

**MVASI®**  
**bevacizumabe**

**APRESENTAÇÕES**

Solução para diluição para infusão.

4 mL de solução em um frasco-ampola com tampa contendo 100 mg de bevacizumabe ou 16 mL de solução em um frasco-ampola com tampa contendo 400 mg de bevacizumabe.

Solução de 4 mL em um frasco-ampola com tampa contendo 100 mg de bevacizumabe.

Solução de 16 mL em um frasco-ampola com tampa contendo 400 mg de bevacizumabe.

Embalagem com 1 frasco-ampola para uso único

Para uso intravenoso após diluição

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:

	<b>100 mg/4 mL</b>
bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado).....	100 mg (25 mg/mL)
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico anidro, polissorbato 20 e água para injetáveis.....	q.s.

Cada frasco-ampola de 400 mg contém:

	<b>400 mg/16 mL</b>
bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado).....	400 mg (25 mg/mL)
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico anidro, polissorbato 20 e água para injetáveis.....	q.s.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Câncer colorretal metastático (CCRM)**

MVASI, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.

**Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente (CPNPC)**

MVASI, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

MVASI, em combinação com erlotinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente com mutações ativadoras do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (*EGFR*).

**Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)**

MVASI, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente.

MVASI, em combinação com capecitabina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático, para os quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos e antraciclina, não seja considerado apropriado. Pacientes que tenham recebido regimes de tratamento adjuvante contendo taxanos e antraciclina nos últimos 12 meses não são elegíveis ao tratamento com MVASI em combinação com capecitabina.

**Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC)**

MVASI, em combinação com alfa-interferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ou metastático.

**Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário**

MVASI, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (*International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV*).

MVASI, em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores do *VEGF* ou agentes direcionados a receptores do *VEGF*.

MVASI, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial primário de ovário, tuba uterina e peritônio, recorrente e sensível à platina.

MVASI, em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrentes e resistentes à platina, que não tenham recebido mais do que

dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores do *VEGF* ou agentes direcionados a receptores do *VEGF*.

### **Câncer de colo do útero**

MVASI, em combinação com paclitaxel e cisplatina ou, alternativamente, paclitaxel e topotecana em pacientes que não podem receber terapia com platina, é indicado para o tratamento de câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

MVASI é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre MVASI e o produto comparador Avastin (bevacizumabe).

### **Dados de eficácia de MVASI**

#### **Estudo Comparativo entre MVASI e Avastin (Estudo 20120265):**

Equivalência clínica foi demonstrada entre MVASI e Avastin no Estudo 20120265.

Os dados abaixo refletem a exposição à MVASI em 324 pacientes com CPNPC não escamoso (Estudo 20120265) tratados com as doses e cronogramas descritos abaixo por uma mediana de 6 doses de MVASI e 6 doses de Avastin, respectivamente.

Os indivíduos do Estudo 20120265 foram randomizados em uma proporção 1:1 para tratamentos consistindo em:

Braço 1: MVASI em uma dose de 15 mg/kg administrada como uma infusão IV a cada 3 semanas durante 6 ciclos, mais quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel a cada 3 semanas por pelo menos 4 e no máximo 6 ciclos, ou;

Braço 2: Avastin em uma dose de 15 mg/kg administrada como uma infusão IV a cada 3 semanas durante 6 ciclos, mais quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel a cada 3 semanas por pelo menos 4 e no máximo 6 ciclos.

Os indivíduos permaneceram na fase de tratamento até 21 dias após a última dose do produto experimental ou quimioterapia especificada no estudo. Após concluírem a visita do final do tratamento (*EOT*), os indivíduos foram acompanhados para a progressão da doença e sobrevida global (SG) a cada 9 semanas até o final do estudo clínico, tiveram o consentimento retirado, ou deixaram de ser acompanhados, ou morreram ou receberam terapia proscrita (por ex., Avastin comercial, tratamento anticâncer diferente do medicamento do estudo).

Para MVASI e Avastin, a idade mediana foi de 62 e 63 anos, respectivamente, 40,2% e 40,1% eram do sexo feminino, 5,8% e 7,6% tinham doença recorrente e 94,2% e 89,5% tinha doença em Estágio IV.

O desfecho primário foi a razão de risco (*RR*) da ORR (resposta parcial ou resposta completa, conforme definido por *RECIST* v1.1). A similaridade clínica foi demonstrada comparando o intervalo de confiança bilateral de 90% da razão de risco da TRO entre MVASI e Avastin. Não houve diferenças clinicamente significativas na TRO entre Avastin e MVASI no Estudo 20120265, conforme evidenciado pela TRO semelhante observada para MVASI e Avastin (Tabela 1).

**Tabela 1. Taxa de Resposta Objetiva no Estudo 20120265**

<b>Taxa de Resposta Objetiva</b>	<b>QBP<sup>a</sup> + MVASI (N= 328)</b>	<b>QBP + Avastin (N = 314)</b>
n (percentual)	128 (39%)	131 (41,7%)
Razão de Risco (IC 90%)	0,93 (0,80 -1,09)	

<sup>a</sup> QBP: Quimioterapia à Base de Platina.

A similaridade clínica de MVASI e Avastin também foi confirmada pela duração da resposta (DR) e pela análise da SLP no estudo 20120265. DR foi definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva (resposta parcial ou resposta completa) até a progressão da doença. A DR estimada para os indivíduos do grupo tratado com MVASI foi de 5,8 meses (IC 95%: 4,9 - 7,7) *versus* 5,6 meses (IC 95%: 5,1 - 6,3) para os indivíduos do grupo tratado com Avastin. A sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo desde a data de randomização até a data de progressão da doença ou óbito. A razão de risco estimada (MVASI em relação a Avastin) foi de 1,03 (IC 90%: 0,83, 1,29).

### **Imunogenicidade**

No Estudo 20120265, em pacientes com CPNPC não escamoso, utilizando imunoensaio, a incidência de anticorpos a MVASI se mostrou semelhante a Avastin. O número de indivíduos que desenvolveram os anticorpos ligantes durante o estudo foi 4 (1,4%) para aqueles tratados com MVASI *versus* 7 (2,5%) para aqueles que receberam Avastin. Entre esses indivíduos, nenhum indivíduo de nenhum grupo de tratamento apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes. A significância clínica dessas respostas a anticorpos antiproduto para MVASI é desconhecida.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do método de teste e podem ser influenciados por diversos fatores, incluindo manuseio da amostra, período de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra MVASI com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

Como todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. As diferenças na metodologia do ensaio para medir a imunogenicidade impedem a comparação direta das taxas de imunogenicidade entre MVASI e Avastin ou outros produtos biológicos em diferentes estudos. No estudo 20120265, a atividade de ligação de anticorpos antidroga (ADA) foi determinada usando o imunoensaio de ligação em ponte com base em eletroquímica (ECL) para detectar anticorpos capazes de ligar-se ao MVASI e a atividade neutralizante do ADA foi determinada usando um ensaio de ligação de alvo não baseado em células.

### **Dados de eficácia de Avastin**

#### **Câncer colorretal metastático (CCRM)**

A segurança e a eficácia da dose recomendada de Avastin (5 mg/kg de peso a cada duas semanas), em carcinoma metastático do cólon ou reto, foram observadas em três estudos clínicos randomizados, com controle ativo, avaliando a combinação de Avastin com quimioterapia à base de fluoropirimidina em primeira linha de câncer colorretal metastático. Avastin foi combinado com dois esquemas quimioterápicos:

- **Estudo AVF2107g:** um esquema semanal de irinotecano/5-fluorouracil e leucovorin em bolus (esquema IFL), durante o total de quatro semanas, dentro de cada ciclo de seis semanas.<sup>1</sup>
- **Estudo AVF0780g:** em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de 8 semanas (esquema *Roswell Park*).<sup>2</sup>
- **Estudo AVF2192g:** em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de 8 semanas (esquema *Roswell Park*), em pacientes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano.<sup>3</sup>

Três estudos clínicos adicionais com Avastin foram conduzidos para o tratamento de câncer colorretal metastático: primeira linha (NO16966), segunda linha em pacientes que não tenham sido previamente tratados com Avastin (E3200) e segunda linha em pacientes previamente tratados com Avastin após a progressão da doença de primeira linha (ML18147). Nesses estudos, Avastin foi administrado nos regimes a seguir descritos, em combinação com FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatina), XELOX (capecitabina/oxaliplatina), fluoropirimidina/irinotecano e fluoropirimidina/oxaliplatina:

- **NO16966:** Avastin 7,5 mg/kg de peso, a cada três semanas, em combinação com capecitabina oral e oxaliplatina intravenosa (XELOX) ou Avastin 5 mg/kg, a cada duas semanas, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4).<sup>4</sup>
- **E3200:** Avastin 10 mg/kg de peso, a cada duas semanas, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4), em pacientes que não receberam tratamento prévio com Avastin.<sup>5</sup>
- **ML18147:** Avastin 5,0 mg/kg de peso a cada duas semanas ou Avastin 7,5 mg/kg de peso a cada três semanas em combinação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina em pacientes com progressão da doença após a primeira linha de tratamento com Avastin. Os regimes contendo irinotecano ou oxaliplatina foram trocados dependendo da utilização em primeira linha de oxaliplatina ou irinotecano.<sup>21</sup>

**AVF2107g:** estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou Avastin em combinação com IFL como tratamento de primeira linha para carcinoma colorretal metastático.<sup>1</sup> Oitocentos e treze (813) pacientes foram randomizados para receber IFL + placebo (Braço 1) ou IFL + Avastin (5 mg/kg a cada duas semanas, Braço 2). Um terceiro grupo de 110 pacientes recebeu 5-FU em bolus/LV + Avastin (Braço 3). A inclusão no Braço 3 foi interrompida, conforme predeterminado, depois de estabelecida e considerada aceitável a segurança de Avastin combinado ao esquema IFL.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a sobrevida global. A adição de Avastin ao IFL resultou em aumento estatisticamente significativo da sobrevida global, sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta global (Tabela 2). O benefício clínico de Avastin, medido pela sobrevida, foi observado em todos os subgrupos predeterminados de pacientes, incluindo os definidos por idade, sexo, estado de desempenho, localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastática.

Os resultados de eficácia de Avastin em combinação com quimioterapia IFL são mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2. Resultados de Eficácia: Estudo AVF2107g**

	AVF2107g	
	Braço 1 IFL + placebo	Braço 2 IFL + Avastin <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes</b>	411	402
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confiança 95%	14,29 a 16,99	18,46 a 24,18
Razão de risco <sup>b</sup>	0,660	
	(p = 0,00004)	
<b>Desfecho secundário: sobrevida livre de progressão (SLP)</b>		
Mediana (meses)	6,2	10,6
Razão de risco	0,54	
	(p < 0,00001)	
<b>Resposta global</b>		
Taxa	34,8%	44,8%
	(p = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg a cada duas semanas.

<sup>b</sup> Em relação ao grupo controle.

Antes da descontinuação do Braço 3 (5-FU/LV + Avastin), entre os 110 pacientes randomizados, a mediana de sobrevida global foi de 18,3 meses e a de sobrevida livre de progressão foi de 8,8 meses.

**AVF2192g:** estudo clínico de Fase II, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou os efeitos de Avastin em combinação com 5-FU/leucovorin como tratamento de primeira linha para câncer colorretal metastático em pacientes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano. Cento e cinco (105) pacientes foram randomizados para 5-FU/LV + placebo e 104 foram randomizados para 5-FU/LV + Avastin (5 mg/kg a cada duas semanas). Todos os tratamentos foram mantidos até a progressão da doença.

A adição de Avastin, 5 mg/kg a cada duas semanas, ao 5-FU/LV resultou em maiores taxas de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão significativamente mais prolongada e tendência a sobrevida mais prolongada, em comparação à quimioterapia 5-FU/LV apenas.

**NO16966:** estudo clínico de Fase III, randomizado, duplo-cego (para Avastin), que investigou Avastin, 7,5 mg/kg, em combinação com capecitabina oral e oxaliplatina IV (XELOX), administrado em um esquema de três semanas; ou Avastin, 5 mg/kg, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina IV (FOLFOX-4), administrado em esquema de duas semanas. Esse estudo continha duas partes: uma inicial, de dois braços (parte I), na qual os pacientes foram divididos em dois braços de tratamento diferentes (XELOX e FOLFOX-4); e a outra, subsequente 2 x 2 fatorial (parte II), na qual os pacientes foram divididos em quatro braços de tratamento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Na parte II, a inclusão ao tratamento foi duplo-cega em relação a Avastin.

Aproximadamente 350 pacientes foram randomizados para cada um dos quatro braços, na parte II, desse estudo.

**Tabela 3. Regimes de Tratamento: Estudo NO16966 (CCRM)**

	Regime	Dose inicial	Esquema de tratamento
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 horas	Oxaliplatina, no dia 1 Leucovorin, nos dias 1 e 2 5-FU, IV em bolus/infusional, cada, nos dias 1 e 2
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 horas	
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> , IV em bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> , IV, 22 horas	
	Placebo ou Avastin	5 mg/kg, IV, 30 - 90 min	Dia 1, antes de FOLFOX-4, a cada duas semanas
XELOX ou XELOX + Avastin	Oxaliplatina	130 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 horas	Oxaliplatina, no dia 1 Capecitabina oral, 2x/dia, por duas semanas (seguido de uma semana livre de tratamento)
	Capecitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup> , oral, 2x/dia	
	Placebo ou Avastin	7,5 mg/kg, IV, 30 - 90 min	Dia 1, antes de XELOX, a cada três semanas
5-FU: Injeção em bolus IV imediatamente após leucovorin.			

O desfecho primário de eficácia desse estudo foi a duração da sobrevida livre de progressão. Existiam dois desfechos primários: demonstrar que XELOX não era inferior a FOLFOX-4 e que Avastin em combinação com FOLFOX-4 ou XELOX era superior à quimioterapia somente. Os dois objetivos coprimários foram alcançados:

- A não inferioridade dos braços que continham XELOX em relação aos braços que continham FOLFOX-4, em comparação global, foi demonstrada em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global na população elegível por protocolo;
- A superioridade dos braços que continham Avastin *versus* quimioterapia sem a adição de Avastin foi demonstrada em comparação global, em termos de sobrevida livre de progressão, na população com intenção de tratamento (vide Tabela 4).

A análise secundária de SLP, baseada no Comitê de Revisão Independente (CRI) e nas repostas baseadas no subgrupo em tratamento, confirmou, de maneira significativa, o benefício clínico superior para os pacientes tratados com Avastin (análise de subgrupo na Tabela 4), compatível com o benefício estatisticamente significativo observado na análise combinada.

**Tabela 4. Resultados-Chave de Eficácia para a Análise de Superioridade (População com Intenção de Tratamento, Estudo NO16966)**

Desfecho (meses)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + Avastin (n = 699)	p
<b>Desfecho primário</b>			
Mediana da sobrevida livre de progressão*	8,0	9,4	0,0023
Razão de risco (IC 97,5%) <sup>a</sup>	0,83 (0,72 – 0,95)		
<b>Desfechos secundários</b>			
Mediana da sobrevida livre de progressão (em tratamento)*	7,9	10,4	< 0,0001
Razão de risco (IC 97,5%)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Mediana da sobrevida livre de progressão (Revisão independente)*	8,5	11,0	< 0,0001
Razão de risco (IC 97,5%)	0,70 (0,58 – 0,83)		
Taxa de resposta global (Avaliação investigacional)*	49,2%	46,5%	

Desfecho (meses)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + Avastin (n = 699)	p
Taxa de resposta global (Revisão independente)*	37,5%	37,5%	
Mediana da sobrevida global**	19,9	21,2	0,0769
Razão de risco (IC 97,5%)	0,89 (0,76 – 1,03)		

\* Análise primária no corte clínico em 31 de Janeiro de 2006.

