de la supervivencia global.

Se aleatorizó a los pacientes a una quimioterapia basada en platino, dosis de 80 mg/m² de cisplatino por perfusión intravenosa en el Día 1 y dosis de 1250 mg/m² de gemcitabina por perfusión intravenosa en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos (CG) con placebo, o CG con bevacizumab en una dosis de 7,5 o 15 mg/kg por perfusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos con bevacizumab, los pacientes podían recibir tratamiento con bevacizumab como agente único cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presentara una toxicidad inaceptable. Los resultados del ensayo revelan que un 94% (277/296) de los pacientes elegibles continuaron el tratamiento con bevacizumab como agente único en el ciclo 7. Una proporción elevada de pacientes (aproximadamente un 62%) continuó con una serie de terapias anticancerígenas no especificadas por el protocolo, lo cual puede haber afectado el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12 Resultados de Eficacia para el Ensayo BO17704

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo	Cisplatino/Gemcitabina a + Bevacizumab	Cisplatino/Gemcitabina na + Bevacizumab
--	-------------------------------------	--	---

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Cantidad 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		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Mejor tasa de respuesta general ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a Pacientes con enfermedad medible en el período inicial

Supervivencia general			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p=0,4203)	13,4 (p=0,7613)
Cociente de riesgos instantáneos		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Tratamiento de Primera Línea de CPNM No Escamoso con Mutaciones que Activan el EGFR en Combinación con Erlotinib

JO25567

El Estudio JO25567 fue un estudio de Fase II, aleatorizado, abierto y multicéntrico que se realizó en Japón para evaluar la eficacia y la seguridad del bevacizumab administrado junto con erlotinib en pacientes con CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras del EGFR (eliminación del exón 19 o mutación en el exón 21 L858R) que no habían recibido antes ninguna terapia sistémica para la enfermedad en etapa IIIB/IV o recidivante.

El criterio primario de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) con base en la evaluación de la revisión independiente. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la supervivencia global, la tasa de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta y la seguridad.

Se determinó el estado de la mutación del EGFR antes de la selección de los pacientes, y se aleatorizó a 154 pacientes para recibir erlotinib + bevacizumab (150 mg diarios de erlotinib por vía oral + bevacizumab [15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas]) o una monoterapia de erlotinib (150 mg diarios por vía oral) hasta la progresión de la enfermedad (PD) o hasta que se presentara una toxicidad inaceptable. Sin una PD, la interrupción de un componente del tratamiento del estudio

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

en el grupo con erlotinib + bevacizumab no llevó a la interrupción del otro componente del tratamiento del estudio como se especificó en el protocolo del estudio.

Los resultados de eficacia del estudio se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de Eficacia del Estudio JO25567

	Erlotinib N=77 [#]	Erlotinib + Bevacizumab N=75 [#]
SLP ^ (meses)		
Mediana	9,7	16,0
CR (IC del 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
valor p	0,0015	
Tasa de Respuesta General		
Tasa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
valor p	0,4951	
Supervivencia global *		
(meses)	48,5 47,4	48,4 47,0
Mediana	0,91 (0,56; 1,46) 0,81 (0,53; 1,23)	
CR (IC del 95%)	0,6838 0,3267	
valor p		

Se aleatorizó a un total de 154 pacientes (con puntajes de 0 o 1 en la Escala de estado funcional del ECOG). Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados interrumpieron su participación en el estudio antes de recibir el tratamiento del estudio

^ Revisor independiente en estado ciego (análisis primario definido por protocolo)

* Análisis exploratorio; el análisis actualizado de la supervivencia global (SG) en la fecha de corte clínico en de ~~2015-10-28~~ **31 de octubre de 2017**, ~~aproximadamente un 45% el~~ **59%** de los pacientes habían fallecido, y, por lo tanto, la SG se considera inmadura.

IC=intervalo de confianza; CR=cociente de riesgos instantáneos; del análisis de regresión de Cox sin estratificar; NR=no alcanzado.

Cáncer de Células Renales Avanzado y/o Metastásico (CCRm)

Bevacizumab en Combinación con Interferón alfa-2a para el Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Células Renales Avanzado y/o Metastásico (BO17705)

Este fue un ensayo de Fase III aleatorizado y doble ciego que se desarrolló para evaluar la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con el interferón (IFN) alfa-2a frente al interferón 2a solo como tratamiento de primera línea en el CCRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) presentaron un estado funcional de Karnofsky (KPS) de $\geq 70\%$, sin metástasis en el SNC y con una función orgánica adecuada. Se realizó una nefrectomía para el carcinoma de células renales

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

primario. Se administraron 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad. El IFN alfa-2a se administró hasta las 52 semanas o hasta la progresión de la enfermedad en una dosis inicial recomendada de 9 mUI tres veces a la semana, lo que permitió una reducción de la dosis a 3 mUI tres veces a la semana en 2 pasos. Los pacientes se estratificaron según el país, y se demostró que el puntaje según los criterios de Motzer y los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados para los factores de pronóstico.

El criterio primario de valoración fue la supervivencia global, y los criterios secundarios de valoración del ensayo incluyeron la supervivencia libre de progresión. La adición del bevacizumab al IFN alfa-2a aumentó de manera significativa la SLP y la tasa de respuesta objetiva del tumor. Estos resultados se confirmaron mediante una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento en el criterio primario de valoración de la supervivencia global en 2 meses no fue significativo (CR=0,91). Una proporción elevada de pacientes (aproximadamente un 63% en el grupo con IFN/placebo, y un 55% en el grupo con bevacizumab/IFN) recibieron varias terapias anticancerígenas no específicas posteriores al ensayo, incluida la administración de agentes antineoplásicos, lo cual puede haber tenido un efecto sobre el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 14

Tabla 14 Resultados de Eficacia para el Ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Cantidad de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Cociente de riesgos instantáneos	0,63	
IC del 95%	0,52; 0,75 (Valor p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
N	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4% (Valor p < 0,0001)

^a Interferón alfa-2a 9 mUI 3×/semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Supervivencia general		
-----------------------	--	--

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Mediana (meses)	21,3	23,3
Cociente de riesgos instantáneos	0,91	
IC del 95%	0,76; 1,10 (valor p 0,3360)	

Un modelo exploratorio multivariante de regresión de Cox en el que se utilizó la selección hacia atrás, señaló que los siguientes factores de pronóstico iniciales se encontraban estrechamente asociados con la supervivencia independientemente del tratamiento: sexo, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses previos al ingreso en el ensayo, cantidad de lugares metastásicos, suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo, puntaje según los criterios de Motzer. El ajuste de estos valores iniciales dio como resultado un cociente de riesgos instantáneos del tratamiento de 0,78 (IC del 95% [0,63; 0,96]; p=0,0219), que indicó una reducción de un 22% en el riesgo de muerte para los pacientes en el grupo con bevacizumab + IFN alfa-2a, en comparación con el grupo con IFN alfa-2a.

