

Amadora, 15 de maio de 2013

Refª: RSQ/181/2013

**Comunicação dirigida a profissionais de saúde
sobre casos de fasciite necrotizante notificados com Avastin®**

Exmo(a). Sr(a). Dr(a).,

A Roche Farmacêutica Química, Lda. gostaria de o(a) informar da seguinte informação de segurança, relacionada com a utilização de Avastin (bevacizumab):

Resumo

- Foram notificados casos de fasciite necrotizante, incluindo casos fatais, em doentes a receber Avastin em ensaios clínicos e em contexto após a comercialização.
- Aquando do diagnóstico de fasciite necrotizante, recomenda-se a interrupção de Avastin e o início imediato de tratamento adequado.

A informação desta comunicação foi acordada com a Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Informação adicional sobre a questão de segurança

A fasciite necrotizante é uma infeção rara dos tecidos moles, caracterizada pela propagação rápida de necrose da fáscia superficial e do tecido subcutâneo, que pode pôr em risco a vida do doente. Os doentes imunocomprometidos têm um risco superior de desenvolver fasciite necrotizante.

Os casos notificados de fasciite necrotizante em ensaios clínicos e na base de dados global de segurança da Roche ocorreram em doentes com diferentes tipos de cancro. Em relação a doenças associadas, antes do desenvolvimento de fasciite necrotizante a maioria dos doentes apresentava perfuração gastrointestinal, formação de fístulas ou complicações na cicatrização de feridas. Alguns destes doentes morreram devido a complicações da fasciite necrotizante.

Com base nestes casos, foi adicionada a seguinte informação à secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) do Resumo das Características do Medicamento de Avastin:

“Complicações na cicatrização de feridas (ver secção 4.8)

[...]

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

Esta informação foi também incluída na secção 4.8 (*Efeitos indesejáveis*) do Resumo das Características do Medicamento de Avastin:

*“Tabela 2 Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização
[...]*

<i>Infeções e infestações</i>	<i>Fasciite necrotizante, normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas (rara) (ver também secção 4.4)”</i>
-------------------------------	---

Segue em anexo a informação atualizada do Resumo das Características do Medicamento de Avastin.

Contacto para notificação de reações adversas

As suspeitas de reações adversas devem ser notificadas ao INFARMED, I.P., preferencialmente através do Portal RAM disponível em:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

ou em alternativa através do formulário de notificação em papel para Profissionais de Saúde disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8072273.PDF

ou ainda utilizando um dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Telefone: 217 987 140, 217 987 141

Fax: 217 987 397

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Telefone: 21 425 7075

Fax: 21 425 7052

e-mail: amadora.farmacovigilancia@roche.com

Contacto da Roche


Caso tenha alguma questão relativamente à utilização de Avastin, por favor não hesite em contactar-nos através do número de telefone 21 425 7000 ou através do *e-mail* medinfo@roche.com.

Sem outro assunto de momento, apresentamos os nossos melhores cumprimentos.

De V. Exa.

Atentamente,

Roche Farmacêutica Química, Lda.



Julien Boisdron
Medical Director



Martin Morrissey
Business Unit Director

Anexo: Resumo das Características do Medicamento de Avastin revisto (com as alterações destacadas)

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 25 mg de bevacizumab*.

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de bevacizumab correspondendo a 1,4 mg/ml quando diluído conforme recomendado.

Cada frasco para injetáveis de 16 ml contém 400 mg de bevacizumab correspondendo a 16,5 mg/ml quando diluído conforme recomendado.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a castanho claro

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

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

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

Bevacizumab, em associação com carboplatina e gemcitabina, está indicado no tratamento de doentes adultos com uma primeira recorrência de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, sensíveis a platinos, que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Carcinoma metastizado do cólon ou do reto (mCRC)

A dose recomendada de Avastin, administrada sob a forma de perfusão intravenosa, é de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas, ou 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez de 3 em 3 semanas.

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

Cancro da mama metastizado (mBC)

A dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez, de duas em duas semanas, ou 15 mg/Kg de peso corporal, administrada uma vez cada 3 semanas, sob a forma de perfusão intravenosa.

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

Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)

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

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

O benefício clínico em doentes com do cancro do pulmão de células não pequenas foi demonstrado com ambas as doses de 7,5 mg/kg e 15 mg/kg. (ver secção 5.1).

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

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

A dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez em cada 2 semanas, por perfusão intravenosa.

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

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

Tratamento de primeira linha: Avastin é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, até 6 ciclos de tratamento, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença ou durante o máximo de 15 meses ou até a toxicidade ser inaceitável, consoante o que ocorrer primeiro.

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

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

Populações especiais

Doentes idosos: Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos.

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de bevacizumab em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não há utilização relevante de bevacizumab na população pediátrica nas indicações aprovadas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1, 5.2 e 5.3, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Devido a questões de eficácia Avastin não deve ser utilizado em crianças entre os 3 e os 18 anos de idade com glioma de alto grau recorrente ou progressivo (ver resultados de ensaios pediátricos na secção 5.1).

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca do medicamento administrado deve ser claramente registado (ou mencionado) no processo do doente.

Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8)

Os doentes tratados com Avastin podem estar em risco aumentado de desenvolver perfuração gastrointestinal e perfuração da vesícula biliar. Em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do reto, um processo inflamatório intra-abdominal pode ser um fator de risco para ocorrência de perfuração gastrointestinal, por conseguinte, deve ter-se cuidado ao tratar estes doentes. A terapêutica deve ser interrompida definitivamente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

Fístulas (ver secção 4.8)

Quando tratados com Avastin os doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolver fístulas.

Descontinuar permanentemente o tratamento com Avastin em doentes com fístula traqueoesofágica (TE) ou qualquer fístula de Grau 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. A informação disponível relativa ao uso continuado de Avastin em doentes com outras fístulas é limitada. Deve considerar-se a descontinuação do tratamento com Avastin em casos de fístula interna não originada no trato gastrointestinal (GI).

Complicações na cicatrização das feridas (ver secção 4.8)

O Avastin pode influenciar adversamente o processo de cicatrização das feridas. A terapêutica não pode ser iniciada antes de decorridos pelo menos 28 dias depois de uma grande cirurgia ou até cicatrização completa da ferida cirúrgica. Nos doentes que apresentarem complicações da cicatrização de feridas durante o tratamento, este deve ser suspenso até cicatrização completa da ferida. A terapêutica deve ser suspensa antes da cirurgia eletiva.

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

Hipertensão (ver secção 4.8)

Observou-se uma incidência aumentada de hipertensão em doentes submetidos a tratamento com Avastin. Os dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão está provavelmente relacionada com a dose. A hipertensão pré-existente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Avastin. Não existem informações acerca do efeito do Avastin em doentes com hipertensão não controlada à data de início da terapêutica. É geralmente recomendada a monitorização da tensão arterial durante a terapêutica.