\*\* Análise da sobrevida global no corte clínico em 31 de Janeiro de 2007.

<sup>a</sup> Em relação ao grupo controle.

**ECOG E3200:** estudo clínico de Fase III, aberto, randomizado, com controle ativo, que investigou Avastin, 10 mg/kg, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4), administrado em um esquema de duas semanas em pacientes previamente tratados (segunda linha) com câncer colorretal avançado. Nos braços de quimioterapia, o regime FOLFOX-4 utilizou as mesmas doses e o mesmo modo de administração do esquema adotado no estudo NO16966, como mostra a Tabela 3.

O desfecho primário de eficácia desse estudo foi a sobrevida global, definida como o tempo entre randomização e óbito por qualquer causa. Oitocentos e vinte e nove (829) pacientes foram selecionados aleatoriamente (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 e 244 monoterapia com Avastin). A adição de Avastin a FOLFOX-4 resultou no prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida global. Melhores estatisticamente significativas na sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva também foram observadas (vide Tabela 5).

**Tabela 5. Resultado de Eficácia: Estudo E3200**

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes</b>	292	293
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confiança 95%	10,2 – 11,86	12,09 – 14,03
Razão de risco <sup>b</sup>	0,751 (p = 0,0012)	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Razão de risco	0,518 (p < 0,0001)	
<b>Resposta objetiva</b>		
Taxa	8,6%	22,2%
	(p < 0,001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg a cada duas semanas.

<sup>b</sup> Em relação ao grupo controle.

Não foi observada diferença significativa na duração da sobrevida global entre os pacientes que receberam Avastin em monoterapia comparados aos pacientes tratados com FOLFOX-4.

A sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva foram inferiores no braço de Avastin em monoterapia, em comparação ao braço com FOLFOX-4.

**ML18147<sup>21</sup>:** Estudo clínico de Fase III, randomizado, controlado, aberto, que investigou Avastin 5 mg/kg a cada 2 semanas ou 7,5 mg/kg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina *versus* quimioterapia isolada à base de fluoropirimidina em pacientes com câncer colorretal metastático que progrediram após o regime de tratamento de primeira linha contendo Avastin.

Pacientes com confirmação histológica de câncer colorretal metastático e progressão da doença foram randomizados 1:1 em até 3 meses após a descontinuação do tratamento de primeira linha com Avastin para receber quimioterapia à base de fluoropirimidina/oxaliplatina ou fluoropirimidina/irinotecano (a quimioterapia foi substituída dependendo da quimioterapia utilizada na primeira linha), com ou sem Avastin. O tratamento foi mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário foi a sobrevida global (SG) definido como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa.

Um total de 820 pacientes foi randomizado. A adição de Avastin à quimioterapia à base de fluoropirimidina resultou em aumento estatisticamente significativo de sobrevida em pacientes com câncer colorretal metastático que tenham progredido após o regime de tratamento de primeira linha contendo Avastin (ITT = 819) (vide Tabela 6).

**Tabela 6. Resultados de Eficácia: Estudo ML18147**

	ML18147	
	Quimioterapia à base de fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina	Quimioterapia à base de fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina + Avastin <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes</b>	410	409
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Intervalo de confiança 95%	9 - 11	10 - 12
Razão de risco	0,81 (p = 0,0062)	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Razão de risco	0,68 (p < 0,0001)	
<b>Taxa de resposta objetiva (TRO)</b>		
Taxa	3,9%	5,4%
	(p = 0,3113)	

<sup>a</sup> 2,5 mg/kg/semana.

Também foi observada melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão. A taxa de resposta objetiva foi baixa em ambos os braços de tratamento e não atingiu significância estatística.

**Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente (CPCNP)**

A segurança e a eficácia de Avastin no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, excluindo histologia predominantemente escamosa, foram estudadas em associação com quimioterapia à base de platina nos estudos E4599 e BO17704.

**E4599<sup>6</sup>**: estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado para avaliação de Avastin no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, localmente avançado, metastático ou recorrente, excluindo histologia predominantemente escamosa.

Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia à base de platina (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC = 6,0), ambos administrados por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de três semanas, até o total de seis ciclos; ou para o braço com carboplatina e paclitaxel em associação com Avastin, na dose de 15 mg/kg, administrado por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de três semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina-paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os pacientes no braço de Avastin + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber Avastin em monoterapia a cada três semanas até a progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 pacientes. Durante o estudo, dos pacientes que receberam a medicação de teste, 32,2% (136/422) receberam 7 - 12 administrações de Avastin e 21,1% (89/422) receberam 13 ou mais administrações de Avastin. O desfecho primário foi a sobrevida global. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7. Resultados de Eficácia: Estudo E4599**

	Braço 1 Carboplatina/paclitaxel	Braço 2 Carboplatina/paclitaxel + Avastin 15 mg/kg, a cada 3 semanas
<b>Número de pacientes</b>	444	434
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Razão de risco	0,80 (p = 0,003) IC 95% (0,69; 0,93)	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Razão de risco	0,65 (p < 0,0001) IC 95% (0,56; 0,76)	
<b>Resposta global</b>		
Taxa	12,9%	29,0% (p < 0,0001)

**BO17704<sup>7,8</sup>**: estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, com Avastin em associação à cisplatina e gencitabina *versus* placebo, cisplatina e gencitabina, em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, não escamoso, localmente avançado, metastático ou recorrente

e não previamente tratados com quimioterapia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), e os desfechos secundários incluíram a duração da resposta, sobrevida global e segurança.

Os pacientes foram randomizados para o braço de quimioterapia à base de platina, cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup>, administrada por infusão IV no dia 1, e 1.250 mg/m<sup>2</sup> de gencitabina, administrada por infusão IV, nos dias 1 e 8 de cada ciclo, a cada três semanas, até o total de seis ciclos, (CG) com placebo ou para o braço de CG com Avastin, na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrada por infusão IV, no dia 1 de cada ciclo, a cada três semanas. Nos braços que continham Avastin, os pacientes receberam Avastin em monoterapia a cada três semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os resultados do estudo mostraram que 94% (277/296) dos doentes elegíveis continuaram a receber Avastin em monoterapia no ciclo 7. Uma elevada proporção de pacientes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapias antineoplásicas não especificadas no protocolo, e isso pode ter impactado a análise da sobrevida global. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8. Resultados de Eficácia: Estudo BO17704**

	Cisplatina/gencitabina + placebo	Cisplatina/gencitabina + Avastin 7,5 mg/kg, a cada três semanas	Cisplatina/gencitabina + Avastin 15 mg/kg, a cada três semanas
<b>Número de pacientes</b>	347	345	351
<b>Sobrevida livre de progressão</b>			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razão de risco		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Melhor taxa de resposta global <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
<sup>a</sup> Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.			
<b>Sobrevida global</b>			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razão de risco		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

**JO25567<sup>24</sup>:** o estudo JO25567 foi um estudo de Fase II, randomizado, aberto, multicêntrico, conduzido no Japão para avaliar a segurança e a eficácia de Avastin utilizado em associação com erlotinibe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, não escamoso com mutações ativadoras do *EGFR* (com deleção no éxon 19 ou mutação L858R no éxon 21) que não tenham recebido terapia sistêmica prévia para doença em estágio IIIB/IV ou recorrente.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) baseada na avaliação de revisão independente.

Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, taxa de resposta, taxa de controle da doença, duração da resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde (*Health Related Quality of Life – HRQoL*) baseada no questionário *FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy for Patients with Lung Cancer)*.

O *status* da mutação no *EGFR* foi determinado para cada paciente antes da triagem e 154 pacientes foram randomizados para receber erlotinibe + Avastin [erlotinibe 150 mg oral por dia + Avastin (15 mg/kg IV a cada três semanas)] ou erlotinibe em monoterapia (150 mg oral por dia) até a progressão da doença (PD) ou toxicidade inaceitável. Na ausência de PD, a descontinuação de um componente do tratamento do estudo no braço com erlotinibe + Avastin não levou à descontinuação de outro componente do tratamento do estudo, conforme especificado no protocolo do estudo.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Resultados de Eficácia do Estudo JO25567**

	erlotinibe N = 77 <sup>#</sup>	erlotinibe + Avastin N = 75 <sup>#</sup>
<b>Sobrevida livre de progressão<sup>^</sup>(meses)</b>		
Mediana	9,7	16,0
Razão de Risco (IC 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
valor p	0,0015	
<b>Taxa de resposta global</b>		
Taxa	63,6%	69,3%
valor p	0,4951	
<b>Duração da resposta (meses)</b>		
Mediana	9,3	13,3
Razão de Risco (IC 95%)	0,68 (0,43; 1,10)	
valor p	0,118	
<b>Taxa de controle da doença</b>		
Taxa	88,3%	98,7%
valor p	0,0177	
<b>Sobrevida global* (meses)</b>		
Mediana	Não atingido	Não atingido

Razão de Risco (IC 95%)	1,04 (0,61 – 1,77)
valor p	0,8926

# Um total de 154 pacientes foram randomizados. No entanto, 2 dos pacientes randomizados descontinuaram o estudo antes de receberem qualquer um dos tratamentos em estudo.

^ Revisão independente cega (análise primária definida no protocolo).

\* Análise exploratória; análise de sobrevida global atualizada na data do corte clínico em Novembro de 2014, aproximadamente 35% dos pacientes tinham falecido e, portanto, a sobrevida global é considerada imatura.

IC, intervalo de confiança; Razão de risco a partir da análise de regressão de *Cox* não estratificada.

No estudo aberto JO25567, a qualidade de vida relacionada à saúde (*Health Related Quality of Life – HRQoL*) foi avaliada pelas pontuações *FACT-L* total, índice de resultados de teste (TOI) e pelos sintomas de câncer de pulmão, como avaliados pela subescala de sintomas de câncer de pulmão *FACT-L (LCS)*. Durante o período livre de progressão, as pontuações *FACT-L* médias da linha de base foram mantidas em ambos os braços de tratamento. Não houve diferenças clinicamente significativas na *HRQoL* com base no *FACT-L* observadas entre ambos os braços de tratamento. É importante observar que os pacientes do braço com erlonitibe + Avastin foram tratados por um maior período e receberam administração intravenosa de Avastin, em oposição à monoterapia de erlonitibe oral em monoterapia no braço controle.

#### Câncer de mama metastático (CMM)<sup>9,10</sup>

**ECOG E2100:** estudo clínico multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, para avaliação de Avastin em combinação com paclitaxel para câncer de mama metastático ou localmente recorrente em pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente. Terapia hormonal prévia para o tratamento de doença metastática foi permitida. Terapia adjuvante prévia com taxano foi permitida apenas se completada, pelo menos, 12 meses antes da inclusão no estudo. Os pacientes foram randomizados para receber paclitaxel em monoterapia (90 mg/m<sup>2</sup>, IV, em uma hora, uma vez por semana, por três a quatro semanas) ou em combinação com Avastin (10 mg/kg, infusão IV, a cada duas semanas). Os pacientes deveriam permanecer no estudo até a progressão da doença. Nos casos em que a quimioterapia foi descontinuada prematuramente, o tratamento com Avastin em monoterapia foi mantido até a progressão da doença. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelos investigadores. Adicionalmente, uma revisão, independentemente do desfecho primário, foi realizada. Das 722 pacientes do estudo, a maioria tinha doença HER2 negativa (90%). Um pequeno número de pacientes tinha *status* HER2 desconhecido (8%) ou positivo (2%). Pacientes com resultados positivos para HER2 haviam sido previamente tratadas com trastuzumabe ou foram consideradas inadequadas para trastuzumabe. A maioria, 65%, tinha recebido quimioterapia adjuvante, incluindo 19% que receberam terapia prévia com taxanos e 49% que receberam terapia prévia com antraciclina. As características das pacientes eram similares entre os braços de estudo.

Os resultados são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10. Resultados de Eficácia do Estudo E2100: Pacientes Elegíveis**

Sobrevida livre de progressão (SLP)				
	Avaliação do investigador*		Avaliação do IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Avastin (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Avastin (n = 368)
SLP mediana (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razão de risco (IC 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)				
	Avaliação do investigador		Avaliação do IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ Avastin (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ Avastin (n = 229)
% de pacientes com resposta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
valor p	< 0,0001		< 0,0001	

\* Análise primária.

Sobrevida global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Avastin (n = 368)
SG mediana (meses)	24,8	26,5
Razão de risco (IC 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
valor p	0,1374	

Avastin é indicado exclusivamente em combinação com paclitaxel e capecitabina para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático. No contexto dessa indicação, a combinação de Avastin com docetaxel não demonstrou a mesma magnitude de efeito, não sendo aprovada para uso.



**AVF3694g<sup>22,23</sup>**: estudo de Fase III, multicêntrico, randomizado, controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Avastin em combinação com quimioterapia, comparado com quimioterapia mais placebo como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático ou localmente recorrente HER2 negativo.

A quimioterapia foi escolhida a critério do investigador, antes da randomização na proporção de 2:1 para receber quimioterapia + Avastin ou quimioterapia + placebo. As escolhas de quimioterapia incluíram taxanos (paclitaxel, paclitaxel peguilado ou docetaxel), agentes antraciclínicos (doxorubicina/ciclofosfamida, epirrubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracil/doxorubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracil/epirrubicina/ ciclofosfamida) ou capecitabina administrados a cada três semanas. Avastin ou placebo foram administrados na dose de 15 mg/kg a cada três semanas.

Esse estudo incluiu uma fase de tratamento cego, uma fase aberta opcional pós-progressão e uma nova fase para acompanhamento de sobrevida. Durante a fase de tratamento cego, os pacientes receberam quimioterapia e o medicamento do estudo (Avastin ou placebo), a cada 3 semanas, até progressão da doença, toxicidade limitante do tratamento ou óbito.

Na progressão documentada da doença, os pacientes que entraram na fase aberta opcional poderiam receber Avastin juntamente com uma ampla variedade de terapias de segunda linha. O percentual de pacientes em cada braço que recebeu Avastin de forma aberta foi a seguinte: taxano/antraciclina + placebo: 43,0%; taxano/antraciclina + Avastin: 29,6% e cap + placebo: 51,9%; cap + Avastin: 34,7%.

Os pacientes foram analisados em duas coortes, dependendo do tratamento recebido, da seguinte forma:

- Pacientes recebendo taxano/antraciclina + Avastin/placebo – Coorte 1.
- Pacientes recebendo capecitabina + Avastin/placebo – Coorte 2.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), baseada na avaliação do investigador para:

- 1) pacientes recebendo terapia com taxano ou baseada em antraciclina (Coorte 1), e
- 2) pacientes recebendo terapia com capecitabina (Coorte 2).

Cada coorte teve poder independente. Além disso, uma análise independente do desfecho primário também foi realizada.

Os resultados desse estudo, a partir das análises definidas no protocolo final para a sobrevida livre de progressão e taxas de resposta, são apresentados na Tabela 11 (Coorte 1) e Tabela 12 (Coorte 2). Resultados de uma análise exploratória de sobrevida global, que inclui um acompanhamento adicional de sete meses, também são apresentados para ambas as coortes. Nesse ponto, cerca de 45% dos pacientes em todos os braços de tratamento haviam ido a óbito.