Noventa y siete (97) pacientes en el grupo con IFN alfa-2a y 131 pacientes en el grupo con bevacizumab redujeron la dosis del IFN alfa-2a de 9 mUI a 6 mUI o 3 mUI tres veces a la semana según lo preespecificado en el protocolo. La reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar la combinación de bevacizumab e IFN alfa-2a con base en las tasas de SLP sin eventos en el transcurso del tiempo, como lo muestra un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el grupo con bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 mUI o 3 mUI durante el ensayo, presentaron a los 6, 12 y 18 meses tasas de SLP sin eventos de un 73%, un 52% y un 21%, respectivamente, en comparación con un 61%, un 43% y un 17% en la población total de pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Este fue un ensayo clínico de Fase II, aleatorizado, doble ciego en el que se investigó el tratamiento con bevacizumab 10 mg/kg en un cronograma de 2 veces a la semana con la misma dosis de bevacizumab en combinación con 150 mg diarios de erlotinib, en pacientes CCR de células claras metastásico. Se aleatorizó un total de 104 pacientes al tratamiento en este ensayo: 53 al grupo con 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas más placebo y 51 al grupo con 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas más 150 mg de erlotinib diarios. El análisis del criterio primario de valoración no reveló diferencias entre el grupo con bevacizumab + placebo y el grupo con bevacizumab + erlotinib (mediana de SLP de 8,5 meses, frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada grupo presentaron una respuesta objetiva. La incorporación del erlotinib al tratamiento con bevacizumab no provocó ninguna mejoría en la SG (CR=1,764; p=0,1789), la duración de la respuesta objetivo (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas (CR=1,172; p=0,5076).

AVF0890

Este fue un ensayo aleatorizado de Fase II que se realizó para comparar la eficacia y la seguridad del bevacizumab frente al placebo. Se aleatorizó a un total de 116 pacientes para recibir tratamiento

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

con 3 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas (n=39), 10 mg/kg cada 2 semanas, (n=37) o placebo (n=40). Un análisis intermedio reveló que hubo una prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad en el grupo con 10 mg/kg, en comparación con el grupo con placebo (cociente de riesgos instantáneos; 2,55; p <0,001). Hubo una pequeña diferencia, de importancia limítrofe, entre el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad en el grupo con 3 mg/kg y el que se observó en el grupo con placebo (cociente de riesgos instantáneos: 1,26; p=0,053). Cuatro pacientes presentaron una respuesta objetiva (parcial), y a todos ellos se les administró la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; el ORR para la dosis de 10 mg/kg fue de un 10%.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Cáncer Peritoneal Primario, de Trompa de Falopio, o de Ovario Epitelial

Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Ovario

La seguridad y la eficacia del bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo se estudió en dos ensayos de Fase III (GOG-0218 y BO17707) en los que se evaluó el efecto de la incorporación del bevacizumab al carboplatino y el paclitaxel, en comparación con el régimen de quimioterapia sola.

GOG-0218

El Estudio GOG-0218 fue un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres grupos, en el que se evaluó el efecto de la incorporación del bevacizumab a un régimen aprobado de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo avanzado (Etapas IIIB, IIIC y IV, según la clasificación de etapas de la FIGO de 1988).

Se excluyó del estudio a los pacientes que hubieran recibido anteriormente un tratamiento con bevacizumab o una terapia anticancerígena sistémica para el cáncer de ovario (p. ej., quimioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con inhibidores de la tirosina quinasa o terapia hormonal), o a una radioterapia en el abdomen o la pelvis.

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

- Grupo con CPP: Cinco ciclos de placebo (con comienzo en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguidos por el placebo solo, durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.
- Grupo con CPB15: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas, con comienzo en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguidos por el placebo solo, durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.
- Grupo con CPB15+: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas, con comienzo en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguidos de una administración continua de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) como agente único durante un total de hasta 15 meses de tratamiento.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca (87% en los tres grupos); la mediana de la edad fue de 60 años en los grupos con CPP y con CPB15, y de 59 años en el grupo con CPB15+; y un 29% de los pacientes en los grupos con CPP o con CPB15, y un 26% en el grupo con CPB15+, tenían más de 65 años. En general, aproximadamente un 50% de los pacientes tuvo un puntaje de 0 en la escala de estado funcional del Gynaecologic Oncology Group (GOG-PS) en el período inicial; un 43% presentó un puntaje de 1 en la GOG-PS, y un 7% presentó un puntaje de 2 en la GOG-PS. La mayoría de los pacientes presentó un cáncer epitelial de ovario (EOC; un 82% en

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

los grupos con CPP y con CPB15, un 85% en el grupo con CPB15+), seguido por el cáncer primario de peritoneo (PPC; un 16% en el grupo con CPP, un 15% en el grupo con CPB15, un 13% en el grupo con CPB15+) y el cáncer de las trompas de Falopio (CTF; un 1% en el grupo con CPP, un 3% en el grupo con CPB15, un 2% en el grupo con CPB15+). La mayoría de los pacientes presentó una histología de tipo de adenocarcinoma seroso (un 85% en el grupo con CPP y CPB15, un 86% en el grupo con CPB15+). En general, aproximadamente un 34% de los pacientes presentó una enfermedad en Etapa III según la clasificación de etapas de la FIGO con una citorreducción óptima con enfermedad residual evidente, un 40% presentó una Etapa III con una citorreducción subóptima y un 26% eran pacientes en Etapa IV.

El criterio primario de valoración fue la SLP con base en la evaluación por parte del investigador de la progresión de la enfermedad, según los escaneos radiológicos de los niveles de CA 125, o el protocolo de insuficiencia sintomática. Además, se realizó un análisis preespecificado de la censura de los datos para los eventos de progresión del CA-125, además de una revisión independiente de la SLP, según lo determinado por los escaneos radiológicos.