Na maioria dos casos a hipertensão foi controlada adequadamente através de tratamento anti-hipertensor recomendado, apropriado à situação individual do doente. Não se aconselha a utilização de diuréticos para controlo da hipertensão em doentes que estejam a fazer regimes de quimioterapia com base em cisplatina. Caso a hipertensão seja clinicamente significativa e não possa ser adequadamente controlada com terapêutica anti-hipertensor ou caso o doente desenvolva uma crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva, deve suspender-se definitivamente o tratamento com Avastin.

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) (ver secção 4.8)

Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com Avastin que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com SEPR, uma doença neurológica rara, que pode apresentar, entre outros, os seguintes sinais e sintomas: convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente imagiologia de ressonância magnética (MRI). Nos doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se o tratamento de sintomas específicos incluindo o controlo da

hipertensão, juntamente com a interrupção do Avastin. Desconhece-se a segurança de reiniciar a terapêutica com Avastin em doentes que tenham sofrido de SEPR.

Proteinúria (ver secção 4.8)

O doente com história clínica de hipertensão pode estar em risco aumentado de desenvolver proteinúria quando submetido a tratamento com Avastin. Há indícios que apontam para a possibilidade de a proteinúria de qualquer Grau [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] poder estar relacionada com a dose. Recomenda-se a monitorização da proteinúria por meio de análise da urina com fitas reactivas antes do início e durante a terapêutica. Avastin deve ser interrompido definitivamente nos doentes que desenvolvam proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótica) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver secção 4.8)

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

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

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

Tromboembolismo venoso (ver secção 4.8)

Doentes em tratamento com Avastin podem estar em risco de desenvolverem reações tromboembólicas venosas, incluindo embolia pulmonar. Avastin deve ser interrompido em doentes com reações tromboembólicas potencialmente fatais (Grau 4), incluindo embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Doentes com reações tromboembólicas de Grau ≤ 3 devem ser monitorizados de perto (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

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

Os doentes com metástases do SNC não tratadas foram excluídos dos ensaios clínicos com Avastin por rotina, com base em procedimentos imagiológicos ou sinais e sintomas. Assim, o risco de hemorragia do SNC nestes doentes não foi avaliado prospectivamente em ensaios clínicos aleatorizados (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia do SNC, e o tratamento com Avastin deve ser descontinuado em casos de hemorragia intracraniana.

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

Hemorragia pulmonar/Hemoptise

Doentes com cancro do pulmão de células não pequenas tratados com Avastin podem ter um risco aumentado de desenvolver hemorragia pulmonar/ hemoptise grave e em alguns casos fatal. Doentes com hemorragia pulmonar/ hemoptise (volume de sangue > 2,5 ml) não devem ser tratados com Avastin.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (ver secção 4.8)

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

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

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

Neutropenia e infeções (ver secção 4.8)

Em doentes tratados com alguns regimes de quimioterapia mielotóxica mais Avastin observou-se uma taxa aumentada de neutropenia grave, neutropenia febril ou infeção com ou sem neutropenia grave (incluindo alguns casos fatais), comparativamente com a observada com regimes contendo apenas quimioterapia. Tal foi observado principalmente no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas e do cancro da mama metastizado, em associação com terapêuticas contendo compostos de platina ou com taxanos.

Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão (ver secção 4.8)

Os doentes podem estar em risco de desenvolver reações de hipersensibilidade/reações à perfusão. É recomendada uma monitorização contínua do doente durante e após a administração de bevacizumab, tal como esperado para a perfusão de qualquer terapêutica com um anticorpo monoclonal humanizado. Se ocorrer uma reação à perfusão, esta deverá ser interrompida e deverão ser administradas as terapêuticas medicamentosas apropriadas. Não é necessária pré-medicação sistemática.

Osteonecrose da mandíbula (ONM) (ver secção 4.8)

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

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

Utilização intravítrea

Avastin não é formulado para utilização intravítrea.

Afeções oculares

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

Efeitos sistémicos após utilização intravítrea

Foi demonstrada uma diminuição da concentração do VEGF circulante após terapêutica anti-VEGF intravítrea. Foram notificadas reações adversas sistémicas após injeção intravítrea de inibidores do VEGF, incluindo hemorragias não oculares e reações tromboembólicas arteriais, e existe um risco teórico destes poderem estar relacionados com a inibição do VEGF.

Insuficiência ovárica/ fertilidade

Avastin pode comprometer a fertilidade feminina (ver secção 4.6 e 4.8). Por esse motivo, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com as mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com Avastin.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do bevacizumab

Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional, não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes para a farmacocinética de Avastin, decorrentes da co-administração com quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significativa ou clinicamente relevante na depuração de Avastin em doentes tratados com Avastin em monoterapia comparativamente a doentes tratados com Avastin em associação com Interferão alfa-2a ou outras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina/paclitaxel, capecitabina doxorrubicina ou cisplatina/gemcitabina).

Efeito do bevacizumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos

Os resultados de um ensaio específico de interação fármaco-fármaco demonstraram não existir efeito significativo do bevacizumab na farmacocinética do irinotecano e do seu metabolito ativo SN38.

Os resultados de um ensaio realizado em doentes com cancro colo-retal metastizado demonstraram não existir efeito significativo do bevacizumab na farmacocinética da capecitabina e dos seus metabolitos, nem na farmacocinética da oxaliplatina, como determinado pelas concentrações plasmáticas de platina livre e total.

Os resultados de um ensaio em doentes com cancro renal demonstraram não existir efeito significativo do bevacizumab na farmacocinética do interferão alfa-2a.

O efeito potencial do bevacizumab na farmacocinética da cisplatina e gemcitabina foi estudado em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas. Os resultados do ensaio demonstraram que o bevacizumab não tem um efeito significativo na farmacocinética da cisplatina. Os resultados do referido ensaio não permitem concluir com certeza sobre o impacto do bevacizumab na farmacocinética da gemcitabina, devido à grande variabilidade entre doentes e ao limitado tamanho da amostra.

Associação de bevacizumab e malato de sunitinib

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

A MAHA é uma alteração hemolítica que pode apresentar-se com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, foi observada em alguns destes doentes

hipertensão (incluindo crise hipertensiva), aumento nos níveis de creatinina e sintomas neurológicos. Todos estes efeitos foram reversíveis após a descontinuação do bevacizumab e malato de sunitinib (ver *Hipertensão, Proteinúria, SEPR*, na secção 4.4).