**Tabela 11. Resultados de Eficácia do Estudo AVF3694g: Coorte 1 – taxano/antraciclina e Avastin/placebo**

<b>Sobrevida livre de progressão (SLP)*</b>				
	<b>Avaliação do investigador</b>		<b>Avaliação do comitê independente</b>	
	<b>Taxano/Antr + PI (n = 207)</b>	<b>Taxano/Antr + Avastin (n = 415)</b>	<b>Taxano/Antr + PI (n = 207)</b>	<b>Taxano/Antr + Avastin (n = 415)</b>
Mediana da SLP (meses)	8,0	9,2	8,3	10,7
Razão de risco vs braço placebo (IC 95%)	0,64 (0,52; 0,80)		0,77 (0,60; 0,99)	
valor p	< 0,0001		0,040	
<b>Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)*</b>				
	<b>Taxano/Antr + PI (n = 177)</b>		<b>Taxano/Antr + Avastin (n = 345)</b>	
% de pacientes com resposta objetiva	37,9		51,3	
valor p	0,0054			
<b>Sobrevida global (SG)*</b>				
SG mediana (meses)	NA**		27,5	
Razão de risco (IC 95%)	1,11 (0,86; 1,43)			
valor p (exploratório)	0,44			

\* A análise estratificada incluiu todos os eventos de progressão e óbito, exceto aqueles em que terapias antineoplásicas fora de protocolo (TNP) foram iniciadas antes da progressão documentada: dados dessas pacientes foram censurados na última avaliação do tumor antes do início da TNP.

\*\* Não alcançado.

**Tabela 12. Resultados de Eficácia do Estudo AVF3694g: Coorte 2 – capecitabina e Avastin/placebo (Cap + Avastin/PI)**

<b>Sobrevida livre de progressão (SLP)*</b>				
	<b>Avaliação do investigador</b>		<b>Avaliação do comitê independente</b>	
	<b>Cap + PI(n = 206)</b>	<b>Cap + Avastin (n = 409)</b>	<b>Cap + PI(n = 206)</b>	<b>Cap + Avastin (n = 409)</b>
SLP mediana (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Razão de risco vs braço	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	

placebo (IC 95%)		
valor p	0,0002	0,0011
<b>Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)*</b>		
	<b>Cap + PI (n = 161)</b>	<b>Cap + Avastin (n = 325)</b>
% de pacientes com resposta objetiva	23,6	35,4
valor p	0,0097	
<b>Sobrevida global (SG)*</b>		
Mediana da sobrevida global (meses)	22,8	25,7
Razão de risco (IC 95%)	0,88 (0,69; 1,13)	
valor p (exploratório)	0,33	

\* A análise estratificada incluiu todos os eventos de progressão e óbito, exceto aqueles em que terapias antineoplásicas fora de protocolo (*TNP*) foram iniciadas antes da progressão documentada; dados desses pacientes foram censurados na última avaliação do tumor antes do início da *TNP*.

Para ambas as coortes, foram realizadas análises não estratificadas de SLP (avaliação do investigador), que não censuraram terapias fora do protocolo iniciadas previamente à progressão da doença. Os resultados dessas análises foram muito semelhantes aos resultados preliminares de SLP.

#### **Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC)<sup>11,12</sup>**

**BO17705** foi um estudo de Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de Avastin em combinação com alfa interferona 2a (Roferon) *versus* alfa interferona 2a em monoterapia como tratamento de primeira linha em *mRCC*. Os 649 pacientes randomizados (641 tratados) tinham *RCC* de células claras metastático, desempenho *Karnofsky (KPS)*  $\geq 70\%$ , ausência de metástases no sistema nervoso central e função orgânica adequada. O tratamento fornecido incluiu alfa interferona 2a (9 MUI, três vezes por semana) mais Avastin (10 mg/kg a cada duas semanas) ou placebo, administrados até a progressão da doença. Os pacientes foram estratificados de acordo com o país e escore de *Motzer*, e os braços de tratamento mostraram ser equilibrados para os fatores de prognóstico.

O desfecho primário foi a sobrevida global, com desfechos secundários para o estudo, que incluíam sobrevida livre de progressão (SLP). A adição de Avastin à alfa interferona 2a aumentou significativamente a SLP e a taxa de resposta objetiva do tumor. Esses resultados foram confirmados por meio de revisão radiológica independente. No entanto, o aumento no desfecho primário de sobrevida global em dois meses não foi significativo (*HR* = 0,91). Uma alta proporção de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo, 55% Avastin/IFN) recebeu uma série de terapias anticâncer pós-protocolo não especificadas, incluindo agentes antineoplásicos, que pode ter impactado na análise da sobrevida global.

**Tabela 13. Resultados de Eficácia: Estudo BO17705**

	<b>BO17705</b>	
	<b>IFN + placebo</b>	<b>IFN + Avastin</b>
<b>Número de pacientes</b>	322	327
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Razão de risco [IC 95%]	0,63 [0,52; 075] (p < 0,0001)	
<b>Taxa de resposta objetiva (%) em pacientes com doença mensurável</b>		
N	289	306
Taxa de resposta	12,8%	31,4%
	(p < 0,0001)	
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Razão de risco [IC 95%]	0,91 [0,76; 1,10] (p = 0,3360)	

Um modelo de regressão de *Cox* multivariada exploratória que utilizou seleção retrógrada indicou que os seguintes fatores prognósticos basais estavam fortemente associados à sobrevida, independentemente do tratamento: sexo, contagem de glóbulos brancos, plaquetas, perda de peso nos 6 meses antecedentes à entrada no estudo, número de sítios metastáticos, soma do maior diâmetro das lesões-alvo e escore de *Motzer*. O ajuste para esses fatores basais resultou em razão de risco de tratamento de 0,78 (IC 95% [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicando redução de 22% no risco de morte para os pacientes do braço de Avastin + alfa interferona 2a, em comparação com o braço de alfa interferona 2a.

Noventa e sete (97) pacientes do braço de alfa interferona 2a e 131 pacientes do braço de Avastin reduziram a dose de alfa interferona 2a de 9 MUI para 6 ou 3 MUI, três vezes por semana, como pré-especificado no protocolo. A redução da dose de alfa interferona 2a pareceu não

afetar a eficácia do uso combinado de Avastin e alfainterferona 2a, com base nas taxas de SLP livres de eventos ao longo do tempo, como mostrado por uma análise de subgrupo. Os 131 pacientes do braço de Avastin + alfainterferona 2a que reduziram e mantiveram a dose de alfainterferona 2a em 6 ou 3 MUI durante o estudo exibiram, em 6, 12 e 18 meses, taxas de SLP livres de eventos de 73%, 52% e 21%, respectivamente, em comparação a 61%, 43% e 17% na população total dos pacientes tratados com Avastin + alfainterferona 2a.

**AVF2938:** estudo clínico de Fase II, randomizado, duplo-cego, para avaliar Avastin 10 mg/kg, em um esquema a cada duas semanas, com a mesma dose de Avastin em combinação com 150 mg/dia de erlotinibe, em pacientes com *RCC* de células claras metastático. Foram randomizados 104 pacientes para o tratamento nesse estudo, 53 para 10 mg/kg de Avastin a cada duas semanas, mais placebo e 51 para 10 mg/kg de Avastin a cada duas semanas, mais erlotinibe 150 mg/dia. A análise do desfecho primário não mostrou diferença entre o braço de Avastin + placebo e o de Avastin + erlotinibe (SLP mediana de 8,5 *versus* 9,9 meses). Sete pacientes em cada braço apresentaram uma resposta objetiva.

#### **Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário**<sup>13,14,15,16,17</sup>

##### **Tratamento de primeira linha de câncer de ovário**<sup>13,14,15</sup>

A segurança e a eficácia de Avastin no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário foram avaliadas em dois estudos clínicos de Fase III (GOG-0218 e BO17707) que avaliaram o efeito da adição de Avastin à carboplatina e paclitaxel em relação ao regime quimioterápico isolado.

**GOG-0218**<sup>13</sup>: foi um estudo de Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de três braços, para avaliar o efeito da adição de Avastin a um regime quimioterápico padrão (carboplatina e paclitaxel) em pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário em estágio III ou IV com citorredução ótima ou subótima. Um total de 1.873 pacientes foi randomizado em proporções iguais para os três braços descritos a seguir:

- Braço CPP: placebo em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante seis ciclos, seguido de placebo isolado, em um total de até 15 meses de terapia;
- Braço CPB15: cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg, a cada três semanas) em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante seis ciclos (Avastin iniciado no ciclo 2 da quimioterapia), seguido de placebo isolado, em um total de até 15 meses de terapia;
- Braço CPB15+: cinco ciclos de Avastin (15 mg/kg, a cada três semanas) em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante seis ciclos (Avastin iniciado no ciclo 2 da quimioterapia), seguido pelo uso continuado de Avastin (15 mg/kg, a cada três semanas) em monoterapia, em um total de até 15 meses de terapia.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), baseada na avaliação radiológica pelo investigador. Adicionalmente, uma revisão independente do desfecho primário foi realizada.

Os resultados são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14. Resultados de Eficácia: Estudo GOG-0218**

<b>Sobrevida livre de progressão</b>						
	<b>Avaliação do investigador<sup>1</sup></b>			<b>Avaliação do comitê de revisão independente</b>		
	<b>CPP (n = 625)</b>	<b>CPB15 (n = 1.248)<sup>2</sup></b>	<b>CPB15+ (n = 1.248)<sup>2</sup></b>	<b>CPP (n = 625)</b>	<b>CPB15 (n = 1.248)<sup>2</sup></b>	<b>CPB15+ (n = 1.248)<sup>2</sup></b>
SLP mediana (meses)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1
Razão de risco (IC 95%) <sup>3</sup>		0,842 [0,714; 0,993]	0,644 [0,541; 0,766]		0,941 [0,779; 1,138]	0,630 [0,513; 0,773]
valor p <sup>4</sup>		0,0204 <sup>5</sup>	< 0,0001 <sup>5</sup>		0,2663	< 0,0001
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>6</sup></b>						
	<b>Avaliação do investigador</b>			<b>Avaliação do comitê de revisão independente</b>		
	<b>CPP (n = 396)</b>	<b>CPB15 (n = 393)</b>	<b>CPB15+ (n = 403)</b>	<b>CPP (n = 474)</b>	<b>CPB15 (n = 460)</b>	<b>CPB15+ (n = 499)</b>
% de pacientes com resposta objetiva	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
valor p <sup>4</sup>		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012
<b>Sobrevida global<sup>7</sup></b>						
	<b>CPP (n = 625)</b>		<b>CPB15 (n = 625)<sup>2</sup></b>		<b>CPB15+ (n = 623)<sup>2</sup></b>	
SG mediana (meses)	40,6		38,8		43,8	
Razão de risco (IC 95%)			1,065 (0,908; 1,249)		0,879 (0,745; 1,038)	
valor p <sup>4</sup>			0,2197		0,0641	

<sup>1</sup> Análise primária de SLP.

<sup>2</sup> Eventos anteriores ao ciclo 7 dos braços CPB15 e CPB15+ foram agrupados para as análises.

<sup>3</sup> Relativo ao braço controle: razão de risco estratificada.

<sup>4</sup> Valor p *log-rank* unilateral.

<sup>5</sup> Sujeito ao limite de p de 0,0116.

<sup>6</sup> Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.

<sup>7</sup> Análise final de sobrevida global.

O estudo atingiu o seu desfecho primário de melhora na SLP. Comparado aos pacientes tratados com quimioterapia isolada (carboplatina e paclitaxel), os pacientes que receberam Avastin na primeira linha na dose de 15 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de Avastin em monoterapia, apresentaram aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo da SLP. Embora os pacientes que receberam Avastin como primeira linha em combinação com quimioterapia isolada, mas que não mantiveram o seu uso continuado, tenham apresentado aumento na SLP, este não foi clinicamente relevante nem estatisticamente significativo, em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

**BO17707 (ICON7)**<sup>14,15</sup>: foi um estudo de Fase III, de dois braços, multicêntrico, randomizado, controlado, aberto comparando os efeitos da associação de Avastin à carboplatina mais paclitaxel em pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário estágios FIGO I ou IIA (de grau 3 ou histologia de células claras somente), ou estágio FIGO IIB – IV (todos os graus e todos os tipos histológicos), após cirurgia, ou naquelas pacientes em que nenhuma cirurgia estava planejada antes da progressão. Um total de 1.528 pacientes foi randomizado em proporções iguais para os dois braços descritos a seguir:

- Braço CP: carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) por seis ciclos;
- Braço CPB7,5+: carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante seis ciclos, mais Avastin (7,5 mg, a cada três semanas) por até 18 ciclos.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelo investigador.

Os resultados do estudo são resumidos na Tabela 15.

**Tabela 15. Resultados de Eficácia: Estudo BO17707 (ICON7)**

<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
SLP mediana (meses)	16,0	18,3
Razão de risco [IC 95%]	0,79 [0,68; 0,91] (p = 0,0010)	
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>1</sup></b>		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taxa de resposta	41,9%	61,8%
	(p < 0,0001)	
<b>Sobrevida global<sup>2</sup></b>		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Razão de risco [IC 95%]	0,99 [0,85; 1,15]	

<sup>1</sup> Em pacientes com doença mensurável na avaliação basal.

<sup>2</sup> Análise de sobrevida global final com 46,7% de óbitos.

O estudo atingiu o seu objetivo primário de aumento da SLP. Em comparação aos pacientes tratados com quimioterapia isolada (carboplatina e paclitaxel), os pacientes tratados com Avastin na dose de 7,5 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de Avastin por até 18 ciclos, tiveram melhora estatisticamente significativa da SLP.

#### **Câncer de ovário recorrente**<sup>16,17,25</sup>

GOG-0213: foi o estudo controlado fase III, que avaliou a segurança e eficácia de Avastin no tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina ou peritoneal primário, recorrente e sensível à platina que não receberam quimioterapia prévia para a doença recorrente. Não houve critério de exclusão para terapia prévia com anti - angiogênico. O estudo avaliou o efeito da combinação de Avastin com carboplatina e paclitaxel e a continuação de Avastin como agente único comparado a somente com carboplatina e paclitaxel.

Um total de 673 pacientes foram randomizados em proporções iguais para os seguintes dois braços de tratamento.

- Braço CP: carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV no decorrer de 3 horas) a cada 3 semanas por 6 e até 8 ciclos.
- Braço CPB: carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV no decorrer de 3 horas) e Avastin (15 mg/kg) concomitante a cada 3 semanas por 6 e até 8 ciclos, seguido por Avastin (15 mg/kg a cada 3 semanas) como agente único até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a sobrevida global (SG). O desfecho secundário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP). As taxas de resposta objetiva (TRO) foram também examinadas. Resultados são apresentados na Tabela 16.

**Tabela 16. Resultados de eficácia do estudo GOG-0213**

<b>Desfecho primário</b>		
	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Sobrevida Global (SG)		
SG mediana (meses)	37,3	42,6
Razão de risco [IC 95%]	0,823 (IC: 0,680;0,996)	
Valor p	0,0447	
<b>Desfechos secundários</b>		
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP)</b>	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
SLP mediana (meses)	10,2	13,8
Razão de risco [IC 95%]	0,613 (IC: 0,521; 0,721)	
Valor p	<0,0001	

Taxa de resposta objetiva	CP* (n = 286)	CPB (n = 274)
% de pacientes com resposta objetiva (RC, RP)	159 (55,6%)	213 (77,7%)
Valor p	<0,0001	

\*População com intenção de tratamento com doença mensurável no início do estudo.