El ensayo cumple con su objetivo primario de mejoría de la SLP. En comparación con los pacientes tratados con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) sola en el contexto de una terapia de primera línea, los pacientes a los que se les administró bevacizumab en una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y prosiguieron luego al tratamiento con el bevacizumab solo (CPB15+), mostraron una mejoría clínicamente significativa y de importancia estadística en la SLP.

En los pacientes que solamente recibieron tratamiento con el bevacizumab en combinación con la quimioterapia, y no continuaron el tratamiento con bevacizumab solo (CPB15) no se observaron beneficios clínicamente significativos en la SLP.

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados de Eficacia del Estudio 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 (IC del 95%) ²		0,89	0,70
Valor p ^{3,4}		(0,78; 1,02) 0,0437	(0,61; 0,81) <0,0001
Tasa de respuesta objetiva ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15+ (n=403)
% de pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

valor 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 (IC del 95%) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
Valor p ³		0,2197	0,0641

¹ El investigador evaluó el análisis de la SLP especificado en el protocolo del Estudio del GOG (sin censura ni para las progresiones de la CA-125 ni para la NPT antes de la progresión de la enfermedad) con fecha de corte de datos en 2010-02-25.

² En relación con el grupo de control; cociente de riesgos instantáneos estratificado.

³ Valor p de rango logarítmico unilateral

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

⁵ Pacientes con enfermedad medible en el período inicial.

⁶ El análisis final de la supervivencia global se realizó cuando un 46,9% de los pacientes había fallecido.

Se realizaron análisis preespecificados de la SLP, todos con una fecha de corte de 2009-09-29. Los resultados de estos análisis preespecificados son los siguientes:

- El análisis especificado por protocolo de la SLP evaluada por el investigador (sin censura de la progresión del CA-125 o de las terapias no establecidas en el protocolo [NPT]) revela un cociente de riesgos instantáneos estratificado de 0,71 (IC del 95%: 0,61-0,83; valor p de rango logarítmico unilateral < 0,0001) cuando se compara el grupo con CPB15+ con el grupo con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el grupo con CPP y de 14,1 meses en el grupo con CPB15+.
- El análisis primario de la SLP evaluada por el investigador (con censura de la progresión de la CA-125 y las NPT) muestra un cociente de riesgos instantáneos estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75; valor p de rango logarítmico de unilateral < 0,0001) cuando se compara el grupo con CPB15+ con el grupo con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el grupo con CPP y de 18,2 meses en el grupo con CPB15+.
- Según lo determinado por el comité de revisión independiente, el análisis de la SLP (con censura para las NPT) muestra un cociente de riesgos instantáneos estratificado de 0,62 (IC del 95%: 0,50-0,77; valor p de rango logarítmico de unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 meses en el grupo con CPP y de 19,1 meses en el grupo con CPB15+.

Los análisis en subgrupos de la SLP por etapa de la enfermedad y por estado de citoreducción se resumen en la Tabla 16. Estos resultados demuestran la robustez del análisis de la SLP como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 16: Resultados de la SLP¹ por Etapa de la Enfermedad y Estado de Citoreducción del Estudio GOG-0218

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa III con Cito#reducción 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 (IC del 95%) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa III con Cito#reducción 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 (IC del 95%) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Mediana de la SLP (meses)	9,5	10,4	12,8
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ El investigador evaluó el análisis de la SLP especificado en el protocolo del Estudio del GOG (sin censura ni para las progresiones de la CA-125 ni para la NPT antes de la progresión de la enfermedad) con fecha de corte de datos en 2010-02-25.

² Con enfermedad residual evidente.

³ Un 3,7% de la población aleatorizada en general presentó la enfermedad en etapa IIIB.

⁴ En relación con el grupo de control.

BO17707 (ICON7)

El BO17707 fue un estudio de Fase III, de dos grupos, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, en el que se comparó el efecto de la incorporación del bevacizumab al tratamiento con carboplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo en etapa I o IIA según la FIGO (solamente de grado 3 o con histología de células claras; n=142) o en etapa IIB-IV según la FIGO (todos los grados y todos los tipos histológicos; n=1386) después de una cirugía (NCI-CTCAE, v.3). En este ensayo se utilizó la

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

versión de 1988 de la clasificación de etapas de la FIGO.

Se excluyó del estudio a los pacientes que hubieran recibido anteriormente un tratamiento con bevacizumab o una terapia anticancerígena sistémica para el cáncer de ovario (p. ej., quimioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con inhibidores de la tirosina quinasa o terapia hormonal), o a una radioterapia en el abdomen o la pelvis.

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

- Grupo con CP: Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración
- Grupo con CPB7,5+: Carboplatino (ABC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas más bevacizumab (7,5 mg/kg cada 3 semanas) hasta por 12 meses (la administración del bevacizumab se iniciaba en el ciclo 2 de la quimioterapia si el tratamiento se iniciaba en el plazo de las 4 semanas siguientes a la operación, o en el ciclo 1 si el tratamiento se iniciaba más de 4 semanas después de la cirugía).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca (un 96%), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos grupos de tratamiento; un 25% de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían 65 años o más y aproximadamente un 50% de los pacientes obtuvo un puntaje de 1 en la ECOG-PS, y un 7% de los pacientes en cada grupo de tratamiento obtuvo un puntaje de 2 en la ECOG PS. El EOC se presentó en la mayoría de los pacientes (87,7%), seguido por el PPC (6,9%) y el CTF (3,7%), o una mezcla de los tres orígenes (1,7%). La etapa III según la FIGO se presentó en la mayoría de los pacientes (un 68% en ambos grupos), seguida por la Etapa IV (un 13% y un 14%), la Etapa II (un 10% y un 11%) y la Etapa I (un 9% y un 7%) de la FIGO. La mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento (un 74% y un 71%) presentaron tumores primarios escasamente diferenciados (Grado 3) en el período inicial. La incidencia de cada subtipo histológico de CEO fue similar entre los grupos de tratamiento; un 69% de los pacientes en cada grupo de tratamiento presentó un tipo histológico de adenocarcinoma seroso.

El criterio de valoración primario fue la SLP, según la evaluación del investigador con base en los RECIST.

El ensayo cumple con su objetivo primario de mejoría de la SLP. En comparación con los pacientes tratados con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) sola en el contexto del tratamiento de primera línea, los pacientes que recibieron el tratamiento con bevacizumab en una dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con la quimioterapia y continuaron el tratamiento con bevacizumab por hasta 18 ciclos tuvieron una mejoría significativa en la SLP.