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

Radioterapia

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

Anticorpos monoclonais EGFR em associação com regimes de quimioterapia com bevacizumab

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Avastin na mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva incluindo malformações (ver secção 5.3). Sabe-se que as IgG atravessam a placenta e calcula-se que Avastin iniba a angiogénese no feto, podendo provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. Avastin é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, não há indícios de que o tratamento com Avastin resulte num aumento das reações adversas que possam levar à diminuição da capacidade de conduzir ou utilizar máquinas ou que afetem a capacidade mental.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil global de segurança do Avastin baseia-se em dados referentes a mais de 4.500 doentes com várias malignidades, predominantemente tratados com Avastin em associação com quimioterapia, no âmbito dos ensaios clínicos.

As reações adversas mais graves foram:

- Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar/hemoptise, que é mais frequente em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (ver secção 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver secção 4.4).

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

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

As reações adversas listadas nesta secção pertencem às seguintes categorias: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

A tabela 1 apresenta as reações adversas relacionadas com a utilização de Avastin em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em várias indicações. Estas reações ocorreram com uma diferença de, pelo menos, 2% comparativamente com o braço controlo (reações de Grau 3-5 de acordo com NCI-CTCAE) ou com uma diferença de, pelo menos, 10% comparativamente com o braço controlo (reações de Grau 1-5 de acordo com NCI-CTCAE) em pelo menos um dos ensaios clínicos major (NCI-CTCAE v.3).

As reações adversas apresentadas na tabela são incluídas nas seguintes categorias: Muito Frequentes e Frequentes. Na tabela seguinte, as reações adversas são incluídas na categoria apropriada de acordo com a incidência mais elevada, observada em qualquer um dos ensaios clínicos major.

Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Algumas das reações adversas são reações frequentemente observadas com quimioterapia, (por exemplo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar com capecitabina e neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina); no entanto, não se pode excluir uma exacerbação com a terapêutica com Avastin.

Tabela 1 **Reações adversas muito frequentes e frequentes**

<i>Classes de sistemas de órgãos (SOC)</i>	<i>Reações de Grau 3-5 (NCI-CTCAE) (diferença entre os braços do ensaio $\geq 2\%$ em pelo menos um ensaio clínico) (NCI-CTCAE v.3)</i>		<i>Reações de todos os Graus (diferença entre os braços do ensaio $\geq 10\%$ em pelo menos um ensaio clínico) (NCI-CTCAE v.3)</i>
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Muito frequentes</i>
<i>Infeções e infestações</i>		Sepsis Abscesso Infecção	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Neutropenia febril Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Anemia	
<i>Doenças endócrinas</i>			Insuficiência ovárica**
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Desidratação	Anorexia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Neuropatia periférica sensorial	Acidente vascular cerebral Síncope Sonolência Cefaleia	Disgeusia Cefaleia Disartria
<i>Afeções oculares</i>			Afeção ocular Hipersecreção lacrimal
<i>Cardiopatias</i>		Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) Taquicardia supraventricular	
<i>Vasculopatias</i>	Hipertensão	Tromboembolismo (arterial)* Trombose venosa profunda Hemorragia	Hipertensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Embolia pulmonar Dispneia Hipoxia Epistaxe	Dispneia Epistaxe Rinite

Classes de sistemas de órgãos (SOC)	Reações de Grau 3-5 (NCI-CTCAE) (diferença entre os braços do ensaio $\geq 2\%$ em pelo menos um ensaio clínico) (NCI-CTCAE v.3)		Reações de todos os Graus (diferença entre os braços do ensaio $\geq 10\%$ em pelo menos um ensaio clínico) (NCI-CTCAE v.3)
	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náusea Vômito	Perfuração intestinal do Íleon Obstrução intestinal Dor abdominal Afeção gastrointestinal Estomatite	Obstipação Estomatite Hemorragia do reto Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Síndrome de eritrodismetria palmo-plantar	Dermatite exfoliativa Pele seca Descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular Mialgia Artralgia	Artralgia
Doenças renais e urinárias		Proteinúria Infecção do trato urinário	Proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia Fadiga	Dor Letargia Inflamação da mucosa	Pirexia Astenia Dor Inflamação da mucosa

* Conjunto de reações tromboembólicas arteriais incluindo acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio (EM), acidente isquêmico transitório (AIT) e outras reações tromboembólicas arteriais

Informação não ajustada relativamente à diferente duração do tratamento

** Com base num sub-estudo do NSABP C-08 com 295 doentes

Informações adicionais sobre determinadas reações adversas:

Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)

Avastin tem sido associado a casos graves de perfuração gastrointestinal.

No âmbito de ensaios clínicos as perfurações gastrointestinais foram notificadas com uma incidência inferior a 1% em doentes com cancro da mama metastizado ou cancro do pulmão de células não pequenas e não escamosas, até 2,0% em doentes com cancro de células renais metastático ou em doentes com cancro do ovário a receber tratamento de primeira linha e até 2,7% (incluindo fístula gastrointestinal e abscesso) em doentes com cancro colo-rectal metastizado. Casos com consequência fatal foram notificados em aproximadamente um terço dos casos de perfuração gastrointestinal grave, o que representa entre 0,2% - 1% de todos os doentes tratados com Avastin.

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

Fístulas (ver secção 4.4)

A utilização de Avastin tem sido associada a casos graves de fístulas, incluindo reações resultando em morte.

Em ensaios clínicos, as fístulas gastrointestinais têm sido notificadas com uma incidência até 2% em doentes com cancro colo-rectal metastizado e cancro do ovário, mas foram também notificadas menos

frequentemente em doentes com outros tipos de cancro. Em outras indicações foram observadas notificações pouco frequentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de outros tipos de fístulas envolvendo áreas do corpo que não o trato gastrointestinal (por ex.: broncopleurais, urogenital e fístulas biliares). Foram também notificadas fístulas em experiência pós-comercialização.

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

Cicatrização de feridas (ver secção 4.4)

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

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

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

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

Nos ensaios clínicos no cancro do ovário, foram observadas complicações de Grau 3-5 na cicatrização de feridas em até 1,2% dos doentes no braço do bevacizumab *versus* 0,1 % no braço controlo (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensão (ver secção 4.4)

Em ensaios clínicos observou-se um aumento da incidência de hipertensão (todos os Graus) até 42,1% em doentes tratados com Avastin, comparativamente com uma incidência até 14% nos doentes tratados com comparador. Em doentes tratados com Avastin, a hipertensão de Grau 3 e 4 (com necessidade de medicamentos anti-hipertensores orais) variou de 0,4% a 17,9%. Em doentes tratados com Avastin e quimioterapia, a hipertensão de Grau 4 (crise hipertensiva) observou-se em até 1,0%, comparativamente com até 0,2% nos doentes tratados só com o mesmo regime de quimioterapia (NCI-CTCAE v.3).