Tratamento com Avastin 15 mg/kg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) por 6 a até 8 ciclos então seguidos por Avastin como agente único, resultou em uma melhora estatisticamente significativa na SG comparado ao tratamento somente com carboplatina e paclitaxel.

No estudo GOG-0213 foram incluídos pacientes que receberam terapia anti-angiogênica prévia, incluindo o tratamento com Avastin. A inclusão de pacientes previamente tratados com um regime contendo Avastin no estudo GOG-0213 permitiu que as análises de subgrupos fossem realizadas para explorar se os pacientes tratados com um regime contendo Avastin na primeira linha apresentariam benefício clínico (ou seja, SG, SLP e TRO) quando tratados com outro regime contendo Avastin após recorrência.

Houve 69 pacientes com câncer de ovário recorrente e sensível a platina que já haviam recebido tratamento com Avastin anteriormente. Este subgrupo de pacientes em que Avastin foi adicionado à combinação quimioterápica carboplatina + paclitaxel também apresentou melhora na SG e SLP em comparação com aqueles que receberam o tratamento de carboplatina + paclitaxel sem Avastin, em linha com a população geral com intenção de tratamento (ITT). A razão de risco não estratificada para SG foi 0,764 (IC 95% [0,436; 1,340]). A duração mediana da SG foi de 32,0 meses no braço de carboplatina + paclitaxel, e de 36,8 meses no braço de carboplatina + paclitaxel + Avastin.

Para SLP, a razão de risco não estratificada foi de 0,841 (IC 95%: [0,516; 1,373]). A duração mediana da SLP foi de 9,8 meses no braço de carboplatina + paclitaxel e de 10,7 meses no braço de carboplatina + paclitaxel + Avastin.

Uma melhora na TRO também foi observada nesses pacientes. A TRO no braço de carboplatina + paclitaxel + Avastin foi de 82,1% e de 53,6% no braço de carboplatina + paclitaxel e a diferença na TRO foi de 28,6% (IC 95% [5,3; 51,9]).

**AVF4095g:** a segurança e a eficácia de Avastin no tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrente e sensível à platina, que não receberam quimioterapia prévia para a doença recorrente e não receberam tratamento com Avastin prévio foram avaliadas em um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (AVF4095g). O estudo comparou o efeito da adição de Avastin à quimioterapia com carboplatina e gencitabina e a continuação de Avastin como agente único até a progressão da doença a somente carboplatina e gencitabina.

Um total de 484 pacientes com doença mensurável foi randomizado em porções iguais:

- Carboplatina (AUC 4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8) e placebo concomitantemente a cada três semanas por 6 e até 10 ciclos, seguido de somente placebo até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Carboplatina (AUC 4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8) e Avastin (15 mg/kg, dia 1) concomitantemente a cada três semanas por 6 e até 10 ciclos, seguido de somente Avastin (15 mg/kg, a cada três semanas) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), com base na avaliação do investigador, utilizando os critérios *RECIST*. Desfechos adicionais incluíram resposta objetiva, duração da resposta, segurança e sobrevida global. Uma revisão independente do desfecho primário também foi conduzida.

Os resultados do estudo são resumidos na Tabela 17.

**Tabela 17. Resultados de Eficácia: Estudo AVF4095g**

<b>Sobrevida livre de progressão</b>				
	<b>Avaliação do investigador*</b>		<b>Avaliação do comitê de revisão independente</b>	
	<b>Placebo + C/G (n = 242)</b>	<b>Avastin + C/G (n = 242)</b>	<b>Placebo + C/G (n = 242)</b>	<b>Avastin + C/G (n = 242)</b>
SLP mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Razão de risco (IC 95%)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>				
	<b>Avaliação do investigador</b>		<b>Avaliação do comitê de revisão independente</b>	
	<b>Placebo + C/G (n = 242)</b>	<b>Avastin + C/G (n = 242)</b>	<b>Placebo + C/G (n = 242)</b>	<b>Avastin + C/G (n = 242)</b>
% de pacientes com resposta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
valor p	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Sobrevida global**</b>				
	<b>Placebo + C/G (n = 242)</b>		<b>Avastin + C/G (n = 242)</b>	
SG mediana (meses)	32,9		33,6	
Razão de risco (IC 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			

valor p	0,6479
---------	--------

\* Análise primária.

\*\* Análise final de sobrevida global realizada com aproximadamente 73% de óbitos.

**MO22224 (AURELIA)<sup>18,19</sup>:** o estudo MO22224 avaliou a eficácia e a segurança de Avastin em combinação com quimioterapia para câncer de ovário recorrente e resistente à platina. O MO22224 é um estudo de Fase III, aberto, randomizado, de dois braços para avaliar Avastin mais quimioterapia (QT + BV) *versus* quimioterapia isolada (QT).

Um total de 361 pacientes foi randomizado neste estudo para receber quimioterapia (paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada) isolada ou em combinação com Avastin:

- Braço QT (quimioterapia isolada):
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> via infusão intravenosa por 1 hora nos Dias 1, 8, 15 e 22 a cada 4 semanas.
  - Topotecana 4 mg/m<sup>2</sup> via infusão intravenosa por 30 minutos nos Dias 1, 8 e 15 a cada 4 semanas. Como alternativa, uma dose de 1,25 mg/m<sup>2</sup> pode ser administrada por 30 minutos nos Dias 1-5 a cada 3 semanas.
  - Doxorrubicina lipossomal peguilada 40 mg/m<sup>2</sup> via infusão intravenosa 1 mg/min no Dia 1 somente a cada 4 semanas. Após o Ciclo 1, o medicamento pode ser administrado por via intravenosa por 1 hora.
- Braço QT + BV (quimioterapia mais Avastin):
  - A quimioterapia escolhida foi combinada com Avastin 10 mg/kg IV a cada semana (ou Avastin 15 mg/kg a cada 3 semanas se utilizado em combinação com topotecana 1,25 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1-5 a cada 3 semanas).

As pacientes elegíveis tinham câncer de ovário que progrediu dentro de 6 meses da terapia anterior com platina. Se a paciente já havia sido incluída em um estudo cego com um agente antiangiogênico, ela foi randomizada no mesmo estrato daquelas pacientes as quais era sabido que tinham recebido previamente um agente antiangiogênico.

As pacientes deveriam apresentar expectativa de vida  $\geq 12$  semanas e não ter recebido radioterapia prévia para pelve ou abdome. A maioria das pacientes apresentavam os estágios FIGO IIIC ou IV. A maioria das pacientes em ambos os braços apresentaram status de desempenho (SD) ECOG de 0 (QT: 56,4% vs. QT + BV: 61,2%). O percentual de pacientes com SD ECOG de 1 ou  $\geq 2$  foi 38,7% e 5,0% no braço QT, e 29,8% e 9,0% no braço QT + BV. Informação sobre raça existe para 29,3% das pacientes e quase todas eram brancas. A idade mediana das pacientes foi 61,0 (faixa: 25 – 84) anos. Um total de 16 pacientes (4,4%) tinha > 75 anos. As taxas globais de descontinuação devido aos eventos adversos foram 8,8% no braço QT e 43,6% no braço QT + BV (a maioria devido aos eventos adversos de graus 2 – 3) e o tempo mediano para descontinuação no braço QT + BV foi 5,2 meses, comparado com 2,4 meses no braço QT. As taxas de descontinuação devido aos eventos adversos no subgrupo de pacientes > 65 anos foram 8,8% no braço QT e 50,0% no braço QT + BV. A razão de risco de SLP foi 0,47 (IC 95%: 0,35; 0,62) e 0,45 (IC 95%: 0,31; 0,67) para os subgrupos < 65 anos e  $\geq 65$  anos, respectivamente.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, incluindo desfechos secundários como a taxa de resposta objetiva e a sobrevida global.

Os resultados são apresentados na Tabela 18.

**Tabela 18. Resultados de Eficácia: Estudo MO22224 (AURELIA)**

Desfecho primário		
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
	QT (n = 182)	QT + BV (n = 179)
Mediana (meses)	3,4	6,7
Razão de risco [IC 95%]	0,379 (0,296, 0,485)	
valor p	< 0,0001	
Desfechos secundários		
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>		
	QT (n = 144)	QT + BV (n = 142)
% de pacientes com resposta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
valor p	0,0007	
<b>Sobrevida global (análise final)**</b>		
	QT (n = 182)	QT + BV (n = 179)
Mediana da sobrevida global (meses)	13,3	16,6
Razão de risco [IC 95%]	0,870 (0,678, 1,116)	
valor p	0,2711	

Todas as análises apresentadas nessa tabela são análises estratificadas.

\* Pacientes randomizadas com doença basal mensurável.

\*\* A análise final de sobrevida global foi realizada quando 266 óbitos (73,7% dos pacientes inscritos) foram observados (25 de Janeiro de 2013) nos dois braços de tratamento.

O estudo atingiu o seu desfecho primário de melhora na SLP. Em comparação às pacientes tratadas com quimioterapia (paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada) isolada no regime recorrente e resistente à platina, as pacientes que receberam Avastin na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou Avastin 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em combinação com topotecana 1,25 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1-5 a cada 3 semanas) em combinação com quimioterapia e continuaram a receber Avastin até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, apresentaram melhora estatisticamente significante na SLP. As análises exploratórias de SLP e SG por coorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada) estão resumidas na Tabela 19.

**Tabela 19. Análises Exploratórias de SLP e SG por Coorte de Quimioterapia**

	QT		QT + BV
<b>Paclitaxel</b>	n = 115		
SLP mediana (meses)	3,9		9,2
Razão de risco (IC 95%)	0,47 (0,31; 0,72)		
SG mediana (meses)	13,2		22,4
Razão de risco (IC 95%)	0,64 (0,41; 0,99)		
<b>Topotecana</b>	n = 120		
SLP mediana (meses)	2,1		6,2
Razão de risco (IC 95%)	0,28 (0,18; 0,44)		
SG mediana (meses)	13,3		13,8
Razão de risco (IC 95%)	1,07 (0,70; 1,63)		
<b>Doxorrubicina lipossomal peguilada</b>	n = 126		
SLP mediana (meses)	3,5		5,1
Razão de risco (IC 95%)	0,53 (0,36; 0,77)		
SG mediana (meses)	14,1		13,7
Razão de risco (IC 95%)	0,91 (0,61; 1,35)		

**Câncer de colo de útero<sup>20</sup>**

**GOG-0240:** a eficácia e a segurança de Avastin em combinação com quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana), como tratamento de pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático, foram avaliadas no estudo GOG-0240, um estudo Fase III, multicêntrico, randomizado, de quatro braços.

Um total de 452 pacientes foi randomizado para receber:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV, durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1, a cada três semanas.
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 2 + Avastin 15 mg/kg IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 2 + Avastin 15 mg/kg IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1 e Avastin 15 mg/kg IV no Dia 1, a cada três semanas.
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas no Dia 1 e topotecana 0,75 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos nos Dias 1 - 3, a cada três semanas.
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas no Dia 1 e topotecana 0,75 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos nos Dias 1 - 3 + Avastin 15 mg/kg IV no Dia 1, a cada três semanas.

Os pacientes elegíveis apresentavam carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma cervical persistente, recorrente ou metastático não passível de tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos de eficácia secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta objetiva (TRO). Os resultados são apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20. Eficácia Geral do Tratamento com Avastin (População Intenção de Tratamento) do Estudo GOG-0240**

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + Avastin (n = 227)
<b>Desfecho primário</b>		
<b>Sobrevida global – Análise primária<sup>6</sup></b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Razão de risco [IC 95%]	0,74 [0,58; 0,94] (p <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Sobrevida global – Análise de acompanhamento<sup>7</sup></b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Razão de risco [IC 95%]	0,76 [0,62; 0,94] (p <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b>Desfechos secundários</b>		
<b>Sobrevida livre de progressão - Análise primária<sup>6</sup></b>		
Mediana (meses) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Razão de risco [IC 95%]	0,66 [0,54; 0,81] (p <sup>5</sup> = < 0,0001)	

Melhor resposta global – Análise primária <sup>6</sup>		
Taxa de resposta <sup>2</sup>	76 (33,8%)	103 (45,4%)
IC 95% para as taxas de resposta <sup>3</sup>	[27,6; 40,4]	[38,8; 52,1]
Diferença nas taxas de resposta	11,60	
IC 95% para a diferença nas taxas de resposta <sup>4</sup>	[2,4; 20,8]	
valor p (teste qui-quadrado)	0,0117	

<sup>1</sup> Estimativas de *Kaplan-Meier*.

<sup>2</sup> Pacientes com taxa de melhor resposta global completa ou parcial confirmada.

<sup>3</sup> IC 95% para uma amostra binomial utilizando o método de *Pearson-Clopper*.

<sup>4</sup> IC de aproximadamente 95% para a diferença entre as duas taxas utilizando o método de *Hauck-Anderson*.

<sup>5</sup> Teste de *log-rank* (estratificado).

<sup>6</sup> Análise primária realizada com a data de corte de 12/12/2012, considerada como a análise final.

<sup>7</sup> Análise de acompanhamento realizada com a data de corte de 07/03/2014.

<sup>8</sup> Valor p apresentado apenas para fins descritivos.

**Tabela 21. Resultado de Eficácia: Combinação com Platina versus Combinação sem Platina**

	Topotecana + Paclitaxel com ou sem Avastin (n = 223)	Cisplatina + Paclitaxel com ou sem Avastin (n = 229)
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana (meses) <sup>a</sup>	13,3	15,5
Razão de risco [IC 95%]	1,15 [0,91; 1,46] valor p = 0,23	

<sup>a</sup> Estimativas de *Kaplan-Meier*.

A razão de risco para SG com cisplatina + paclitaxel + Avastin em comparação com cisplatina + paclitaxel isolado foi de 0,72 (IC 95%: 0,51, 1,02). A razão de risco para SG com topotecana + paclitaxel + Avastin em comparação com topotecana + paclitaxel isolado foi de 0,76 (IC 95%: 0,55, 1,06).

**Tabela 22. Análises de Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) Estratificadas por Tipo de Tratamento**

Comparação do tratamento	Outro fator	SLP Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor p	SG - Análise primária <sup>1</sup> Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor p	SG - Análise de acompanhamento <sup>2</sup> Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor p
Com Avastin <i>versus</i> Sem Avastin	Topotecana + Paclitaxel	0,71 (0,53; 0,95) 7,4 vs. 4,9; p = 0,0226	0,76 (0,55; 1,06) 14,9 vs. 11,9; p = 0,1061	0,79 (0,59; 1,07) 16,2 vs. 12,0; p = 0,1342
	Cisplatina + Paclitaxel	0,57 (0,42; 0,78) 9,1 vs. 6,9; p = 0,0003	0,72 (0,51; 1,02) 17,5 vs. 14,3 p = 0,0609	0,75 (0,55; 1,01) 17,5 vs. 15,0; p = 0,0584
Topotecana + Paclitaxel <i>versus</i> Cisplatina + Paclitaxel	Com Avastin	1,34** (1,00; 1,79) 7,4 vs. 9,1; p = 0,0513	1,15* (0,82; 1,61) 14,9 vs. 17,5; p = 0,4146	1,15 (0,85; 1,56) 16,2 vs. 17,5; p = 0,3769
	Sem Avastin	1,20** (0,90; 1,60) 4,9 vs. 6,9; p = 0,2135	1,13* (0,81; 1,57) 11,9 vs. 14,3; p = 0,4825	1,08 (0,80; 1,45) 12,0 vs. 15,0; p = 0,6267

<sup>1</sup> Análise primária realizada com a data de corte de 12/12/2012, considerada como a análise final.