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17: Resultados de Eficacia del Estudio BO17707 (ICON7)

Supervivencia Libre de Progresión		
	CP	CPB7,5+

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

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

¹ En pacientes con enfermedad medible en el período inicial.

² Análisis de la SLP evaluada por el investigador con fecha de corte de datos de 2010-11-30.

³ Análisis final de la supervivencia global realizado cuando un 46,7% de los pacientes había fallecido con fecha de corte de datos de 2013-03-31.

El análisis primario de la SLP evaluada por el investigador con una fecha de corte de datos de 2010-02-28 revela un cociente de riesgos instantáneos sin estratificar de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91; valor p de rango logarítmico bilateral de 0,0010) con una mediana de SLP de 16,0 meses en el grupo con CP y de 18,3 meses en el grupo con CPB7,5+.

Los análisis en subgrupos de la SLP por etapa de la enfermedad y por estado de cito#reducción se resumen en la Tabla 18. Estos resultados demuestran la robustez del análisis primario de la SLP como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 18: Resultados de la SLP1 por Etapa de la Enfermedad y Estado de la Cito#reducción del Estudio BO17707 (ICON7)

Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa III con Cito#reducción Óptima ^{2,3}		
Mediana de la SLP (meses) Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) ⁴	CP (n=368) 17,7	CPB7,5+ (n=383) 19,3 0,89 (0,74; 1,07)
Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa III con Cito#reducción Subóptima ³		

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Mediana de la SLP (meses) Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) ⁴	CP (n=154) 10,1	CPB7,5+ (n=140) 16,9 0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes Aleatorizados con Enfermedad en Etapa IV		
Mediana de la SLP (meses) Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%) ⁴	CP (n=97) 10,1	CPB7,5+ (n=104) 13,5 0,74 (0,55; 1,01)

¹ Análisis de la SLP evaluada por el investigador con fecha de corte de datos de 2010-11-30.

² Con o sin enfermedad residual evidente.

³ Un 5,8% de la población aleatorizada en general presentó la enfermedad en etapa IIIB.

⁴ En relación con el grupo de control.

Cáncer de Ovario Recidivante

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

- En el ensayo AVF4095g, se evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con carboplatino y gemcitabina, seguido por bevacizumab como agente único, en pacientes con cáncer epitelial de ovarios, cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario de peritoneo recidivantes y sensible al platino.
- En el ensayo GOG-0213, se evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguidos por bevacizumab como agente único en pacientes con cáncer epitelial de ovarios, cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario de peritoneo recidivantes y sensible al platino.
- En el ensayo MO22224, se evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer epitelial de ovarios, cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario de peritoneo recidivantes y resistentes al platino.

AVF4095g

Se estudió la seguridad y la eficacia del bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario de peritoneo recidivantes y sensibles al platino que no se habían sometido a quimioterapia previamente en el contexto

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

recidivante ni a un tratamiento previo con el bevacizumab, en un ensayo de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AVF4095g). En el estudio se comparó el efecto de incorporar el bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino y gemcitabina y continuar el tratamiento con el bevacizumab como agente único hasta la progresión, frente al efecto del carboplatino y la gemcitabina solos.

Solamente se incluyeron en el estudio pacientes con carcinomas de ovario, carcinomas primarios de peritoneo o carcinomas de trompa de Falopio que hubieran reaparecido >6 meses después de la quimioterapia basada en platino y que no se hubieran sometido a quimioterapia en el contexto de una recurrencia ni se hubieran sometido a una terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos a los receptores del VEGF.

Se asignó un total de 484 pacientes con enfermedad medible en una proporción de 1:1 a uno de los siguientes grupos:

- Carboplatino (ABC 4, Día 1) y gemcitabina (1000 mg/m² en los Días 1 y 8) y placebo concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos por placebo solo (cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (ABC 4; Día 1) y gemcitabina (1000 mg/m² en los Días 1 y 8) y bevacizumab concurrente (15 mg/kg en el Día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos por bevacizumab solo (15 mg/kg cada 3 semanas), hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

El criterio primario de valoración fue la supervivencia libre de progresión con base en la evaluación del investigador mediante el método RECIST 1.0. Los criterios adicionales de valoración incluyeron la respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la seguridad y la supervivencia global. También se realizó una revisión independiente del criterio primario de valoración. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 19.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 19: Resultados de Eficacia del Estudio AVF4095g

Supervivencia Libre de Progresión				
	Evaluación del Investigador		Evaluación del IRC	
	Placebo +C/G (n=242)	Bevacizumab + C/ G (n=242)	Placebo +C/G (n=242)	Bevacizumab + C/ G (n=242)
<i>Sin Censura para las</i>				
Mediana de la SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor p	<0,0001		<0,0001	
<i>Con Censura para las NPT</i>				
Mediana de la SLP	8,4	12,4	8,6	12,3
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor p	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
	Evaluación del Investigador		Evaluación del IRC	
	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 p	<0,0001		<0,0001	
Supervivencia general				
	Placebo + C/G (n=242)		Bevacizumab + C/G (n=242)	
Mediana de la SG	32,9		33,6	
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del	0,952 [0,771; 1,176]			
valor p	0,6479			

Los análisis de la SLP en subgrupos según la recurrencia desde la última terapia basada en platino se resumen en la Tabla 20.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 20: Supervivencia Libre de Progresión en función del Tiempo desde la Última Terapia Basada en Platino hasta la Recurrencia

Tiempo transcurrido desde la terapia basada en platino hasta la recurrencia	Evaluación del Investigador	
	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab + C/G (n=242)
6-12 meses (n=202)		
Mediana	8,0	11,9
Cocientes de riesgos	0,41 (0,29-0,58)	
>12 meses (n=282)		
Mediana	9,7	12,4
Cocientes de riesgos	0,55 (0,41-0,73)	

GOG-0213

En el ensayo GOG-0213, un ensayo de Fase III, aleatorizado, controlado y abierto, se estudió la seguridad y la eficacia del bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario de peritoneo recidivantes y sensibles al platino que no se hubieran sometido previamente a quimioterapia en el contexto de una recurrencia. No había ningún criterio de exclusión para una terapia antiangiogénica anterior. En el estudio se evaluó el efecto de la incorporación del bevacizumab a la combinación de carboplatino + paclitaxel, y la continuación de la administración del bevacizumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable, en comparación con la combinación de carboplatino + paclitaxel sola.