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

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

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

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) (ver secção 4.4)

Têm sido notificados casos raros de doentes tratados com Avastin que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), uma doença neurológica rara. A sua apresentação pode incluir convulsões, cefaleia, alterações do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. A apresentação clínica

do SEPR é normalmente inespecífica pelo que o diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente MRI.

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

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

Proteinúria (ver secção 4.4)

Em ensaios clínicos foram notificados casos de proteinúria no intervalo de 0,7% a 38% dos doentes tratados com Avastin.

A proteinúria variou em gravidade, desde clinicamente assintomática, transitória e vestigial até síndrome nefrótica, embora a grande maioria dos casos de proteinúria tenha sido de Grau 1 (NCI-CTCAE v.3). A proteinúria de Grau 3 foi notificada em até 8,1% dos doentes tratados. A proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos doentes tratados. A proteinúria observada nos ensaios clínicos não esteve associada a disfunção renal e raramente exigiu a descontinuação permanente da terapêutica. Recomenda-se a análise da proteinúria antes do início da terapêutica com Avastin. Na maioria dos ensaios clínicos a existência de níveis de proteínas na urina ≥ 2 g/24 horas conduziu à suspensão de Avastin até à recuperação para valores < 2 g/24 horas.

Hemorragia (ver secção 4.4)

Em ensaios clínicos realizados em várias indicações, a incidência global de reações hemorrágicas de Grau 3-5 do NCI-CTCAE v.3 variou de 0,4% a 6,5% nos doentes tratados com Avastin, comparativamente com até 2,9% dos doentes no grupo controlo de quimioterapia.

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

Hemorragia associada ao tumor (ver secção 4.4)

Casos de hemorragia pulmonar/hemoptise major ou maciça foram observados principalmente em ensaios realizados com doentes com cancro do pulmão de células não pequenas. Os possíveis fatores de risco incluem histologia celular escamosa, tratamento com medicamentos anti-reumáticos/anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia anterior, terapêutica com Avastin, antecedentes médicos de aterosclerose, localização central do tumor e cavitação do tumor antes ou durante a terapêutica. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de uma forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapêutica com Avastin e a histologia celular escamosa. Doentes com cancro do pulmão de células não pequenas com histologia celular do tipo escamosa ou mista conhecida com predominância de histologia celular escamosa foram excluídos de estudos de fase III subsequentes, embora tenham sido incluídos doentes com histologia tumoral desconhecida.

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

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

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

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

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

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

Tromboembolismo (ver secção 4.4)

Tromboembolismo arterial: Observou-se um aumento da incidência de reações tromboembólicas arteriais em doentes tratados com Avastin em várias indicações, incluindo acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório e outras reações tromboembólicas arteriais.

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

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

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

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

Foram notificadas reações tromboembólicas venosas de Grau 3-5 (NCI-CTCAE v.3) até um máximo de 7,8% dos doentes tratados com quimioterapia e bevacizumab, comparativamente com um máximo de 4,9% dos doentes tratados apenas com quimioterapia.

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

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

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

A maioria dos doentes que desenvolveu ICC durante os ensaios no cancro da mama metastizado apresentou melhoria dos sintomas e/ou melhoria da função ventricular esquerda no seguimento de tratamento médico adequado.

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

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

Foi observado um aumento da incidência de ICC num ensaio clínico em doentes com linfoma difuso de grandes células B, quando recebiam bevacizumab com uma dose cumulativa de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensaio clínico de fase III comparou rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) mais bevacizumab a R-CHOP sem bevacizumab. Embora a incidência de ICC tenha sido, em ambos os braços, superior aquela observada anteriormente para a terapêutica com doxorubicina, a taxa foi superior no braço R-CHOP mais bevacizumab. Estes resultados sugerem que deve ser considerada uma observação clínica de perto com uma avaliação cardíaca apropriada, nos doentes expostos a doses cumulativas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² quando associadas com bevacizumab.

Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão (ver secção abaixo 4.4 e Experiência pós-comercialização)

Em alguns ensaios clínicos, foram notificadas reações anafiláticas e do tipo anafilatóide mais frequentemente em doentes a receber Avastin em associação com quimioterapia do que com quimioterapia isolada. A incidência destas reações em alguns ensaios clínicos com Avastin é frequente (até 5% em doentes tratados com bevacizumab).

Doentes idosos

Em ensaios clínicos aleatorizados o tratamento de doentes com idade > 65 anos, com Avastin esteve associado a um risco aumentado de desenvolvimento de reações tromboembólicas arteriais incluindo acidentes vasculares cerebrais (AVCs), acidentes isquémicos transitórios (AITs) e enfartes do miocárdio (EMs). Outras reações observadas com uma frequência superior em doentes com mais de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia de Grau 3-4 (NCI-CTCAE v.3), neutropenia, diarreia,

náuseas, cefaleia e fadiga de todos os Graus, comparativamente com as observadas em doentes com idade ≤ 65 anos quando tratados com Avastin (ver secções 4.4 e 4.8 em *Tromboembolismo*). Em um ensaio clínico a incidência de hipertensão Grau ≥ 3 foi duas vezes maior em doentes > 65 anos de idade do que no grupo de doentes mais jovens (< 65 anos).

Não foi observado um aumento da incidência de outras reações, incluindo perfuração gastrointestinal, complicações na cicatrização de feridas, proteinúria, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em doentes idosos (> 65 anos), comparativamente com doentes com idade ≤ 65 anos tratados com Avastin.

População pediátrica

A segurança de Avastin em crianças e adolescentes não foi estabelecida.

Insuficiência ovárica/ fertilidade (ver secções 4.4 e 4.6)

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

Alterações laboratoriais

A diminuição do número de neutrófilos, diminuição do número de leucócitos e presença de proteínas na urina podem estar associados ao tratamento com Avastin.