<sup>2</sup> Análise de acompanhamento realizada com a data de corte de 07/03/2014; todos os valores p são apresentados apenas para fins descritivos.

\* Embora a SG mediana tenha sido numericamente maior no grupo com quimioterapia contendo platina, em comparação com o grupo com quimioterapia sem platina, para ambas as comparações (com e sem a adição de Avastin), o valor p de *log-rank* não foi estatisticamente significativo para ambas as comparações, indicando que o regime quimioterápico com topotecana não foi superior ao regime com platina.

\*\* A comparação da razão de risco para Cis + Pac *versus* Top + Pac e Cis + Pac + Bv *versus* Top + Pac + Bv foi de 1,20 (IC 95%: 0,90; 1,60; valor p = 0,2135) e 1,34 (IC 95%: 1,00; 1,79; valor p = 0,0513), respectivamente, não sendo estatisticamente significativa.

A Tabela 22 mostra uma redução de 24% no risco de morte no braço com Top + Pac + Bv em comparação com o braço com Top + Pac (RR = 0,76 [IC 95%: 0,55; 1,06]; 14,9 *versus* 11,9 meses, p = 0,1061), e uma diminuição de 28% foi observada no risco de morte no braço com Cis + Pac + Bv, em comparação com o braço com Cis + Pac (RR = 0,72 [IC 95%: 0,51; 1,02]; 17,5 *versus* 14,3 meses, p = 0,0609). Os aumentos na SG para cada comparação não atingiram significância estatística, no entanto, o estudo não foi desenhado para essas comparações e as razões de risco para os braços Cis + Pac *versus* Cis + Pac + Bv e Top + Pac *versus* Top + Pac + Bv indicam que a adição de Avastin tem uma magnitude de benefício semelhante, quando adicionado a quaisquer regimes quimioterápicos.

#### Referências

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2004;350(23):2335-42.
- Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO* 2003;21:60-5.



3. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *JCO* 2005;23(16):3697-3705.
4. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *JCO* 2008;26(12):2013-19.
5. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO* 2007;25(12):1539-44.
6. Lyons B. & Raimes D. A. Clinical Study Report E4599. A randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced nonsquamous NSCLC.
7. Bourson A. Clinical Study Report – BO17704: A randomized, double-blind multicenter 2-stage phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine versus placebo, cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer, who have not received prior chemotherapy. Research Report 1023798.
8. Clinical Study Report Addendum – BO17704 Report n° 1028245, September 2008.
9. Zheng B., Klencke, B., Mackey H. & Hambleton J. Clinical Study Report E2100: A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel plus Bevacizumab (rhuMab VEGF) as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. May 2006.
10. Updated Clinical Study Report E2100.
11. Hainsworth JD, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *JCO* 2005; 23:7889-7896.
12. Board RE, et al. Anti-angiogenic therapy in the treatment of advanced renal cell cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2007, 33: 1-8.
13. Clinical Study Report – GOG-0218: A phase III trial of carboplatin and paclitaxel plus placebo versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent bevacizumab followed by placebo, versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent and extended bevacizumab, in women with newly diagnosed, previously untreated, stage III or IV, epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. November 2010.
14. Clinical Study Report – BO17707 (ICON7): A randomized, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer. Report No. 1035868. November 2010.
15. Updated Clinical Study Report - BO17707 (ICON7). Report No. 1057229. October 2013.
16. Clinical Study Report AVF4095g: A Phase III, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of carboplatin and gemcitabine plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovary, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma. Genentech, Inc., Report No. CSR AVF4095g (OCEANS), July 2011.
17. Updated Clinical Study Report – AVF4095g. Report No. 1057545. November 2013.
18. Clinical Study Report MO22224: Open-label, randomized, two-arm Phase III evaluation of bevacizumab plus chemotherapy (CT+BV) versus chemotherapy (CT) alone. Report No. 1054737. July 2013.
19. Research Report No. 1060440 – Erratum Clinical Study Report – M022224. May 2014.
20. Krishnansu S. Tewari, Michael W. Sill, Harry J. Long, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43.
21. Clinical Study Report ML18147: A Randomized, Open-Label Phase III Intergroup Study: Effect of Adding Bevacizumab to Cross over Fluoropyrimidine Based Chemotherapy (CTx) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer and Disease Progression under First-Line Standard CTx/Bevacizumab Combination. F. Hoffmann-La Roche AG, Report No. CSR 1045002, May 2012.
22. Clinical Study Report AVF3694g: A multicenter, phase III, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy regimens in subjects with previously untreated metastatic breast cancer. Genentech Inc., Report No. CSR AVF3694g, September 14 2009.
23. Clinical Study Report Addendum: A multicenter, phase III, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy regimens in subjects with previously untreated metastatic breast cancer. Genentech Inc., Report No. CSR AVF3694g, September 16, 2009.
24. Clinical Study Report JO25567: Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations: an open label, randomised, multicentre, phase 2 study. Report No. 1061668. September 30, 2014.
25. Clinical Study Report – GOG-0213 (Roche No. ML01187) – A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer. Report N0. 1070243. May 2016.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição

MVASI é o nome comercial de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de célula de mamífero de ovário de hamster Chinês. Bevacizumabe é um anticorpo altamente purificado, com peso molecular de aproximadamente 149.000 daltons, que consiste em 2 cadeias pesadas e 2 cadeias leves (subclasse kappa). As cadeias pesadas e leves são ligadas de modo covalente através de ligações dissulfeto. Cada cadeia pesada contém 453 aminoácidos com 4 dissulfetos intracadeia. Cada cadeia leve contém 214 aminoácidos com 2 dissulfetos intracadeia.

#### Farmacodinâmica

**Mecanismo de ação** - bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza a atividade biológica do fator de crescimento endotelial vascular humano (*VEGF*). Bevacizumabe contém regiões estruturais humanas, com regiões ligantes de antígenos com um anticorpo murino humanizado, que se liga ao *VEGF*. Bevacizumabe inibe a ligação de *VEGF* a seus receptores, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais superficiais. A neutralização da atividade biológica do *VEGF* reduz a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral. A administração de bevacizumabe (ou de seu anticorpo murino original) a modelos de xenoinxerto de câncer em camundongos resultou em atividade antitumoral, extensa em cânceres humanos, incluindo câncer colorretal, de mama, pâncreas e próstata. A progressão da doença metastática foi inibida e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

#### Farmacocinética

##### Dados Farmacocinéticos (PK) de MVASI

### Estudo Farmacocinético Comparativo (Estudo 20110216)

A farmacocinética de MVASI é similar à de Avastin.

O estudo 20110216 foi um estudo randomizado, cego, de dose única, de três braços, de grupos paralelos em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino. O objetivo principal foi demonstrar a bioequivalência de uma infusão IV de 3 mg/kg de MVASI em relação a infusão IV de 3 mg/kg de bevacizumabe (EUA) e bevacizumabe (UE). A bioequivalência foi avaliada principalmente pela área sob a curva de concentração sérica-tempo [AUC] do tempo 0 extrapolado ao infinito [AUCinf] e a concentração sérica máxima observada [Cmax].

No estudo 20110216, os indivíduos foram randomizados de acordo com um cronograma de randomização gerado por computador para receber IV MVASI 3 mg/kg ou IV bevacizumabe 3 mg/kg em uma proporção de 1: 2. Os indivíduos receberam uma dose única de 3 mg/kg de MVASI, bevacizumabe (EUA) ou bevacizumabe (UE) no dia 1 e retornaram nos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 74, 78 e 85 (visita final do estudo [EOS]) para coletas de amostras farmacocinéticas (PK). Um total de 200 indivíduos foram incluídos na população de concentração de PK (todos os indivíduos que receberam qualquer quantidade de produto experimental e para os quais pelo menos foi relatada uma medição da concentração sérica de MVASI ou bevacizumabe).

Em todas as comparações (MVASI versus bevacizumabe (EUA), MVASI versus bevacizumabe (UE) e bevacizumabe (EUA) versus bevacizumabe (UE)), os intervalos de confiança de 90% correspondentes para as razões de médias geométricas para os parâmetros Cmax, AUCinf e AUClast estava totalmente contido em 0,80 e 1,25, confirmando a bioequivalência entre MVASI, bevacizumabe (EUA) e bevacizumabe (UE).

**Tabela 23. Resumo da Avaliação Estatística dos Parâmetros Farmacocinéticos de MVASI, bevacizumabe (EUA) e bevacizumabe (União Europeia)**

Tratamento e Comparação	C <sub>max</sub> (mcg/mL) Média Geométrica dos MQ Ajustada [n]	AUC <sub>inf</sub> (mcg•h/mL) Média Geométrica dos MQ Ajustada [n]	AUC <sub>last</sub> (mcg•h/mL) Média Geométrica dos MQ Ajustada [n]
MVASI	87,2 [67]	29.400 [66]	28.200 [62]
Bevacizumabe (EUA)	89,1 [66]	29.600 [66]	28.500 [62]
Bevacizumabe (União Europeia)	84,7 [64]	30.600 [66]	29.400 [64]
	Razão das Médias Geométricas dos MQ Ajustadas Expressas como Percentual (IC 90%)		
MVASI vs. Bevacizumabe (EUA)	0,98 (0,933, 1,026)	0,99 (0,948, 1,042)	0,99 (0,946, 1,033)
MVASI vs. Bevacizumabe (União Europeia)	1,03 (0,982, 1,080)	0,96 (0,916, 1,006)	0,96 (0,920, 1,004)
Bevacizumabe (EUA) vs. Bevacizumabe (União Europeia)	1,05 (1,004, 1,104)	0,97 (0,921, 1,012)	0,97 (0,930, 1,016)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; MQ = mínimos quadrados; n = número de indivíduos com parâmetros avaliáveis.

### Dados farmacocinéticos para bevacizumabe

A farmacocinética de bevacizumabe foi caracterizada em pacientes com diversos tipos de tumores sólidos. As doses testadas foram 0,1 – 10 mg/kg a cada semana, em Fase I; 3 – 20 mg/kg a cada duas ou três semanas, em Fase II; 5 mg/kg a cada duas semanas, ou 15 mg/kg a cada semana, em Fase III. Em todos os estudos clínicos, bevacizumabe foi administrado por infusão intravenosa (IV). Como observado em outros anticorpos, as propriedades farmacocinéticas de bevacizumabe são bem representadas por um modelo bicompartimental. De modo geral, com base nos estudos clínicos, a distribuição de bevacizumabe foi caracterizada por baixa depuração, volume limitado do compartimento central (Vc) e meia-vida de eliminação prolongada. Isso permite que os níveis séricos terapêuticos desejados de bevacizumabe sejam mantidos com uma variação do esquema de administração (como uma administração a cada duas ou três semanas).

Em uma meta-análise farmacocinética populacional, não foi constatada diferença significativa na farmacocinética de bevacizumabe em relação à raça, quando o peso corporal é considerado, ou em relação à idade (nenhuma correlação entre a depuração de bevacizumabe e a idade do paciente [a mediana foi de 59 anos, com IC 95% de 37 a 76 anos]).

Um grande impacto clínico da doença e hipoalbuminemia são geralmente indicativos de sua gravidade. A depuração de bevacizumabe foi aproximadamente 30% maior em pacientes com níveis baixos de albumina sérica e 7% maior em pacientes com maior impacto clínico da doença, em comparação com pacientes com valores medianos de albumina e impacto clínico da doença.

**Distribuição** - o valor do volume do compartimento central (Vc) foi de 2,73 litros e 3,28 litros para mulheres e homens, respectivamente, sendo essa a faixa descrita para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor do volume periférico (Vp) foi de 1,69 litro e 2,35 litros para mulheres e homens, respectivamente, quando bevacizumabe é coadministrado com agentes antineoplásicos. Após a correção para o peso corporal, os homens apresentaram Vc maior (+ 20%) que as mulheres.

**Metabolismo** - a avaliação do metabolismo de bevacizumabe em coelhos após uma dose única IV de <sup>125</sup>I-bevacizumabe indicou que seu perfil metabólico foi semelhante ao esperado para uma molécula de IgG original que não se liga ao VEGF. O metabolismo e a eliminação de bevacizumabe são similares ao da IgG endógena, ou seja, ocorrem, principalmente, por meio do catabolismo proteolítico em todo o corpo, inclusive nas células endoteliais, e não dependem fundamentalmente da eliminação por meio dos rins e do fígado. A ligação da IgG ao receptor FcRn a protege do metabolismo celular e resulta em uma meia-vida terminal longa.

**Eliminação** - a farmacocinética de bevacizumabe é linear em doses de 1,5 até 10 mg/kg/semana.

O valor para a depuração é, em média, igual a 0,188 L/dia para mulheres e 0,220 L/dia para homens. Após a correção para o peso corporal, os homens apresentaram depuração de bevacizumabe maior (+ 17%) que as mulheres. Conforme o modelo bicompartimental, a meia-vida de eliminação é de 18 dias para um típico paciente do sexo feminino e de 20 dias para um típico paciente do sexo masculino.

#### **Populações especiais**

As farmacocinéticas populacionais foram analisadas para avaliar os efeitos das características demográficas. Os resultados mostraram não haver diferenças significativas na farmacocinética de bevacizumabe em relação à idade.

**Crianças e adolescentes** - a farmacocinética de bevacizumabe foi estudada em um número limitado de pacientes pediátricos. Os dados farmacocinéticos resultantes sugerem que o volume de distribuição e a depuração de bevacizumabe foram comparáveis aos de adultos com tumores sólidos.

**Pacientes com disfunção renal** - não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de bevacizumabe em pacientes com insuficiência renal, já que os rins não são os principais órgãos de metabolismo e de excreção de bevacizumabe.

**Pacientes com disfunção hepática** - não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de bevacizumabe em pacientes com insuficiência hepática, já que o fígado não é o principal órgão de metabolismo e de excreção de bevacizumabe.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

**Desenvolvimento epifisário** - em estudos com até 26 semanas de duração em macacos *Cynomolgus*, Avastin esteve associado à displasia epifisária, caracterizada principalmente por espessamento da cartilagem da placa de crescimento, formação de placa óssea subcondral e inibição de invasão vascular da placa de crescimento. Esse efeito ocorreu em doses > 0,8 vezes a dose terapêutica humana e níveis de exposição discretamente abaixo da exposição clínica humana esperada, com base em concentrações séricas médias. Deve-se notar, no entanto, que a displasia epifisária ocorreu apenas em animais em crescimento ativo, com placas de crescimento abertas.

**Cicatrização de feridas** - os efeitos de bevacizumabe sobre a cicatrização de feridas circulares foram estudados em coelhos. A reepitelização de feridas foi retardada em coelhos após cinco doses de bevacizumabe de 2 a 50 mg/kg, durante duas semanas. Foi observada tendência a relação dose-dependente. A magnitude dos efeitos sobre a cicatrização de feridas foi semelhante à observada com a administração de corticoides. Ao cessar o tratamento com 2 ou 10 mg/kg de bevacizumabe, as feridas fecharam-se completamente. A menor dose, 2 mg/kg, foi aproximadamente equivalente à dose terapêutica proposta. Um modelo mais sensível de cicatrização de ferida linear também foi estudado em coelhos. A administração de três doses de bevacizumabe, variando de 0,5 a 2 mg/kg, reduziu, de forma dose-dependente e significativamente, a tensão da ferida, o que foi compatível com o retardo da cicatrização da ferida. A menor dose, 0,5 mg/kg, foi cinco vezes menor que a dose terapêutica proposta.