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

- Grupo con CP: Carboplatino (ABC 5) y paclitaxel (175 mg/m² por vía intravenosa) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos.
- Grupo con CPB: Carboplatino (ABC 5) y paclitaxel (175 mg/m² por vía intravenosa) y bevacizumab concurrente (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos, seguidos por Avastin solo (15 mg/kg cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

La mayoría de los pacientes tanto en el grupo con CP (un 80,4%) como en el grupo con CPB (un 78,9%) eran de raza blanca. La mediana de edad fue de 60,0 años en el grupo con CP y de 59,0 años en el grupo con CPB. La mayoría de los pacientes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) se encontraban en la categoría etaria de <65 años. En el período inicial, la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentó un puntaje en la escala del GOG PS de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) o de 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Se informó un puntaje de 2 en la escala de GOG PS en el período inicial en un 0,9% de los pacientes en el grupo con CP y en un 1,2% de los pacientes en el grupo con CPB.

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

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la supervivencia global (OS). El criterio de valoración secundario de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de Eficacia^{1,2} del Estudio GOG-0213

Criterio primario de valoración		
Supervivencia global (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de la SG (meses)	37,3	42,6
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (CRFe) ^a	0,823 [IC: 0,680; 0,996]	
Valor p	0,0447	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (formulario de registro) ^b	0,838 [IC: 0,693; 1,014]	
Valor p	0,0683	
Criterio Secundario de Valoración		
Supervivencia libre de progresión (SLP)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana de la SLP (meses)	10,2	13,8
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,613 [IC: 0,521; 0,721]	
valor p	<0,0001	

¹ Análisis Final² Los investigadores determinaron las evaluaciones del tumor y las evaluaciones de la respuesta mediante los criterios RECIST del GOG (Lineamiento de los RECIST revisado (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a El cociente de riesgos instantáneos se estimó a partir de modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificados en función de la duración del intervalo libre de platino antes de la inscripción en este estudio mediante un CRFe (formulario de informe de casos electrónico), o según el estado de cito#reducción quirúrgica secundaria (Sí/No; Sí=se aleatorizó para someterse a una cito#reducción o para no someterse a una cito#reducción; No=no es candidato(a) o no dio el consentimiento para la cito#reducción).

^b Estratificado según la duración del intervalo libre de tratamiento antes de la inscripción en este estudio mediante el formulario de registro, y estado de cito#reducción quirúrgica secundaria (Sí/No).

El ensayo cumplió su objetivo primario de mejoría de la SG. El tratamiento con el bevacizumab en una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en combinación con la quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido por bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable dio como resultado, cuando los datos se derivaron del CRFe, una mejoría clínica significativa y de importancia estadística en la SG, en comparación con el tratamiento con la combinación de carboplatino y paclitaxel sola.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

MO22224

En el Estudio MO22224, se evaluó la eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con la quimioterapia para el cáncer epitelial de ovario, el cáncer de trompa de Falopio o el cáncer primario de peritoneo recidivantes y resistentes al platino. Este estudio se diseñó como una evaluación de Fase III, abierta, aleatorizada y de dos grupos del bevacizumab más la quimioterapia (CT + BV), frente a la quimioterapia (CT) sola.

Se inscribió a un total de 361 pacientes en este estudio y se les administró quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada [PLD]) sola, o en combinación con bevacizumab:

- Grupo con CT (quimioterapia sola):
 - 80 mg/m² de paclitaxel en una perfusión intravenosa de 1 hora los Días 1, 8, 15 y 22, cada 4 semanas.
 - 4 mg/m² de topotecán como una perfusión intravenosa de 30 minutos los Días 1, 8 y 15, cada 4 semanas. Opcionalmente, se podía administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos los Días 1-5, cada 3 semanas.
 - 40 mg/m² de PLD como 1 mg/min en perfusión intravenosa en el Día 1 solamente, cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el medicamento se podía administrar como una perfusión de 1 hora.
- Grupo con CT+BV (quimioterapia más bevacizumab):
 - La quimioterapia escogida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se administró en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los Días 1 a 5 cada 3 semanas).

Los pacientes elegibles tenían un cáncer epitelial de ovario, un cáncer de las trompas de Falopio o un cáncer peritoneal primario que avanzó en un plazo de <6 meses de tratamiento previo con platino compuesto por un mínimo de 4 ciclos de tratamientos con platino. Los pacientes debían haber tenido una esperanza de vida de ≥ 12 semanas y no haberse sometido anteriormente a radioterapia en la pelvis ni en el abdomen. La mayoría de los pacientes estaban en la etapa IIIC o IV según la FIGO. La mayoría de los pacientes de ambos grupos tenían un estado funcional (PS) del ECOG de 0 (CT: 56,4% frente a CT + BV: 61,2%). El porcentaje de pacientes con un PS del ECOG de 1 o ≥ 2 fue de 38,7% y 5,0% en el grupo con CT y de 29,8% y 9,0% en el grupo con CT + BV. Existe información sobre la raza del 29,3% de los pacientes, y casi todos los pacientes eran de raza blanca. La mediana de la edad de los pacientes fue del 61,0 (rango: 25–84) años. Un total de 16 pacientes (4,4%) tenían >75 años de edad. La tasa global de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 8,8% en el grupo con CT y 43,6% en el grupo CT + BV (principalmente debido a eventos adversos de Grado 2-3) y la mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento en el grupo con CT + BV fue de 5,2 meses, en comparación con 2,4 meses en el grupo con CT. Las tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos en el subgrupo de pacientes >65 años de edad fueron de 8,8% en el grupo con CT y de 50,0% en el grupo con CT + BV. El CR de la SLP fue de 0,47 (IC del 95%: 0,35; 0,62) y de 0,45 (IC del 95%: 0,31; 0,67) en los subgrupos de <65 y ≥ 65 , respectivamente.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

El criterio primario de valoración fue la supervivencia libre de progresión y los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global. Los resultados se presentan en la Tabla 22.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 22 Resultados de eficacia del Estudio MO22224

Criterio primario de valoración		
Supervivencia Libre de Progresión *		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,379 [0,296; 0,485]	
valor p	<0,0001	
Criterios secundarios de valoración		
Tasa de respuesta objetiva**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% de pacientes con respuesta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Valor p	0,0007	
Supervivencia global (análisis final)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana de la SG (meses)	13,3	16,6
Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%)	0,870 [0,678; 1,116]	
valor p	0,2711	

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

* El análisis principal se realizó con una fecha de corte de datos de 2011-11-14.