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

Tabela 2 Reações adversas notificadas em ambiente pós-comercialização

<i>Classes de sistemas de órgãos (SOC)</i>	<i>Reações (frequência*)</i>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Encefalopatia hipertensiva (muito raro) (ver também secção 4.4 e <i>Hipertensão</i> na secção 4.8). Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (raro) (ver também a secção 4.4).
<i>Vasculopatias</i>	Microangiopatia trombótica renal, que pode manifestar-se clinicamente por proteinúria (desconhecida) com ou sem utilização concomitante de sunitinib. Para mais informação sobre proteinúria ver secção 4.4 e <i>Proteinúria</i> na secção 4.8.
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Perfuração do septo nasal (desconhecida) Hipertensão pulmonar (desconhecida) Disfonia (frequente)
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Úlcera gastrointestinal (desconhecida)
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Perfuração da vesícula biliar (desconhecida)
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Reações de hipersensibilidade e reações à perfusão (desconhecida); com as seguintes co-manifestações possíveis: dispneia/dificuldade em respirar, rubor/vermelhidão/erupção cutânea, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigénio, dor torácica, arrepios e náuseas/vómitos (ver também secção 4.4 e <i>Reações de hipersensibilidade/reações à perfusão</i> acima)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes tratados com Avastin, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham fatores de risco identificados para ONM, em particular a exposição a bifosfonatos intravenosos e/ou história de doença dentária requerendo procedimentos dentários invasivos (ver também secção 4.4)
<i><u>Infecções e infestações</u></i>	<u>Fasciite necrotizante, normalmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístulas (rara) (ver também secção 4.4)</u>

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C07

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

Carcinoma metastizado do cólon ou reto (mCRC)

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

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

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

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

- E3200: Avastin 10 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas em associação com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo em bólus, seguido de perfusão de 5-fluorouracilo com oxaliplatina por via intravenosa (FOLFOX-4) em doentes sem tratamento prévio com bevacizumab (naïve).
- ML18147: Avastin 5,0 mg/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas ou Avastin 7,5 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas em associação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina em doentes com progressão de doença, sob tratamento com bevacizumab em primeira linha. A utilização de regimes contendo irinotecano ou oxaliplatina foi substituída por oxaliplatina ou irinotecano, dependendo do regime utilizado em primeira linha.

AVF2107g

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

Neste ensaio, a principal variável de eficácia foi a sobrevivência global. A adição de Avastin a IFL resultou em aumentos estatisticamente significativos da sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global (ver a Tabela 3). O benefício clínico do Avastin, determinado pela sobrevivência global, foi observado em todos os subgrupos pré-especificados de doentes, incluindo os definidos pela idade, sexo, *performance status*, localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastizada.

Os resultados de eficácia do Avastin em associação com quimioterapia com IFL são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Resultados de eficácia obtidos no ensaio AVF2107g

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

^a 5 mg/kg de 2 em 2 semanas

^b Relativamente ao braço de controlo

Entre os 110 doentes aleatorizados para o Braço 3 (5-FU/AF + Avastin), antes da descontinuação deste braço de tratamento, a sobrevivência global mediana foi de 18,3 meses e a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 8,8 meses.

AVF2192g

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

AVF0780g

Tratou-se de um ensaio clínico de fase II aleatorizado, controlado por substância ativa, aberto, destinado a investigar o Avastin em associação com o 5-FU/AF como tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado. A idade média foi de 64 anos. 19% dos doentes tinham sido tratados previamente com quimioterapia e 14% com radioterapia. Setenta e um doentes foram aleatorizados para tratamento com 5-FU/AF em bólus ou 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg de 2 em 2 semanas). Um terceiro grupo de 33 doentes recebeu bólus de 5-FU/AF + Avastin (10 mg/kg de 2 em 2 semanas). Os doentes foram tratados até progressão da doença. Os objetivos primários do ensaio foram a taxa de resposta objetiva e a sobrevivência livre de progressão. A adição de 5 mg/kg de Avastin, de 2 em 2 semanas, a 5-FU/AF resultou numa maior taxa de resposta objetiva, numa maior sobrevivência livre de progressão e numa tendência para uma sobrevivência mais prolongada, comparativamente com o observado com quimioterapia apenas com 5-FU/AF (ver a Tabela 4). Estes resultados de eficácia são consistentes com os resultados obtidos no ensaio AVF2107g.

Na Tabela 4 indicam-se, em resumo, os resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g destinados a estudar o Avastin em associação com a quimioterapia com 5-FU/AF.

Tabela 4 Resultados de eficácia obtidos nos ensaios AVF0780g e AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin ^a	5-FU/AF + Avastin ^b	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Número de doentes	36	35	33	105	104
Sobrevivência global					
Mediana (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95%				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco) ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valor de p		0,073	0,978		0,16
Sobrevivência livre de progressão					
Mediana (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco)		0,44	0,69		0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217		0,0002
Taxa de resposta global					
Taxa (percentagem)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95%	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
Valor de p		0,029	0,43		0,055
Duração da resposta					
Mediana (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg de 2 em 2 semanas^b 10 mg/kg de 2 em 2 semanas^c Relativamente ao braço de controlo

NR = não atingida

NO16966

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

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

Tabela 5 Regimes de tratamento no ensaio N016966 (Carcinoma metastizado do cólon ou do reto)

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

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

- Globalmente foi demonstrada não inferioridade nos braços com XELOX comparativamente aos braços com FOLFOX-4, em termos de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global na população elegível de acordo com o protocolo.
- A superioridade nos braços contendo Avastin *versus* os braços apenas com quimioterapia foi demonstrada na comparação global em termos de sobrevivência livre de progressão na população ITT (Tabela 6).

A análise secundária da sobrevivência livre de progressão (PFS), baseadas nas avaliações de resposta durante o tratamento, confirmou o benefício clínico significativamente superior nos doentes tratados com Avastin (análise demonstrada na Tabela 6), consistente com o benefício estatisticamente significativo observado no grupo de análises efetuadas.

Tabela 6 Principais resultados de eficácia na análise de superioridade (população ITT, ensaio NO16966)

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

* Análise de sobrevivência global ao *cut-off* clínico de 31 janeiro 2007

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

^a Relativamente ao braço de controlo

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

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

ECOG E3200

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

O parâmetro primário de eficácia do ensaio foi a sobrevivência global, definida como o tempo desde a aleatorização à morte por qualquer causa. Foram aleatorizados 829 doentes (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 e 244 para Avastin em monoterapia). A adição de Avastin a FOLFOX-4 resultou num aumento estatisticamente significativo da sobrevivência. Observaram-se também

melhorias estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão e na taxa de resposta objetiva (ver Tabela 7).

Tabela 7 Resultados de eficácia obtidos no ensaio E3200

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

^a 10 mg/kg de 2 em 2 semanas

^b Relativamente ao braço de controlo

Não foi observada diferença significativa na duração da sobrevivência global entre doentes que receberam Avastin em monoterapia comparativamente a doentes tratados com FOLFOX-4. A sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta objetiva foram inferiores no braço com Avastin em monoterapia comparativamente ao braço com FOLFOX-4.