Como foram observados efeitos sobre a cicatrização de feridas em coelhos com doses abaixo da dose terapêutica proposta, a capacidade de bevacizumabe de exercer impacto adverso sobre a cicatrização de feridas em humanos deve ser considerada. Em macacos *Cynomolgus*, os efeitos de bevacizumabe sobre a cicatrização de incisão linear foram altamente variáveis, e a relação entre a dose e a resposta não ficou evidente.

**Função renal** - em macacos *Cynomolgus* normais, bevacizumabe não apresentou nenhum efeito mensurável sobre a função renal, quando administrado uma ou duas vezes por semana, durante até 26 semanas, e não se acumulou nos rins de coelhos depois de duas doses de até 100 mg/kg (aproximadamente 80 vezes maior que a dose terapêutica proposta).

Estudos de pesquisa de toxicidade em coelhos, usando os modelos de disfunção renal, mostraram que bevacizumabe não exacerbou a lesão glomerular renal induzida por albumina de soro bovino ou a lesão tubular renal induzida por cisplatina.

**Albumina** - em macacos *Cynomolgus* machos, bevacizumabe, administrado em doses de 10 mg/kg, duas vezes por semana, ou 50 mg/kg, uma vez por semana, durante 26 semanas, foi associado à redução estatisticamente significativa da albumina, da razão albumina-globulina e aumento da globulina.

Esses efeitos foram reversíveis com a interrupção da exposição. Como os parâmetros permaneceram dentro do intervalo de referência normal de valores para esses desfechos, essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

**Hipertensão** - em doses de até 50 mg/kg, duas vezes por semana, em macacos *Cynomolgus*, bevacizumabe não apresentou nenhum efeito sobre a pressão arterial.

**Hemostasia** - estudos de toxicologia não clínica de até 26 semanas em macacos *Cynomolgus* não encontraram alterações hematológicas ou nos parâmetros de coagulação, incluindo número de plaquetas, tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada. Um modelo de hemostasia em coelhos, utilizado para pesquisar o efeito de bevacizumabe sobre a formação de trombos, não demonstrou alteração na velocidade de formação de trombos ou nenhum outro parâmetro hematológico, em comparação ao tratamento com veículo de bevacizumabe.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

MVASI é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto, a produtos de células de ovário de hamster Chinês ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.

#### **Gravidez e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Foi demonstrado que a angiogênese é muito importante para o desenvolvimento fetal. A inibição da angiogênese com a administração de MVASI pode causar resultado adverso na gravidez. Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em gestantes (vide seção “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Toxicidade Reprodutiva**”). Sabe-se que IgGs cruzam a barreira placentária e que bevacizumabe pode inibir a angiogênese no feto. No período pós-comercialização, foram observados casos de anormalidades fetais em mulheres tratadas com bevacizumabe isolado ou em combinação com agentes quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide seção “**REAÇÕES ADVERSAS - Experiência pós-comercialização**”). Portanto, MVASI não deve ser utilizado durante a gravidez.

### **Contraceção**

Em mulheres com potencial para engravidar, medidas contraceptivas adequadas devem ser utilizadas durante o tratamento com MVASI. Com base em considerações farmacocinéticas, as medidas contraceptivas devem ser utilizadas durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de MVASI.

### **Fertilidade**

O bevacizumabe pode prejudicar a fertilidade feminina. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre as estratégias de preservação da fertilidade antes de iniciar o tratamento com MVASI (vide “Advertências e Precauções”). Estudos de segurança com doses repetidas em animais demonstraram que bevacizumabe pode causar efeitos adversos na fertilidade feminina. Um subgrupo com 295 mulheres pré-menopáusicas demonstrou alta incidência de novos casos de insuficiência ovariana no grupo com bevacizumabe, comparado ao grupo controle. Após descontinuação do tratamento com bevacizumabe, as funções ovarianas foram recuperadas na maioria das pacientes. Os efeitos do tratamento com bevacizumabe em longo prazo são desconhecidos.

### **Lactação**

**Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.** Não se sabe se bevacizumabe é excretado no leite humano. Como a IgG materna é excretada no leite, MVASI pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento do lactente. Portanto, as mulheres devem ser orientadas a interromper a lactação durante o tratamento e a não amamentar durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de MVASI.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Gerais** - Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

**Perfurações gastrointestinais e fístulas** - Os pacientes podem ter risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrointestinal (vide seção “REAÇÕES ADVERSAS”) e de vesícula biliar (vide seções “REAÇÕES ADVERSAS - Experiência Pós-Comercialização”) quando tratados com bevacizumabe. MVASI deve ser interrompido permanentemente em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal. Pacientes em tratamento com bevacizumabe para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático podem apresentar risco aumentado de fístula entre a vagina e qualquer parte do trato gastrointestinal (fístula gastrointestinal-vaginal) (vide seção “REAÇÕES ADVERSAS”). Radiação prévia é um fator de risco para perfuração gastrointestinal e para fístula gastrointestinal-vaginal em pacientes tratadas com bevacizumabe para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático, e todas as pacientes com perfuração gastrointestinal e fístula gastrointestinal-vaginal apresentaram histórico de radiação prévia.

**Fístula não gastrointestinal (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula quando tratados com bevacizumabe. O tratamento com MVASI deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com fístula traqueoesofágica ou qualquer fístula de grau 4. A informação disponível ainda é limitada quanto ao uso contínuo de bevacizumabe em pacientes com outros tipos de fístula. Em casos de fístula interna não gastrointestinal, a descontinuação de MVASI deve ser considerada.

**Hemorragia (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Pacientes tratados com bevacizumabe apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. MVASI deve ser suspenso definitivamente em pacientes que apresentarem sangramento de graus 3 ou 4 durante o tratamento. Hemorragia grave ou fatal, incluindo hemoptise, sangramento gastrointestinal, hemorragia do SNC, epistaxe e sangramento vaginal ocorrem até cinco vezes mais frequentemente em pacientes recebendo bevacizumabe, em comparação com pacientes recebendo apenas quimioterapia.

Com base em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no SNC não tratados foram rotineiramente excluídos dos ensaios clínicos com bevacizumabe. Portanto, o risco de hemorragia no SNC em tais pacientes não foi avaliado prospectivamente em estudos clínicos randomizados. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento no SNC, e o tratamento com MVASI deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.

Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de bevacizumabe em pacientes com diátese hemorrágica congênita, coagulopatia adquirida ou que recebem dose plena de anticoagulantes para tratamento de tromboembolismo antes do início do tratamento com bevacizumabe, visto que pacientes com tais condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com MVASI nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com bevacizumabe não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento de grau 3 ou maior quando tratados com dose plena de varfarina e bevacizumabe concomitantemente.

**Infecções oculares graves após uso intravítreo não aprovado (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intravítreo não aprovado de bevacizumabe, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

**Hemorragia pulmonar/hemoptise** - Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com bevacizumabe podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar/hemoptise grave e, em alguns casos, óbito. Pacientes com hemorragia pulmonar/hemoptise recente (> ½ colher de chá de sangue) não devem ser tratados com bevacizumabe.

**Hipertensão** - Foi observada incidência aumentada de hipertensão em pacientes tratados com bevacizumabe. Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão é, provavelmente, dose-dependente. Hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com MVASI. Não existem informações sobre o efeito de bevacizumabe em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com bevacizumabe. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com MVASI (vide seção “REAÇÕES ADVERSAS”).

Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão baseada na avaliação individual do paciente afetado. MVASI deve ser permanentemente interrompido se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”).

**Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)** - Houve raros relatos de pacientes tratados com bevacizumabe que tenham desenvolvido sinais e sintomas que são consistentes com a SEPR. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagem do cérebro,

preferencialmente por ressonância magnética (RM). Em pacientes que desenvolvem SEPR, o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle de hipertensão, é recomendado juntamente à descontinuação de MVASI. A segurança da retomada do tratamento com bevacizumabe em pacientes que anteriormente tenham apresentado SEPR não é conhecida (vide seção “REAÇÕES ADVERSAS - Experiência pós-comercialização”).

**Tromboembolismo arterial** - Em estudos clínicos, a incidência de tromboembolismo arterial, incluindo acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e infarto agudo do miocárdio, foi maior em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com quimioterapia, em comparação com os pacientes que receberam apenas quimioterapia.

MVASI deve ser interrompido definitivamente em pacientes que desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais.

Pacientes que recebem bevacizumabe mais quimioterapia com histórico de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade acima de 65 anos apresentam risco aumentado de desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais durante o tratamento com MVASI. Recomenda-se cautela ao tratar esses pacientes com MVASI.

**Tromboembolismo venoso (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Pacientes em tratamento com bevacizumabe podem estar sob risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar.

Pacientes tratados com bevacizumabe para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático podem estar sob risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos.

MVASI deve ser descontinuado em pacientes com eventos tromboembólicos venosos de grau 4 (risco de morte), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com eventos tromboembólicos venosos de grau  $\leq 3$  necessitam de monitoramento rigoroso.

**Insuficiência cardíaca congestiva (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Eventos consistentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram relatados em estudos clínicos. Os sintomas variaram de declínios assintomáticos na fração da ejeção ventricular esquerda a insuficiência cardíaca congestiva sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização.

Deve-se ter cautela ao utilizar bevacizumabe em pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como doença arterial coronariana ou ICC preexistente.

A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e havia recebido tratamento prévio com antraciclina, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco para ICC estavam presentes.

Nos pacientes do estudo AVF3694g que receberam tratamento com antraciclina e que não receberam antraciclina previamente, não foi observado aumento da incidência de todos os Graus de ICC no grupo sob antraciclina + bevacizumabe em comparação ao grupo em tratamento somente com antraciclina. Eventos de ICC de grau 3 ou maior foram um pouco mais frequentes entre os pacientes que receberam bevacizumabe mais quimioterapia em comparação aos pacientes que recebem somente quimioterapia. Esse resultado é consistente com os ocorridos em pacientes em outros estudos de câncer de mama metastático que não receberam tratamento com antraciclina concomitantemente.

**Neutropenia** - Índices aumentados de neutropenia grave, neutropenia febril ou infecção com neutropenia grave (incluindo óbito) foram observados em pacientes tratados com alguns regimes mielotóxicos de quimioterapia mais bevacizumabe, em comparação à quimioterapia isolada.

**Cicatrização de feridas** - bevacizumabe pode afetar de forma adversa o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais.

O tratamento com MVASI não deve ser iniciado durante o prazo de, no mínimo, 28 dias depois de cirurgia de grande porte ou até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Em pacientes com complicações na cicatrização de feridas durante a terapia, o tratamento deve ser suspenso até que a ferida esteja completamente cicatrizada. A terapia deve ser suspensa antes de cirurgia eletiva (vide item “REAÇÕES ADVERSAS”).

Fasciite necrosante, incluindo casos fatais, foi raramente relatada em pacientes tratados com bevacizumabe. É geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrointestinal ou formação de fistula. Em pacientes que desenvolvam fasciite necrosante, deve-se iniciar prontamente o tratamento adequado e interromper o tratamento com MVASI.

**Proteinúria (vide seção “REAÇÕES ADVERSAS”)** - Em estudos clínicos, a incidência de proteinúria foi maior em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com quimioterapia, em comparação àqueles que receberam apenas quimioterapia. Proteinúria de grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados com bevacizumabe. Em caso de síndrome nefrótica, o tratamento com MVASI deve ser descontinuado permanentemente.

**Genotoxicidade/carcinogenicidade** - Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico e mutagênico de bevacizumabe.

**Fertilidade** - Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de bevacizumabe sobre a fertilidade. Não foi observado nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos em estudos de toxicidade com doses repetidas em macacos *Cynomolgus*.

A inibição da função ovariana foi caracterizada por reduções no peso ovariano e/ou uterino e no número de corpos lúteos, redução na proliferação endometrial e inibição da maturação folicular em macacos *Cynomolgus* tratadas com bevacizumabe durante 13 ou 26 semanas. As doses associadas com esse efeito foram  $\geq$  quatro vezes a dose terapêutica humana ou  $\geq$  duas vezes acima da exposição humana esperada, com base nas concentrações séricas médias em macacos. Em coelhas, a administração de 50 mg/kg de bevacizumabe resultou em redução significativa do peso ovariano e do número de corpos lúteos. Os resultados em macacos e coelhas foram reversíveis com a interrupção do tratamento. É provável que a inibição da angiogênese após a administração de bevacizumabe resulte em efeito adverso sobre a fertilidade feminina.

**Toxicidade reprodutiva** - Foi demonstrado que bevacizumabe é embriotóxico e teratogênico quando administrado a coelhas. Os efeitos observados incluíram reduções de peso materno e fetal, número aumentado de reabsorções fetais e incidência aumentada de alterações macroscópicas e esqueléticas fetais específicas. Desfechos fetais adversos foram observados em todas as doses testadas, de 10 a 100 mg/kg. As informações sobre as malformações fetais observadas no período de pós-comercialização estão apresentadas na seção “CONTRAINDICAÇÕES” e “REAÇÕES ADVERSAS”.

**Reações de hipersensibilidade e reações à infusão** - Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e hipersensibilidade. O paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe. Caso alguma reação anafilática ocorra, a infusão deve ser permanentemente interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas.

Se uma reação relacionada à infusão ocorrer, o tratamento deve ser interrompido temporariamente até a resolução dos sintomas. A descontinuação permanente deve acontecer em casos de reação severa (grau  $\geq 3$ ) relacionada à infusão. A pré-medicação sistêmica não se justifica.

**Insuficiência ovariana/fertilidade** - Bevacizumabe pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com MVASI, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres com potencial de engravidar.

#### **Precauções e advertências para populações especiais:**

**Uso em idosos** - Pacientes com idades acima de 65 anos estão associados a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo AVC e infarto, durante o tratamento com bevacizumabe.

**Uso pediátrico** - A segurança e a eficácia de bevacizumabe em pacientes pediátricos e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

O bevacizumabe não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos. Em relatórios publicados, foram observados casos de osteonecrose em outros locais além da mandíbula, em pacientes abaixo de 18 anos expostos a bevacizumabe (vide seção “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica, Desenvolvimento epifisário**”).

**Insuficiência hepática e renal** - A segurança e a eficácia de bevacizumabe em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estudadas.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas** - Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existe nenhuma evidência de que o tratamento com bevacizumabe resulte em aumento dos eventos adversos que possam prejudicar a capacidade mental ou levar ao comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que bevacizumabe possa causar *doping*.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Efeito de agentes antineoplásicos na farmacocinética de bevacizumabe** - Com base nos resultados de análise de farmacocinética populacional, não foram observadas interações clinicamente relevantes da quimioterapia coadministrada na farmacocinética de bevacizumabe. Também não houve diferenças clinicamente relevantes nem estatisticamente significativas na depuração de bevacizumabe em pacientes que receberam bevacizumabe em monoterapia, em comparação com pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com alfa-interferona 2a ou outras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina-paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina ou cisplatina/gencitabina).