**Pacientes aleatorizados con enfermedad medible en el período inicial.

***El análisis final de la supervivencia global se llevó a cabo luego de observarse 266 muertes, las cuales constituyen el 73,7% de los pacientes inscritos.

El ensayo cumple con su objetivo primario de mejoría de la SLP. En comparación con los pacientes tratados con la quimioterapia (paclitaxel, topotecán o PLD) sola en el contexto de resistencia recidivante al platino, los pacientes que se trataron con bevacizumab en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas si se administra en combinación con 1,25 mg/m² de topotecán los días 1 a 5 cada 3 semanas) en combinación con la quimioterapia y que siguieron recibiendo bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la SLP. Los análisis exploratorios de la SLP y la SG por cohorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecán y PLD) se resumen en la Tabla 23.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 23 Análisis Exploratorios de la SLP y la SG por Cohortes de Quimioterapia

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

Cáncer de cuello uterino

GOG-0240

La eficacia y la seguridad del bevacizumab en combinación con la quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de los pacientes con carcinoma persistente, recidivante o metastásico de cuello uterino se evaluó en el estudio GOG-0240, un ensayo de fase III aleatorizado, de cuatro grupos, abierto y multicéntrico.

Se aleatorizó un total de 452 pacientes para recibir uno de los siguientes regímenes:

- Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 2, cada 3 semanas (q3w); o

Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 2 (cada 3 semanas); o

Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 1 (cada 3 semanas)

- Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 2 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el Día 2 (cada 3 semanas); o

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

Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 2 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el Día 2 (cada 3 semanas); o

Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y cisplatino 50 mg/m² por vía intravenosa el Día 1 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el Día 1 (cada 3 semanas)

- Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y topotecán 0,75 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1-3 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas el Día 1 y topotecán 0,75 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1-3 más bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el Día 1 (cada 3 semanas)

Los pacientes elegibles tenían carcinomas de células escamosas, carcinomas adenoescamosos o adenocarcinomas persistentes, recidivantes o metastásicos de cuello uterino no abordables mediante tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia, y no se habían tratado anteriormente con bevacizumab ni con otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos contra el receptor del VEGF.

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

De los 452 pacientes aleatorizados en el periodo inicial, la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (80,0% del grupo con la quimioterapia sola y 75,3% del grupo con quimioterapia + bevacizumab), tenían carcinomas de células escamosas (67,1% del grupo con la quimioterapia sola y 69,6% del grupo con quimioterapia + bevacizumab), tenían la enfermedad persistente/recidivante (83,6% del grupo con la quimioterapia sola y 82,8% del grupo con quimioterapia + bevacizumab), tenían 1-2 lugares con metástasis (72,0% del grupo con la quimioterapia sola y 76,2% del grupo con quimioterapia + bevacizumab), tenían afectación de los ganglios linfáticos (50,2% del grupo con la quimioterapia sola y 56,4% del grupo con quimioterapia + bevacizumab) y tenían un intervalo libre de platino ≥ 6 meses (72,5% del grupo con la quimioterapia sola y 64,4% del grupo con quimioterapia + bevacizumab).

El criterio de valoración primario era la supervivencia global. Los criterios de valoración secundarios incluían la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. Los resultados del análisis principal y el análisis de seguimiento se muestran en función del tratamiento con bevacizumab y del tratamiento del ensayo en la Tabla 24 y la Tabla 25, respectivamente.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 24 Resultados de Eficacia del Estudio GOG-0240 según el Tratamiento con Bevacizumab

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + bevacizumab (n=227)
Criterio Primario de Valoración		
Supervivencia global – Análisis principal ⁶		
Mediana (meses) ¹	12,9	16,8
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0,74 [0,58; 0,94] (Valor p ⁵ =0,0132)	
Supervivencia global – Análisis de seguimiento ⁷		
Mediana (meses) ¹	13,3	16,8
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0,76 [0,62; 0,94] (Valor p ^{5,8} = 0,0126)	
Criterios secundarios de valoración		
Supervivencia libre de progresión – Análisis principal ⁶		
Mediana de la SLP (meses) ¹	6,0	8,3
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0,66 [0,54; 0,81] (Valor p ⁵ <0,0001)	
Mejor respuesta global – Análisis principal ⁶		
Pacientes con respuesta (Tasa de respuesta ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
IC del 95% de las tasas de	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Diferencia en las tasas de respuesta	11,60%	
IC del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta ⁴	[2,4%, 20,8%]	
Valor p (prueba de chi-cuadrado)	0,0117	

¹ Cálculos de Kaplan-Meier

² Pacientes y porcentaje de pacientes con la mejor respuesta global de RC o RP confirmada, porcentaje calculado en pacientes con enfermedad medible en el período inicial

³ IC del 95% para una distribución binomial de la muestra mediante el método de Pearson-Clopper

⁴ IC del 95% aproximado para la diferencia entre dos tasas mediante el método de Hauck-Anderson

⁵ Prueba de rango logarítmico (distribuida)

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

⁶ El análisis principal se realizó con una fecha de corte de datos de 2012-12-12 y se considera el análisis final

⁷ El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de datos de 2014-03-07.

⁸ El valor p se muestra únicamente con fines descriptivos

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Tabla 25 Resultados de la Supervivencia global del Estudio GOG-0240 en función del Tratamiento del Ensayo

Comparación de tratamientos	Otro factor	Supervivencia global – Análisis principal ¹ Cociente de riesgo (IC del 95%)	Supervivencia global - Análisis de seguimiento ² Cociente de riesgo (IC del 95%)
Bevacizumab frente a No 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 frente a 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)
	No 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 principal se realizó con una fecha de corte de datos de 2012-12-12 y se considera el análisis final

² El análisis de seguimiento realizó con una fecha de corte de datos de 2014-03-07; todos los valores p se muestran únicamente con fines descriptivos.

Glioblastoma Recidivante (GBM)

Estudio EORTC 26101

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1) y abierto en pacientes con GBM recidivante (EORTC 26101, NCT01290939). Se aleatorizó (2:1) a pacientes con su primera progresión después de la radioterapia y el tratamiento con temozolomida para recibir bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) con lomustina (90 mg/m² cada 6 semanas) o lomustina (110 mg/m² cada 6 semanas) por sí sola hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (0 frente a >0), el consumo de esteroides (sí frente a no), el mayor diámetro del tumor (≤40 frente a > 40 mm) y la institución. La medición principal del resultado fue la SG. Las mediciones secundarias del resultado fueron la SLP evaluada por el investigador y la tasa de respuesta objetiva (ORR) según los criterios de Evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO) modificados, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la función cognitiva y el consumo de corticosteroides.