ML18147

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

Doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do recto confirmado histologicamente e com progressão de doença nos 3 meses após a descontinuação de tratamento em primeira linha com bevacizumab, foram aleatorizados 1:1, para receber quimioterapia contendo fluoropirimidina/oxaliplatina ou fluoropirimidina/irinotecano com ou sem bevacizumab (quimioterapia foi substituída dependendo da quimioterapia de primeira linha). O tratamento foi administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objectivo primário foi a sobrevivência global definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa. Foi aleatorizado um total de 820 doentes. A adição de bevacizumab a quimioterapia contendo fluoropirimidinas resultou num prolongamento da sobrevivência, estatisticamente significativo, em doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do recto que progrediram com um regime contendo bevacizumab, em primeira linha (ITT = 819) (ver Tabela 8).

Tabela 8 Resultados de Eficácia do Estudo ML18147 (população ITT)

	ML18147	
	quimioterapia contendo fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina	quimioterapia contendo fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina + Avastin ^a
Número de Doentes	410	409
<u>Sobrevivência Global</u>		
Mediana (meses)	9,8	11,2
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%)	0,81 (0,69, 0,94) (valor de p = 0,0062)	
<u>Sobrevivência livre de progressão</u>		
Mediana (meses)	4,1	5,7
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (Intervalo de confiança de 95%)	0,68 (0,59, 0,78) (valor de p < 0,0001)	
<u>Taxa de Resposta Objectiva (ORR)</u>		
Doentes incluídos na análise	406	404
Taxa	3,9%	5,4%
	(valor de p = 0,3113)	

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

Também se observou melhoria estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão. A taxa de resposta objectiva foi baixa em ambos os braços de tratamento e a diferença não foi significativa.

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

Cancro da mama metastizado (mBC)

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

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

- Estudo E2100 (paclitaxel)
 - 5,6 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,421 (p < 0,0001, IC 95% 0,343 ; 0,516)

- Estudo AVF3694g (capecitabina)
 - 2,9 meses de aumento da mediana da PFS, HR 0,69 ($p = 0,0002$, IC 95% 0,56 ; 0,84)

Detalhes adicionais de cada estudo e os resultados são apresentados abaixo.

ECOG E2100

O ensaio E2100 foi um ensaio clínico aberto, aleatorizado, controlado por comparador ativo, multicêntrico, para avaliar o Avastin em associação com paclitaxel no cancro da mama localmente avançado ou metastizado em doentes não anteriormente tratados com quimioterapia para a doença metastática ou localmente avançada. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de tratamento com paclitaxel sozinho (90 mg/m² IV durante 1 hora, uma vez por semana, durante três semanas em cada quatro) ou no braço em associação com Avastin (10 mg/kg IV por perfusão, administrado de duas em duas semanas). Foi permitida terapêutica hormonal anterior, para tratamento da doença metastática. A terapêutica adjuvante com taxanos foi permitida apenas nos casos em que tivesse sido concluída, pelo menos, 12 meses antes do doente entrar para o ensaio. Dos 722 doentes do ensaio, a maioria (90%) apresentava doença HER-2 negativa e um número pequeno de doentes tinha *status* HER-2 desconhecido (8%) ou positivo confirmado (2%). Neste pequeno número de doentes, incluíam-se doentes anteriormente tratados com trastuzumab e doentes para os quais este tratamento não foi considerado adequado. Adicionalmente, 65% dos doentes tinham sido anteriormente submetidos a quimioterapia adjuvante, incluindo taxanos (19%) e antraciclinas (49%). Foram excluídos doentes com metástases do sistema nervoso central, incluindo doentes com lesões cerebrais anteriormente tratadas ou sujeitas a ressecção.

No ensaio E2100, os doentes foram tratados até progressão de doença. Em situações em que a descontinuação precoce da quimioterapia era necessária, o tratamento com Avastin em monoterapia manteve-se até progressão de doença. As características dos doentes eram semelhantes nos braços do ensaio. O objetivo primário deste ensaio clínico era a sobrevivência livre de progressão, baseada na avaliação, pelo investigador, da progressão de doença. Adicionalmente, foi também efetuada uma revisão independente do objetivo primário. Os resultados deste ensaio são apresentados na tabela 9.

Tabela 9 Resultados de eficácia do ensaio E2100:

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

* análise primária

Sobrevivência global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/Avastin (n = 368)
OS Mediana (meses)	24,8	26,5
Hazard Ratio (taxa de risco) (IC 95%)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

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

AVF3694g

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

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

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

Foram realizadas análises estatísticas independentes para 1) os doentes que receberam capecitabina em associação com Avastin ou placebo; 2) os doentes que receberam quimioterapia baseada em taxanos

ou baseada em antraciclina em combinação com Avastin ou placebo. O objetivo primário do estudo foi a PFS baseada na avaliação do investigador. Adicionalmente, foi também realizada uma avaliação do objetivo primário por um comitê de avaliação independente (IRC).

Os resultados da análise final definida no protocolo deste estudo para sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta da coorte de capecitabina do Estudo AVF3694g com poder independente são apresentados na Tabela 10. São também apresentados os resultados de uma análise exploratória da sobrevivência global, que inclui 7 meses de acompanhamento adicional (aproximadamente 46% dos doentes tinha morrido). A percentagem de doentes que recebeu Avastin na fase em regime aberto foi de 62,1% no braço capecitabina + placebo e 49,9% no braço capecitabina + Avastin.

Tabela 10 Resultados de eficácia do estudo AVF3694g: Capecitabina^a e Avastin/Placebo (Cap + Avastin/PI)

Sobrevivência livre de progressão ^b				
	Avaliação pelo investigador		Avaliação pelo IRC	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)
PFS Mediana (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) vs braço placebo (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
valor de p	0,0002		0,0011	
Taxa de resposta (para doentes com doença mensurável) ^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + Avastin (n = 325)	
% doentes com resposta objetiva	23,6		35,4	
valor de p	0,0097			
Sobrevivência global ^b				
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
valor de p (exploratório)	0,33			

^a1000 mg/m² oral duas vezes por dia durante 14 dias, administrados a cada 3 semanas

^bA análise estratificada incluiu todos os acontecimentos de progressão e morte, exceto os relacionados com a terapêutica fora do protocolo (NPT) iniciada antes de progressão documentada; os dados desses doentes foram censurados durante a última avaliação do tumor anterior ao início da NPT.

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

Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC)

A segurança e eficácia de Avastin em associação a quimioterapia com base em platinos, no tratamento em primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas (NSCLC), foram estudadas nos ensaios E4599 e BO17704. No estudo E4599 foi demonstrado um benefício em termos de sobrevivência global com uma dose de bevacizumab de 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas. O ensaio BO17704 demonstrou o aumento da sobrevivência livre de progressão e da taxa de resposta com ambas as doses de bevacizumab, 7,5 mg/kg, administrada cada 3 semanas e 15 mg/kg, administrada cada 3 semanas.