**Efeito de bevacizumabe na farmacocinética de outros agentes antineoplásicos** - Não foram observadas interações clinicamente relevantes de bevacizumabe sobre a farmacocinética da coadministração de alfa-interferona 2a, erlotinibe (e seu metabólito ativo OSI-420), ou das quimioterapias irinotecano (e seu metabólito ativo SN38), capecitabina, oxaliplatina (conforme determinado pela mensuração de platina livre e total) e cisplatina. Conclusões sobre o impacto de bevacizumabe sobre a farmacocinética de gencitabina não podem ser feitas.

**Combinação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe** - Em dois estudos clínicos de carcinoma de células renais metastático, foi relatada anemia hemolítica microangiopática (AHMA) em sete dos 19 pacientes tratados com bevacizumabe (10 mg/kg a cada duas semanas) em combinação com maleato de sunitinibe (50 mg por dia).

AHMA é uma doença hemolítica que pode se apresentar com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Além disso, hipertensão (incluindo crise hipertensiva), creatinina elevada e sintomas neurológicos foram observados em alguns desses pacientes. Todos esses achados foram reversíveis com a descontinuação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

**Radioterapia** - A segurança e a eficácia da administração concomitante de radioterapia e bevacizumabe não foram estabelecidas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Antes de aberto, MVASI deve ser mantido em um refrigerador, em temperatura de 2°C a 8°C, protegido da luz até o momento da utilização.

MVASI não contém nenhum conservante antimicrobiano; portanto, depois de aberto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada.

Após diluição: do ponto de vista microbiológico, as soluções para infusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Se não utilizadas imediatamente, a duração e as condições de armazenamento após a preparação são da responsabilidade do usuário, não devendo ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C. No caso de a diluição ocorrer em condições assépticas controladas e validadas, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 35 dias a 2°C-8°C mais um período adicional de 48 horas a temperaturas não superiores a 30°C em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

**NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.**

**Prazo de validade** - O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data da fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha o medicamento em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas** - MVASI é uma solução estéril, incolor a levemente amarelada, com pH 6,2, para infusão intravenosa. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### Câncer colorretal metastático (CCRM)

**Tratamento de primeira linha** - Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin; 5-fluorouracil/leucovorin e irinotecano ou 5-fluorouracil/leucovorin e oxaliplatina, a dose recomendada de MVASI é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença subjacente ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Quando administrado em combinação com capecitabina e oxaliplatina, a dose recomendada de MVASI é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença subjacente ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

**Tratamento de segunda linha sem utilização prévia de MVASI** - Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil e leucovorin, seguido de 5-fluorouracil com oxaliplatina, a dose recomendada de MVASI é de 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença subjacente ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

**Tratamento de segunda linha com utilização prévia de MVASI** - Quando administrado em combinação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina, a dose recomendada de MVASI é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas ou 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, nos pacientes previamente tratados com MVASI em tratamento de primeira linha, mantido continuamente até nova progressão da doença subjacente ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

A quimioterapia utilizada no tratamento de segunda linha com utilização prévia de MVASI deve ser diferente daquela utilizada para o tratamento de primeira linha.

#### Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente (CPCNP)

**Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não pequenas células em combinação com quimioterapia à base de platina** - MVASI é administrado em combinação com quimioterapia à base de platina, em até seis ciclos de tratamento seguidos de MVASI em monoterapia até progressão da doença. A dose recomendada de MVASI, quando utilizado em combinação com quimioterapia à base de cisplatina, é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

A dose recomendada de MVASI, quando utilizado em combinação com quimioterapia à base de carboplatina, é de 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com MVASI seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

**Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas com mutações ativadoras do EGFR em combinação com erlotinibe** - A dose recomendada de MVASI, quando utilizado em combinação com erlotinibe, é de 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa. Recomenda-se que o tratamento com MVASI em combinação com erlotinibe seja continuado até a progressão da doença.

Consulte também as informações descritas na bula de erlotinibe quanto à seleção de pacientes e posologia.

#### Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

A dose recomendada de MVASI é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas ou de 15 mg/kg de peso corporal administrada a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com MVASI seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

#### Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC)

A dose recomendada de MVASI é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com MVASI seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

#### Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

A dose recomendada de MVASI administrada por infusão intravenosa é a seguinte:

**Tratamento de primeira linha** - 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em combinação com carboplatina e paclitaxel por até seis ciclos de tratamento, seguido pelo uso contínuo de MVASI em monoterapia por 15 meses ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro.

**Tratamento de doença recorrente platino sensível** - 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em combinação com carboplatina paclitaxel por 6 ciclos e até 8 ciclos seguido pelo uso contínuo de MVASI, em monoterapia até a progressão da doença.

Alternativamente 15 mg/kg a cada três semanas quando administrado em combinação com carboplatina e gencitabina por seis ciclos (até o máximo de dez ciclos), seguidos do uso contínuo de MVASI como agente único até a progressão da doença.

**Tratamento de doença recorrente platino resistente** - 10 mg/kg de peso, uma vez a cada duas semanas, em combinação com um dos seguintes agentes: paclitaxel e topotecana (administrados semanalmente) ou doxorubicina lipossomal peguiliada [vide item “RESULTADOS DE EFICÁCIA - MO22224 (AURELIA)” para regimes quimioterápicos]. Como alternativa, 15 mg/kg de peso a cada três semanas em combinação com topotecana administrada nos Dias 1-5, a cada três semanas [vide item “RESULTADOS DE EFICÁCIA - MO22224 (AURELIA)” para regimes quimioterápicos]. Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

#### Câncer de colo de útero

MVASI é administrado em combinação com um dos seguintes regimes quimioterápicos: paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana (vide item “RESULTADOS DE EFICÁCIA – Estudo GOG-0240” para mais detalhes sobre os regimes quimioterápicos).

A dose recomendada de MVASI é de 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com MVASI seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

### Instruções de dosagens especiais

**Uso pediátrico** - vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

**Insuficiência renal ou hepática** - vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

**Uso geriátrico** - não há recomendações especiais de doses para idosos com idade acima de 65 anos.

### Modo de usar

**Preparação e administração da solução de infusão** - MVASI deve ser preparado por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica para garantir a esterilidade da solução preparada.

Retire a quantidade necessária de bevacizumabe e dilua em um volume necessário para administração com 0,9% de uma solução de cloreto de sódio. A faixa de concentração da solução de bevacizumabe final deve ser mantida entre 1,4 e 16,5 mg/mL. Despreze qualquer quantidade deixada no frasco-ampola, pois este medicamento não contém conservantes. Medicamentos para infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações de coloração do líquido antes da administração.

**Incompatibilidades** - Não foi observada nenhuma incompatibilidade entre MVASI e bolsas de cloreto de polivinila ou poliolefinas. Foi observado um perfil de degradação dependente de concentração de bevacizumabe, quando diluído com soluções de dextrose (5%).

**Infusões de MVASI não devem ser administradas ou misturadas com soluções de dextrose ou glicose.**

**Descarte** - Como o produto não contém conservantes, quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos de medicamentos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

**Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida** - O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

### Manuseio

Precauções devem ser tomadas para o manuseio de MVASI. **Não administrar como injeção intravenosa direta ou em bolus.**

A dose inicial de MVASI deve ser administrada em 90 minutos, em infusão intravenosa. Se a primeira infusão for bem tolerada, a segunda infusão pode ser administrada durante 60 minutos. Se a infusão em 60 minutos for bem tolerada, todas as infusões subsequentes podem ser administradas em 30 minutos.

A redução da dose de MVASI, por causa da presença de eventos adversos, não é recomendada. Se indicado, MVASI deve ser suspenso ou temporariamente interrompido (vide seção “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

### Atenção

A velocidade de infusão recomendada não deve ser excedida.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Reações adversas de estudos clínicos

O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com diferentes tipos de câncer tratados com bevacizumabe, predominantemente em combinação com quimioterapia. O perfil de segurança da população clínica de, aproximadamente, 5.200 pacientes é apresentado neste item. Os eventos adversos mais graves foram:

- Perfurações gastrointestinais (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”);
- Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar/hemoptise, mais comum em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”);
- Tromboembolismo arterial (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Análises dos dados de segurança clínica sugerem que as ocorrências de hipertensão e proteinúria durante o tratamento com bevacizumabe são, provavelmente, dose-dependente. Os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe foram hipertensão, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.

### Resumo tabelado de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos

A Tabela 24 apresenta as reações adversas associadas ao uso de bevacizumabe em combinação com diferentes regimes quimioterápicos em múltiplas indicações, de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento e baseada na seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1 / 10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); incomum ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ ); muito raro ( $<1 / 10.000$ ).

Essas reações ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparadas ao braço controle (reações de graus 3 – 5 do NCI-CTC – *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*) ou com uma diferença de pelo menos 10%, quando comparadas ao braço controle (reações de graus 1 – 5 do NCI-CTC), em ao menos um dos estudos clínicos principais. As reações adversas são adicionadas à categoria de frequência apropriada na tabela a seguir, de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos estudos clínicos principais. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Algumas reações adversas são reações comumente observadas com quimioterapia, no entanto, bevacizumabe pode exacerbar essas reações, quando combinado com agentes quimioterápicos. Exemplos incluem síndrome da eritrodiseúria palmoplantar com doxorubicina lipossomal peguilada ou capecitabina, neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina e desordens ungueais ou alopecia com paclitaxel, e paroníquia com erlotinibe.



**Tabela 24. Reações Adversas Comuns e Muito Comuns**

Classe de sistema orgânico	Reações adversas de grau 3 – 5 NCI-CTC (≥ 2% de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)		Todos os graus de reações (≥ 10% de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)
	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% – < 10%)	
Infecções e infestações		Sepse Abscesso Celulite Infecção	Paroníquia
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Desidratação Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Distúrbios do sistema imunológico		Reações de hipersensibilidade, anafiláticas, relacionadas à infusão	
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Acidente cerebrovascular Síncope Sonolência Cefaleia	Disgeusia Cefaleia Disartria
Distúrbios oculares			Distúrbios oculares Lacrimajamento aumentado
Distúrbios cardíacos		Insuficiência cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Doenças vasculares	Hipertensão	Tromboembolismo (arterial) Trombose venosa profunda Hemorragia	Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar Dispneia Hipóxia Epistaxe	Dispneia Epistaxe Rinite Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Náusea Vômito Dor abdominal	Perfuração intestinal Obstrução íleo intestinal Fístula reto-vaginal** Distúrbios gastrointestinais Estomatite Proctalgia	Obstipação Estomatite Hemorragia retal Diarreia
Distúrbios endócrinos			Insuficiência ovariana*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatite esfoliativa Pele seca Manchas da pele
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesquelético		Fraqueza muscular Mialgia Artralgia Lombalgia	Artralgia
Distúrbios urinários e renais		Proteinúria Infecção do trato urinário	Proteinúria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia Fadiga	Dor Letargia Inflamação da membrana mucosa	Febre Astenia Dor Inflamação mucosa
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama		Dor pélvica	
Exames complementares de diagnóstico			Perda de peso

\* Com base no subestudo AVF3077s (NSABP C-08) com 295 pacientes.

\*\* Fístula reto-vaginal é a forma mais comum de fístula na categoria fístula gastrointestinal-vaginal.

*Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas de estudo clínicos*

As seguintes reações adversas, relatadas utilizando os *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) para avaliação de toxicidade, foram observadas em pacientes tratados com Avastin:

#### **Perfuração e fistula gastrointestinal e fistula (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Bevacizumabe vem sendo associado a casos graves de perfuração gastrointestinal. Perfurações gastrointestinais foram relatadas em estudos clínicos com incidência de menos de 1% em pacientes com câncer metastático de mama ou de pulmão de células não pequenas não escamoso, de até 2% em pacientes com câncer metastático de células renais ou câncer de ovário tratados na primeira linha e até 2,7% (incluindo fistula gastrointestinal e abscesso) em pacientes com câncer colorretal metastático.

Evolução fatal foi relatada em aproximadamente um terço dos casos graves de perfuração gastrointestinal, que representa entre 0,2% e 1% de todos os pacientes tratados com Avastin.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), perfurações gastrointestinais (todos os graus) foram reportadas em 3,2% dos pacientes, sendo que todos tiveram histórico de radiação pélvica prévia.

A ocorrência desses eventos variou em tipo e gravidade, desde presença de ar livre observada em radiografia simples de abdome, que se resolveu sem tratamento, até perfuração intestinal com abscesso abdominal e evolução fatal. Em alguns casos, estava presente uma inflamação intra-abdominal subjacente, tanto por doença ulcerosa gástrica, como por necrose tumoral e diverticulite ou colite associadas à quimioterapia. A associação causal entre processo inflamatório intra-abdominal, perfuração gastrointestinal e bevacizumabe não foi estabelecida.

Em um estudo com pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático, a incidência de fistula gastrointestinal-vaginal foi 8,3% em pacientes tratados com Avastin e 0,9% em pacientes no braço controle, sendo que todos tiveram histórico de radiação pélvica prévia. Pacientes que desenvolveram fistula gastrointestinal-vaginal também podem ter obstruções intestinais e necessitar de intervenção cirúrgica, bem como ostomias.

#### **Fístulas não gastrointestinais (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Bevacizumabe foi associado com casos graves de fistula, incluindo eventos que resultaram em óbito.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), 1,8% dos pacientes tratados com Avastin e 1,4% dos pacientes no braço controle apresentaram fistula não gastrointestinal-vaginal, vesical ou do trato genital feminino.

Relatos incomuns (> 0,1% a < 1%) de outros tipos de fistula, que envolvem áreas do corpo que não o trato gastrointestinal (broncopleural e biliar) foram observados em várias indicações. Fistulas também foram observadas na Experiência pós-comercialização.

Os eventos foram observados em diferentes períodos durante o tratamento, variando desde uma semana até um ano após o início do tratamento com Avastin, a maioria deles ocorrendo dentro dos primeiros seis meses de terapia.

#### **Hemorragia**

Em estudos clínicos realizados em todas as indicações, a incidência total de eventos hemorrágicos de graus 3 – 5 NCI-CTC variou de 0,4% a 6,9% em pacientes tratados com Avastin, em comparação com 0 a 4,5% dos pacientes no grupo controle com quimioterapia.

Os eventos hemorrágicos observados nos estudos clínicos com Avastin foram, predominantemente, hemorragia associada ao tumor (veja a seguir) e hemorragia mucocutânea mínima, como epistaxe.

#### **Hemorragia associada ao tumor**

Casos de hemorragia pulmonar/hemoptise grave ou maciça foram observados principalmente em estudos realizados em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Os possíveis fatores de risco incluem histologia escamosa, tratamento com medicamentos antirreumáticos/anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia prévia, terapia com bevacizumabe, antecedentes de aterosclerose, localização central do tumor e cavitação do tumor antes ou durante a terapia. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapia com bevacizumabe e a histologia de célula escamosa. Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ou mistas com predominância de histologia de célula escamosa foram excluídos dos estudos subsequentes, embora os pacientes com histologia do tumor desconhecida tenham sido incluídos.

Nos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, excluindo o domínio de histologia de célula escamosa, eventos de todos os graus foram observados com frequência de até 9,3%, quando tratados com Avastin mais quimioterapia, em comparação aos 5% dos pacientes tratados só com quimioterapia. Eventos de graus 3 – 5 foram observados em até 2,3% dos pacientes tratados com Avastin mais quimioterapia, em comparação a < 1% em pacientes tratados só com quimioterapia. Hemorragia pulmonar/hemoptise maior ou maciça pode ocorrer repentinamente e, em até dois terços dos casos de hemorragias pulmonares graves, resultou em evento fatal.