Se aleatorizó un total de 432 pacientes para recibir lomustina sola (N=149) o bevacizumab con lomustina (N=283). La mediana de la edad fue de 57 años, y el 24,8% de los pacientes tenía ≥65

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

años. La mayoría de los pacientes eran hombres (61%); el 66% tenía un puntaje de estado funcional de la OMS >0; y en el 56% el mayor diámetro del tumor era ≤40 mm. Aproximadamente el 33% de los pacientes aleatorizados para recibir lomustina recibieron bevacizumab después de la progresión documentada.

No se observó ninguna diferencia en la SG (CR 0,91, valor p de 0,4578) entre los grupos, por lo que todas las mediciones secundarias del resultado son únicamente descriptivas. La SLP fue más prolongada en el grupo con bevacizumab y lomustina [CR de 0,52 (IC del 95%: 0,41; 0,64)], con una mediana de SLP de 4,2 meses en el grupo con bevacizumab y lomustina y de 1,5 meses en el grupo con lomustina. En el 50% de los pacientes que estaban en tratamiento con corticosteroides en el momento de la aleatorización, un mayor porcentaje de pacientes del grupo con bevacizumab y lomustina suspendieron el tratamiento con corticosteroides (23% frente a 12%)¹³.

Estudio AVF3708g y Estudio NCI 06-C-0064E

En un estudio unicéntrico de un solo grupo (NCI 06-C-0064E) y en un estudio multicéntrico aleatorizado no comparativo [AVF3708g (NCT00345163)] se evaluó la eficacia y la seguridad de un régimen de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con GBM tratado previamente. Las tasas de respuesta en ambos estudios se evaluaron con base en los criterios de la OMS modificados que consideraban el consumo de corticosteroides. En AVF3708g, la tasa de respuesta fue del 25,9% (IC del 95%: 17%, 36,1%), con una mediana de duración de la respuesta de 4,2 meses (IC del 95%: 3; 5,7). En el Estudio NCI 06-C-0064E, la tasa de respuesta fue del 19,6% (IC del 95%: 10,9%, 31,3%), con una mediana de duración de la respuesta de 3,9 meses (IC del 95%: 2,4; 17,4)¹³.

Estudio clínico de Zirabev[®]

El programa de desarrollo clínico biosimilar de Zirabev[®] incluyó un ensayo aleatorizado doble ciego en pacientes con CPNM avanzado (no extirpable, avanzado a nivel local, recurrente o metastásico) de células no escamosas.

B7391003

El estudio B7391003 fue un ensayo de Fase 3 multinacional, doble ciego, aleatorizado y con grupos en paralelo en el cual se comparó la eficacia y la seguridad de Zirabev[®] más paclitaxel y carboplatino (n=358) frente a Avastin de la UE más paclitaxel y carboplatino (n=361) en pacientes con CPNM en Etapa IIIB o IV de diagnóstico reciente o CPNM recidivante en el contexto del tratamiento de primera línea⁵.

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir al menos 4 y no más de 6 ciclos (ciclos de 21 días) de Zirabev[®] más paclitaxel y carboplatino o bevacizumab de la UE más paclitaxel y carboplatino, seguido por la monoterapia ciega asignada de bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable⁶.

El propósito primario de este ensayo era comparar la tasa de respuesta objetiva (ORR) en la Semana 19 confirmada en la Semana 25 según los criterios RECIST 1.1 después del tratamiento con Zirabev[®] en combinación con paclitaxel y carboplatino con la tasa obtenida con Avastin de la UE

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

más paclitaxel y carboplatino. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la inmunogenicidad⁷.

Se demostró estadísticamente la similitud entre Zirabev[®] y Avastin de la EU en el criterio principal de valoración de la eficacia, la ORR, según los criterios de equivalencia previamente especificados. Los resultados de otros criterios secundarios de valoración fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento⁸.

No existe ninguna diferencia clínicamente significativa en la eficacia, la seguridad ni la inmunogenicidad entre Zirabev[®] y Avastin de la UE en los pacientes con CPNM en Etapa IIIB o IV de diagnóstico reciente o con CPNM de células no escamosas recidivante.^{4,9}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Existen datos farmacocinéticos del bevacizumab disponibles de diez ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, se administró el bevacizumab mediante perfusión intravenosa. La tasa de perfusión se basó en la tolerabilidad, con una duración inicial de la perfusión de 90 minutos. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

Distribución

El valor típico del volumen central (Vc) fue de 2,73 L y 3,28 L para los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente, los cuales están dentro del intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. El valor típico del volumen periférico (Vp) es de 1,69 L y 2,35 L para los pacientes de sexo femenino y masculino, respectivamente, cuando se administra el bevacizumab junto con agentes antineoplásicos. Luego de hacer correcciones en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor Vc (+20%) que las mujeres.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo del bevacizumab en conejos después de una dosis intravenosa única de ¹²⁵I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado en una molécula de IgG nativa que no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación del bevacizumab son similares a los de la IgG endógena —es decir, principalmente a través del catabolismo proteolítico en todo el organismo, incluidas las células endoteliales—, y no depende principalmente de la eliminación a través de los riñones y el hígado. La unión de la IgG al receptor FcRn brinda protección contra el metabolismo celular y prolonga la vida media terminal.

Eliminación

El valor para la eliminación es, en promedio, igual a 0,188 L/día y 0,220 L/día para las mujeres y los hombres, respectivamente. Luego de hacer correcciones en función del peso corporal, los hombres tuvieron una mayor eliminación del bevacizumab (+17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la vida media de eliminación es de 18 días para las mujeres típicas y de 20 días para los hombres típicos.

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

Por lo general, los niveles bajos de albúmina y la carga tumoral alta son indicativos de la gravedad de la enfermedad. La eliminación del bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápida en los pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en los sujetos con mayor carga tumoral en comparación con un paciente típico con valores medianos de albúmina y de carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La farmacocinética poblacional se analizó en pacientes adultos y pediátricos para evaluar los efectos de las características demográficas. En los adultos, los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún ensayo para investigar la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que los riñones no son un órgano importante para el metabolismo o la excreción del bevacizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún ensayo para investigar la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática ya que el hígado no es un órgano importante para el metabolismo o la excreción del bevacizumab.