E4599

O estudo E4599 foi um estudo aberto, aleatorizado, controlado ativamente, multicêntrico para avaliação de Avastin no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado (estádio IIIB com derrame pleural maligno), metastizado ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de platinos (200 mg/m² de paclitaxel e carboplatina AUC = 6,0; ambos administrados por perfusão IV) (PC), administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos ou para o braço com PC em associação com Avastin na dose de 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina - paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os doentes no braço de Avastin + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 doentes.

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

O objetivo primário foi a duração da sobrevivência. Os resultados são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Resultados de eficácia do ensaio E4599

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

Numa análise explanatória, a magnitude do benefício de Avastin na sobrevivência global foi menos pronunciada no subgrupo de doentes que não apresentava histologia de adenocarcinoma.

BO17704

O ensaio BO17704 foi um ensaio de fase III, aleatorizado, duplamente cego, com Avastin em associação a cisplatina e gemcitabina *versus* placebo, cisplatina e gemcitabina, em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas não escamosas, localmente avançado (estádio IIIB com metástases no gânglio linfático supraclavicular ou com derrame pleural ou pericárdico maligno), metastizado ou recidivante, que não foram previamente tratados com quimioterapia. O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão; os objetivos secundários do ensaio incluíram a duração da sobrevivência global.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de quimioterapia à base de platinos, cisplatina 80 mg/m², administrada por perfusão intravenosa no dia 1 e 1250 mg/m² de gemcitabina, administrada por perfusão intravenosa, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas até um total de 6 ciclos (CG) com placebo ou para o braço de CG com Avastin na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrado por perfusão IV, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas. Nos braços contendo Avastin, os doentes podiam receber Avastin em monoterapia cada 3 semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Os resultados do ensaio mostram que 94% (277/296) dos doentes elegíveis continuaram a receber bevacizumab em monoterapia no ciclo 7. Uma maior proporção de doentes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapêuticas anti-neoplásicas específicas fora do protocolo do ensaio, o que poderá ter afetado a análise da sobrevivência global.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Resultados de eficácia do ensaio BO17704

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

^a doentes com doença mensurável na *baseline*

Sobrevivência global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazard ratio (taxa de risco)		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

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

Avastin em associação com Interferão alfa-2a no tratamento de primeira linha do cancro de células renais avançado e/ou metastizado (BO17705)

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

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

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Resultados de eficácia do ensaio BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Número de doentes	322	327
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Hazard Ratio (taxa de risco)	0,63	
IC 95%	0,52; 0,75	
	(valor de p < 0,0001)	
Taxa de resposta objetiva (%) em doentes com doença mensurável		
n	289	306
Taxa de resposta	12,8%	31,4%
	(valor de p < 0,0001)	

^a Interferão alfa-2a, 9 MUI 3x/semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Sobrevivência global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Hazard ratio (taxa de risco)	0,91	
IC 95%	0,76, 1,10	
	(valor de p 0,3360)	

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

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

AVF2938

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

AVF0890

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

Cancro Epitelial do Ovário, da Trompa de Falópio e Cancro Peritoneal Primário

Tratamento de primeira linha do Cancro do Ovário

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

GOG-0218

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

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

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

- Braço CPP: Cinco ciclos de placebo (iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo em monoterapia, durante um total de 15 meses de terapêutica
- Braço CPB15: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguido de placebo em monoterapia durante um total de 15 meses de terapêutica
- Braço CPB15+: Cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas iniciado no 2º ciclo) em associação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos, seguido do uso continuado de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único durante um total de 15 meses de terapêutica.

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

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

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

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

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 14.

Tabela 14 Resultados de eficácia do estudo GOG-0218

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

¹ Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.

² Relativo ao braço controlo; *Hazard ratio* (taxa de risco) estratificado

³ valor de p no teste log-rank unilateral

⁴ Sujeito a um limite de valor de p 0,0116

⁵ Doentes com doença mensurável à entrada no estudo

⁶ Análise final da sobrevivência global realizada quando tinham falecido aproximadamente 46,9% dos doentes

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

- A análise especificada por protocolo da PFS avaliada pelo investigador (sem censura para progressão CA-125 ou terapia não-protocolo [NPT]) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,71 (IC 95%: 0,61-0,83, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 10,4 meses no braço CPP e 14,1 meses no braço CPB15+.
- A análise primária da PFS avaliada pelo investigador (censurada para progressão CA-125 e NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,52-0,75, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é comparado com CPP, com uma PFS mediana de 12,0 meses no braço CPP e 18,2 meses no braço CPB15+.
- A análise da PFS conforme determinada pelo comité de revisão independente (censurada para NPT) mostra uma taxa de risco estratificada de 0,62 (IC 95%: 0,50-0,77, valor de p no teste log-rank unilateral < 0,0001) quando CPB15+ é com com uma PFS mediana de 13,1 no braço CPP e 19,1 no braço CPP15+.

Na Tabela 15 está resumida a análise da PFS por subgrupos tendo em conta o estadio da doença e o estadio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez da análise da PFS apresentada na Tabela 14.

Tabela 15 Resultados da PFS¹ do ensaio GOG-0218 por estadio da doença e estadio após citoredução

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

¹ Análise PFS GOG protocolo-específica avaliada pelo investigador (não censurada para progressões CA-125 ou terapia não-protocolo (NPT) anterior a progressão da doença) com *cut-off* de dados a 25 fevereiro 2010.

² Com doença residual visível.

³ 3,7% da população global dos doentes aleatorizados tinha doença de estadio IIIB.

⁴ Em relação ao braço controlo.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

- Braço CP: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duração
- Braço CPB7,5+: Carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas mais Avastin (7,5 mg/kg a cada 3 semanas) durante até 12 meses (Avastin foi iniciado no 2º ciclo de quimioterapia se o tratamento tivesse sido iniciado a menos de 4 semanas da cirurgia ou ao 1º ciclo se o tratamento tivesse sido iniciado a mais de 4 semanas após a cirurgia).

A maioria dos doentes incluídos no ensaio era de raça branca (96%), a mediana da idade era de 57 anos em ambos os braços de tratamento, 25% dos doentes em cada braço tinha idade igual ou superior a 65 anos, e aproximadamente 50% dos doentes tinha PS ECOG de 1; 7% dos doentes em cada braço de tratamento tinha PS ECOG de 2. A maioria dos doentes tinha cancro epitelial do ovário (87,7%) seguido do cancro peritoneal primário (6,9%) e do cancro da trompa de Falópio (3,7%) ou uma mistura das três origens (1,7%). A maioria dos doentes estavam no estadio FIGO III (ambos 68%), seguido do estadio FIGO IV (13% e 14%), estadio FIGO II (10% e 11%) e estadio FIGO I (9% e 7%).