Población pediátrica

La farmacocinética del bevacizumab se evaluó en 152 niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 7 meses a 21 años, con pesos de 5,9 a 125 kg) en 4 estudios clínicos mediante un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados de farmacocinética muestran que la eliminación y el volumen de distribución del bevacizumab fueron similares entre los pacientes pediátricos y los adultos jóvenes cuando se normalizaron por peso corporal, con una tendencia hacia una menor exposición a medida que disminuía el peso corporal. La edad no se asoció con la farmacocinética del bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética fue bien caracterizada por el modelo pediátrico de farmacocinética poblacional para 70 pacientes en el Estudio BO20924 (de 1,4 a 17,6 años, con pesos de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en el Estudio BO25041 (de 1 a 17 años; con pesos de 11,2 a 82,3 kg). En el Estudio BO20924, la exposición a bevacizumab fue menor en general en comparación con un paciente adulto típico con la misma dosis. En el Estudio BO25041, la exposición al bevacizumab fue similar en comparación con un paciente adulto típico con la misma dosis. En ambos estudios, la exposición al bevacizumab tuvo una tendencia a disminuir conforme disminuía el peso corporal.

Estudio comparativo de farmacocinética de Zirabev[®]

La comparabilidad farmacocinética de Zirabev[®] y Avastin se evaluó en el Estudio B7391001 en 105 sujetos adultos sanos en un estudio en tres grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado (1:1:1) y de

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

dosis única que comparó Zirabev, Avastin de la UE y Avastin de EE. UU. después de la administración intravenosa de 10 mg/kg a hombres sanos.

Los 3 medicamentos del estudio presentaron un perfil similar de concentración sérica frente al tiempo, el cual se caracterizó por una disminución multifásica de las concentraciones séricas del medicamento después de alcanzar la $C_{máx}$ al final de la perfusión. Los IC del 90% para los cocientes prueba-referencia de la $C_{máx}$, el ABC_t , y el ABC_{inf} se mantuvieron dentro de los límites de aceptación preespecificados de 80% a 125% en las comparaciones de Zirabev con el Avastin de la UE y de Zirabev con el Avastin de EE. UU. Los cocientes prueba-referencia (con el IC del 90% correspondiente entre paréntesis) de las medias geométricas ajustadas de la $C_{máx}$, el ABC_T y el $ABC_{0-\infty}$ fueron de 104,42% (98,36%; 110,84%), 99,62% (93,69%; 105, 93%) y 98,58% (92,16%; 105,44%), respectivamente, para la comparación de Zirabev con el Avastin de la UE, y de 109,79% (103,38%; 116,60%), 104,32% (98,06%; 110,97%) y 103,33% (96,55%; 110,58%), respectivamente, para la comparación de Zirabev con el Avastin de EE. UU. En la comparación del Avastin de la UE con el Avastin de EE. UU, los IC del 90% de los cocientes prueba-referencia de la $C_{máx}$, el ABC_T y el ABC_{inf} también estuvieron entre 80,00% y 125,00%. Los cocientes prueba-referencia (con el IC del 90% entre paréntesis) de las medias geométricas ajustadas de la $C_{máx}$, el ABC_T y el $ABC_{0-\infty}$ fueron de 105,15% (99,05%; 111,62%), 104,71% (98,48%; 111,34%) y 104,82% (98,00%; 112,12%), respectivamente, para la comparación del Avastin de la UE con el Avastin de EE. UU. En general, el estudio demuestra la similitud de la farmacocinética de Zirabev con la del Avastin de EE. UU. y la del Avastin de la UE, y la del Avastin de la UE con la del Avastin de EE. UU.¹⁰

En el estudio comparativo de eficacia y seguridad B7391003 en pacientes con CPNM en Etapa IIIB o IV recién diagnosticado o con CPNM recidivante, la media y la mediana de los valores de la C_{valle} y la $C_{máx}$ aparente en los ciclos seleccionados fueron similares entre los grupos con Zirabev y Avastin de la UE, lo cual respalda la similitud de la farmacocinética en el estudio de farmacocinética B7391001¹¹.

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus, se observó displasia fisaria en animales jóvenes con placas de crecimiento abiertas, en concentraciones séricas promedio de bevacizumab inferiores a las concentraciones séricas promedio terapéuticas esperadas en humanos. En conejos, se demostró que el bevacizumab inhibe la cicatrización en dosis inferiores a la dosis clínica propuesta. Se demostró que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinógeno del bevacizumab.

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina, ya que los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han mostrado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia de cuerpos lúteos y una disminución asociada del peso de los ovarios y el útero, además de una disminución del número de ciclos menstruales.

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

Se ha demostrado que el bevacizumab es embriotóxico y teratógeno en conejos. Los efectos observados incluyeron disminuciones del peso corporal materno y fetal, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales macroscópicas y esqueléticas específicas. Se observaron resultados fetales adversos con todas las dosis estudiadas, la más baja de las cuales dio lugar a concentraciones séricas promedio aproximadamente 3 veces mayores que las que se ven en seres humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. Se proporciona información sobre las malformaciones fetales observadas en el contexto de poscomercialización en las secciones 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia y 4.8 Reacciones adversas.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo con lo aprobado en el registro

6.2 Incompatibilidades

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

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

No administrar ni mezclar con soluciones de glucosa o dextrosa.

6.3 Período de eficacia

De acuerdo con lo aprobado en el registro

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

De acuerdo con lo aprobado en el registro

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a temperaturas de entre 2 °C y 30 °C en una solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a temperaturas de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas³.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo con lo aprobado en el registro

REF. RF1314372/20 REG. ISP N° B-2953/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZIRABEV CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / 4 mL

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Zirabev debe ser preparado por un profesional sanitario y mediante técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

Se debe extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluirla hasta el volumen de administración necesario con una solución de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio para inyección. La concentración de la solución final de bevacizumab se debe mantener dentro del rango de 1,4 mg/mL a 16,5 mg/mL. En la mayoría de las ocasiones, la cantidad necesaria de Zirabev se puede diluir con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% hasta un volumen total de 100 mL³.

Antes de la administración, debe realizarse una inspección visual de los medicamentos parenterales en busca de material particulado y decoloración³.

No se han observado incompatibilidades entre Zirabev[®] y las bolsas o los equipos de perfusión cloruro de polivinilo o poliolefina³.

Zirabev[®] es de un solo uso, ya que el producto no contiene preservantes. Los medicamentos no usados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales³.

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035