A maioria dos doentes em cada braço de tratamento (74% e 71%) tinha tumores primários pouco diferenciados (Grau 3) (NCI-CTCAE v.3) à entrada no ensaio. A incidência de cada sub-tipo histológico EOC era semelhante entre os braços de tratamento; 69% dos doentes em cada braço tinha adenocarcinoma histológico do tipo seroso.

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

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

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 16.

Tabela 16 Resultados de eficácia do estudo BO17707 (ICON7)

Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
PFS mediana (meses) ²	16,9	19,3
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%] ²	0,86 [0,75; 0,98] (valor de p = 0,0185)	
Taxa de resposta objetiva ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taxa de resposta	54,9%	64,7%
	(valor de p = 0,0188)	
Sobrevivência Global ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	Não atingido	Não atingido
Hazard ratio (taxa de risco) [IC 95%]	0,85 [0,70; 1,04] (valor de p = 0,1167)	

¹ Em doentes com doença mensurável à entrada no estudo

² Análise da PFS avaliada pelo investigador com *cut-off* de dados a 30 novembro 2010

³ Análise exploratória da OS quando tinham falecido aproximadamente 25% dos doentes

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

Na Tabela 17 está resumida a análise da PFS por subgrupos tendo em conta o estadio da doença e o estadio após citoredução. Estes resultados demonstram a robustez da análise primária da PFS apresentada na Tabela 16.

Tabela 17 Resultados da PFS¹ do ensaio BO17707 (ICON7) por estadio da doença e estadio após citoredução

Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução ótima ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
PFS mediana (meses)	17,7	19,3
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (95% CI) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Doentes aleatorizados de estadio III com citoredução sub-ótima ³		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
PFS mediana (meses)	10,1	16,9
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (95% CI) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Doentes aleatorizados de estadio IV		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
PFS mediana (meses)	10,1	13,5
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (95% CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Análise PFS avaliada pelo investigador com *cut-off* de dados a 30 Novembro 2010.

² Com ou sem doença residual visível.

³ 5,8% da população de doentes global aleatorizada tinha doença de estadio IIIB.

⁴ Em relação ao braço controlo.

Cancro do Ovário recorrente

AVF4095g

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

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

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

- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m² nos Dias 1 e 8) e placebo concomitante a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de placebo (a cada 3 semanas) isoladamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Carboplatina (AUC4, Dia 1) e gemcitabina (1000 mg/m² nos Dias 1 e 8) e Avastin concomitante (15 mg/kg Dia 1) a cada 3 semanas durante 6 e até 10 ciclos, seguido de Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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

Os resultados deste estudo são resumidos na Tabela 18.

Tabela 18 Resultados de eficácia do estudo AVF4095g

Sobrevivência livre de progressão				
	Avaliação do Investigador		Avaliação do IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
<i>Não censurada para TNP</i>				
PFS Mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Censurada para TNP</i>				
PFS Mediana (meses)	8,4*	12,4*	8,6	12,3
<i>Hazard ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,484 [0,388; 0,605]*		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor de p	< 0,0001*			
Taxa de resposta objetiva				
	Avaliação do Investigador		Avaliação do IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% doentes com resposta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevivência global**				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
OS mediana (meses)	33,7		33,4	
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,96 [0,760; 1,214]			
Valor de p	0,7360			

* Análise primária

** Análise interina da sobrevivência global especificada por protocolo realizada quando tinham morrido aproximadamente 59% dos doentes

A análise de subgrupo da PFS dependendo da recorrência desde a última terapêutica com platino é resumida na Tabela 19.

Tabela 19 Sobrevivência livre de progressão por tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência

Tempo desde a última terapêutica com platino até à recorrência	Avaliação do Investigador	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
6- 12 meses (n=202)		
Mediana	8,1	10,6
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,35 (0,24 - 0,51)	
> 12 meses (n=282)		
Mediana	10,2	12,5
<i>Hazard Ratio</i> (taxa de risco) (IC 95%)	0,57 (0,41 – 0,79)	

População pediátrica

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Distribuição

O valor usual de volume central (V_c) foi de 2,73 L e 3,28 L para doentes do sexo feminino e masculino respetivamente, o qual se situa dentro do intervalo descrito para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor usual de volume periférico (V_p) foi de 1,69 L e 2,35 L para doentes do sexo feminino e

masculino respetivamente, quando bevacizumab é co-administrado com agentes anti-neoplásicos. Após correção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram um maior V_e (+ 20%) que os doentes do sexo feminino.

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Farmacocinética em populações especiais

Os parâmetros farmacocinéticos populacionais foram analisados de forma a avaliar os efeitos das características demográficas. Os resultados mostraram não haver diferenças significativas na farmacocinética do bevacizumab relativamente à idade.

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

Afeção hepática: Não se realizaram ensaios para determinar a farmacocinética do bevacizumab em doentes com afeção hepática, uma vez que o fígado não é um órgão principal para metabolização ou eliminação do bevacizumab.

População pediátrica

A farmacocinética do bevacizumab foi estudada num número limitado de doentes pediátricos. Os dados farmacocinéticos resultantes sugerem que o volume de distribuição e a depuração do bevacizumab foram comparáveis aos dos adultos com tumores sólidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Não se realizaram estudos específicos em animais para avaliação do efeito na fertilidade. No entanto, podem ser esperados efeitos adversos na fertilidade feminina uma vez que os estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em animais, mostraram a inibição da maturação dos folículos do ovário e

uma diminuição/ausência de corpos lúteos, com a correspondente diminuição do peso dos ovários e útero, bem como da diminuição no número de ciclos menstruais.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis (fechado)

2 anos.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas a 2°C-30°C em solução injetável de cloreto de sódio 0,9%. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a duração e as condições de armazenagem após a preparação são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a diluição ocorrer em condições de assepsia, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

4 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha butílica), contendo 100 mg de bevacizumab. 16 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha butílica), contendo 400 mg de bevacizumab.

Embalagens de 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Avastin deve ser preparado por um profissional de saúde, por meio de técnica asséptica, para assegurar a esterilidade da solução preparada.

A quantidade necessária de bevacizumab deve ser retirada e diluída até ao volume de administração necessário com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A concentração final da solução de bevacizumab deve ser mantida dentro do intervalo 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml.

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

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

Não foram observadas incompatibilidades entre Avastin e sacos ou dispositivos de perfusão de cloreto de polivinilo ou poliolefine.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

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

EU/1/04/300/001 – frasco para injetáveis de 100 mg/4 ml
EU/1/04/300/002 – frasco para injetáveis de 400 mg/16 ml

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

Data da primeira autorização: 12 de janeiro de 2005
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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