Hemorragias gastrointestinais, incluindo hemorragia retal e melena, foram observadas em pacientes com câncer colorretal e avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A incidência de sangramento de sistema nervoso central em pacientes com metástases de SNC não tratadas que receberam Avastin não foi prospectivamente avaliada em estudos clínicos randomizados. Em uma análise exploratória retrospectiva, a partir de dados de 13 estudos randomizados concluídos em pacientes com tumores de diferentes tipos, três pacientes [de um total de 91 (3,3%) com metástases cerebrais] apresentaram sangramento de SNC (todos de grau 4), quando tratados com Avastin, em comparação a um caso (grau 5) entre os 96 pacientes (1%) que não foram expostos a Avastin. Em dois estudos subsequentes em pacientes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 pacientes), foi relatado um caso de sangramento de SNC de grau 2.

Em todos os estudos clínicos de Avastin, foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos pacientes tratados com Avastin. Foi relatada, mais comumente, epistaxe de grau 1 NCI-CTC com duração menor que cinco minutos e resolvida sem intervenção clínica, não necessitando de nenhuma alteração no esquema de tratamento com Avastin.

Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de pequenas hemorragias mucocutâneas (por exemplo, epistaxe) possa ser dose-dependente.

Também houve eventos menos comuns de hemorragia mucocutânea mínima em outros locais, como sangramento gengival ou hemorragia vaginal.

#### **Hipertensão (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Nos estudos clínicos, com exceção do estudo JO25567, uma incidência global de hipertensão (todos os graus) variou de 42,1% nos braços contendo Avastin em comparação com 14% nos braços controle. Em estudos clínicos de todas as indicações, a incidência total de hipertensão de graus 3 e 4 NCI-CTC em pacientes que receberam Avastin variou de 0,4% a 17,9%. Hipertensão de grau 4 (crise hipertensiva) ocorreu em até 1,0% dos pacientes tratados com Avastin, em comparação com até 0,2% dos pacientes tratados com a mesma quimioterapia isolada.

No estudo JO25567, hipertensão de todos os graus foi observada em 77,3% dos pacientes que receberam Avastin em combinação com erlotinibe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão de células não pequenas não escamoso com mutações ativadoras do *EGFR*, em comparação com 14,3% dos pacientes tratados apenas com erlotinibe. Hipertensão de Grau 3 ocorreu em 60,0% dos pacientes

tratados com Avastin em combinação com erlotinibe em comparação com 11,7% em pacientes tratados apenas com erlotinibe. Não houve eventos de hipertensão de grau 4 ou 5.

Geralmente, a hipertensão foi adequadamente controlada com anti-hipertensivos orais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e bloqueadores do canal de cálcio. Raramente resultou em descontinuação do tratamento com bevacizumabe ou hospitalização. Casos muito raros de encefalopatia hipertensiva foram relatados, alguns dos quais foram fatais (vide item “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). O risco de hipertensão associada a bevacizumabe não se correlacionou com as características basais dos pacientes, doença de base ou terapia concomitante.

#### **Síndrome da encefalopatia posterior reversível (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Dois casos confirmados (0,8%) de SEPR foram reportados em um estudo clínico. Os sintomas geralmente se resolvem ou melhoram dentro de dias, apesar de alguns pacientes desenvolverem sequelas neurológicas.

#### **Tromboembolismo**

##### **–Tromboembolismo arterial**

Uma incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais foi observada em pacientes tratados com bevacizumabe, incluindo acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio, ataques isquêmicos transitórios e outros eventos tromboembólicos arteriais.

Em estudos clínicos, a incidência total variou em até 3,8% dos pacientes tratados com Avastin, em comparação com até 1,7% nos braços controle com quimioterapia. Evento fatal foi relatado em 0,8% de pacientes que receberam Avastin em combinação com quimioterapia, em comparação com 0,5% dos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

Acidentes vasculares cerebrais (incluindo ataques isquêmicos transitórios) ocorreram em até 2,7% dos pacientes tratados com Avastin, em comparação com 0,5% dos pacientes no grupo controle: infarto do miocárdio em 1,4% dos pacientes tratados com Avastin, em comparação com 0,7% dos tratados apenas com quimioterapia.

No estudo clínico AVF2192g, foram incluídos pacientes com câncer colorretal metastático que não eram candidatos ao tratamento com irinotecano. Nesse estudo, eventos tromboembólicos arteriais foram observados em 11% (11/100) dos pacientes tratados com Avastin, em comparação com 5,8% (6/104) no grupo controle com quimioterapia.

##### **– Tromboembolismo venoso (vide seção “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Em estudos clínicos, a incidência total de eventos tromboembólicos venosos variou de 2,8% a 17,3% nos pacientes tratados com Avastin, em comparação com 3,2% a 15,6% nos braços controle que receberam quimioterapia. Eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Eventos tromboembólicos venosos de graus 3 – 5 foram relatados em até 7,8% dos pacientes tratados com quimioterapia mais Avastin, em comparação com até 4,9% em pacientes que receberam apenas quimioterapia. Pacientes que apresentaram evento tromboembólico venoso podem estar sob alto risco de recorrência, se receberem Avastin associado à quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada. A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), eventos tromboembólicos venosos de graus 3 – 5 foram relatados em até 10,6% dos pacientes tratados com quimioterapia e Avastin, em comparação com até 5,4% dos pacientes tratados com quimioterapia isolada.

#### **Insuficiência cardíaca congestiva**

Em estudos clínicos com Avastin, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi observada em todas as indicações avaliadas até o momento. Entretanto, ICC ocorreu, predominantemente, em pacientes com câncer de mama metastático. Em cinco estudos clínicos de Fase III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g e AVF3693g), com pacientes com câncer de mama metastático, insuficiência cardíaca congestiva de grau 3 ou maior foi reportada em até 3,5% das pacientes tratadas com Avastin em combinação com quimioterapia, em comparação com até 0,9% nos braços controle.

Para os pacientes do estudo AVF3694g, que receberam antraciclina concomitantemente com Avastin, a incidência de ICC de Grau 3 ou superior para os respectivos braços com Avastin e controle, foram semelhantes aos de outros estudos em câncer de mama metastático: 2,9% no braço com antraciclina + Avastin e 0% no braço com antraciclina + placebo. Além disso, no estudo AVF3694g, a incidência de ICC de todos os graus foi semelhante entre os braços com antraciclina + Avastin (6,2%) e antraciclina + placebo (6,0%).

A maioria das pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante os estudos clínicos em câncer de mama metastático apresentou melhora dos sintomas e/ou função ventricular esquerda depois de tratamento clínico adequado.

Na maioria dos estudos clínicos com bevacizumabe, pacientes com ICC de grau II – IV (*New York Heart Association* [NYHA]) preexistente foram excluídos; portanto, não há informações disponíveis sobre o risco de ICC nessa população.

A exposição prévia a antraciclina e/ou irradiação da parede torácica podem ser possíveis fatores de risco para desenvolvimento de ICC.

O aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi observado em estudos clínicos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B que estavam recebendo bevacizumabe juntamente com doses cumulativas de doxorubicina superiores a 300 mg/m<sup>2</sup>. Esse estudo clínico de Fase III comparou rituximabe/ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina/prednisona (R-CHOP) e bevacizumabe com R-CHOP sem bevacizumabe. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi, em ambos os braços do estudo, superior àquela observada para a terapia com doxorubicina; a taxa foi maior no braço com R-CHOP e bevacizumabe.

#### **Cicatrização de feridas (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Como bevacizumabe pode ter impacto adverso sobre a cicatrização de feridas, pacientes submetidos a cirurgia de grande porte nos últimos 28 dias antes de iniciar o tratamento com Avastin foram excluídos da participação nos estudos de Fase III.

Segundo estudos clínicos realizados em câncer colorretal metastático, não houve risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas em pacientes que sofreram cirurgia de grande porte entre 28-60 dias antes do início da terapia com Avastin. Foi observado aumento na incidência de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas, ocorrendo dentro de 60 dias de cirurgia de grande porte em pacientes em tratamento com Avastin na época da cirurgia. A incidência variou entre 10% (4/40) e 20% (3/15).

Foram relatados casos de graves complicações na cicatrização durante o uso de Avastin, alguns dos quais apresentaram consequências fatais.

Em estudos de câncer de mama metastático e localmente recorrente, complicações na cicatrização de feridas de graus 3 a 5 foram observadas em até 1,1% das pacientes que receberam Avastin, em comparação com 0,9% das pacientes dos braços controle.

#### **Proteinúria (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)**

Em estudos clínicos, proteinúria foi relatada na faixa de 0,7% a 54,7% dos pacientes recebendo Avastin. A proteinúria variou em intensidade, desde clinicamente assintomática, transitória, traços de proteinúria até síndrome nefrótica. Proteinúria de Grau 3 foi relatada em até 8,1% dos pacientes tratados. Proteinúria de Grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados.

Pacientes com história de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria, quando tratados com bevacizumabe. Existem evidências sugerindo que proteinúria de grau 1 pode estar relacionada à dose de bevacizumabe. Recomenda-se efetuar um exame de proteinúria antes do início da terapia com MVASI. Na maioria dos estudos clínicos, os níveis proteicos na urina  $\geq 2$  g/24h levaram à interrupção de bevacizumabe até a recuperação dos níveis para  $< 2$  g/24h.

#### **Reações de hipersensibilidade, anafiláticas e relacionadas à infusão**

Em alguns estudos clínicos, reações anafiláticas e do tipo anafilatoide foram notificadas mais frequentemente em pacientes tratados com Avastin em combinação com quimioterapia do que apenas com quimioterapia. A incidência dessas reações, em alguns estudos clínicos de Avastin, é comum (de até 5% em pacientes tratados com Avastin).

#### **Insuficiência ovariana/fertilidade**

A incidência de novos casos de insuficiência ovariana, definida como amenorreia por três ou mais meses, nível de FSH  $\geq 30$  mUI/mL e teste  $\beta$ -HCG de gravidez negativo, foi avaliada. Novos casos de insuficiência ovariana foram relatados mais frequentemente em pacientes que receberam bevacizumabe. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi recuperada na maioria das mulheres. Os efeitos em longo prazo do tratamento com bevacizumabe sobre a fertilidade feminina são desconhecidos.

#### **Pacientes idosos**

Em estudos clínicos randomizados, a idade acima de 65 anos foi associada a risco aumentado para desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidentes vasculares cerebrais, ataques isquêmicos transitórios e infarto do miocárdio, em comparação com os pacientes com idade  $\leq 65$  anos, quando tratados com Avastin (vide seção “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Outras reações com maior frequência em pacientes acima de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia de graus 3 – 4, neutropenia, diarreia, náusea, cefaleia e fadiga em todos os graus. Em um estudo clínico, a incidência de hipertensão de grau  $\geq 3$  foi duas vezes maior nos pacientes  $> 65$  anos do que no grupo mais jovem ( $< 65$  anos). Em um estudo com pacientes com câncer de ovário recorrente resistente à platina, foram também reportadas alopecia, inflamação na mucosa, neuropatia sensorial periférica, proteinúria e hipertensão e ocorreram em uma taxa de, pelo menos, 5% maior no braço com quimioterapia + Avastin para os pacientes  $\geq 65$  anos tratados com Avastin em comparação com os pacientes  $< 65$  anos tratados com Avastin.

Em um estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático (estudo AVF2107), não se observou aumento na incidência de outras reações, incluindo perfuração gastrointestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em pacientes idosos ( $> 65$  anos) que receberam Avastin, em comparação aos pacientes com idade  $\leq 65$  anos também tratados com Avastin.

#### **Alterações laboratoriais**

Neutropenia, leucopenia e presença de proteinúria podem estar associadas ao tratamento com bevacizumabe.

Entre os estudos clínicos, as seguintes alterações laboratoriais de graus 3 e 4 ocorreram com incidência aumentada ( $\geq 2\%$ ) nos pacientes tratados com Avastin em comparação àqueles nos grupos controle: hiperglicemia, hemoglobina diminuída, hipocalcemia, hiponatremia, contagem diminuída de células brancas do sangue, tempo aumentado da protrombina e razão normalizada.

Estudos clínicos têm demonstrado que elevações transitórias na creatinina sérica (na faixa de 1,5 – 1,9 vezes o nível basal), ambas com e sem proteinúria, estão associadas ao uso de Avastin. A elevação observada na creatinina sérica não foi associada à maior incidência de manifestações clínicas de insuficiência renal nos pacientes tratados com Avastin.

#### **Experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização de bevacizumabe (Tabela 25) com base em relatos de casos espontâneos e casos de literatura. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA e a estimativa de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 25. Reações Adversas Observadas no Acompanhamento Pós-Comercialização**

<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Infecções e infestações</b>	
Fasciíte necrosante <sup>1,2</sup>	Raro
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Encefalopatia hipertensiva <sup>2,3</sup>	Muito raro
Síndrome da encefalopatia posterior reversível <sup>2</sup>	Raro
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Microangiopatia trombótica renal, manifestada clinicamente como proteinúria <sup>2,3</sup>	Desconhecido
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Perfuração do septo nasal	Desconhecido
Hipertensão pulmonar	Desconhecido
Disfonia	Comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Úlcera gastrointestinal	Desconhecido
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Perfuração da vesícula biliar	Desconhecido
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Osteonecrose da mandíbula <sup>4</sup>	Desconhecido
Osteonecrose em regiões diferentes da mandíbula <sup>5,6</sup>	Desconhecido
<b>Distúrbios congênitos, familiares e genéticos</b>	
Anormalidades fetais <sup>7</sup>	Desconhecido

<sup>1</sup> Geralmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fistula.

<sup>2</sup> Ver item “Advertências e Precauções”.

<sup>3</sup> Ver item “Reações Adversas”.

<sup>4</sup> Casos de osteonecrose da mandíbula foram observados em pacientes tratados com bevacizumabe, principalmente em associação com o uso prévio ou concomitante de bisfosfonatos.

<sup>5</sup> Casos observados em pacientes pediátricos tratados com bevacizumabe.

<sup>6</sup> A osteonecrose observada na população pediátrica em ensaios clínicos não pertencentes à empresa foi identificada através da vigilância pós-comercialização e, por conseguinte, foi adicionada ao item de experiência pós-comercialização, uma vez que nem o grau CTC nem a taxa de notificação estavam disponíveis nos dados publicados.

<sup>7</sup> Foram observados casos em mulheres tratadas apenas com bevacizumabe ou em combinação com fármacos quimioterápicos embriotóxicos.

*Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas da experiência pós-comercialização*

**Distúrbios oculares (relatadas pelo uso intraocular não aprovado)**

Endoftalmite infecciosa (frequência desconhecida; alguns casos levando à cegueira permanente; um caso relatou extensão extra-ocular da infecção resultando em meningoencefalite); Inflamação intraocular (alguns casos levando à cegueira permanente: incluindo um conjunto de inflamação ocular grave, e que levou à cegueira após a combinação de um produto quimioterápico anticâncer para administração intravenosa), tal como endoftalmite estéril, uveíte e vitreíte; Descolamento da retina (frequência desconhecida); ruptura do epitélio pigmentado da retina (frequência desconhecida); Pressão intraocular aumentada (frequência desconhecida); Hemorragia intraocular tal como hemorragia vítrea ou hemorragia retiniana (frequência desconhecida); Hemorragia conjuntival (frequência desconhecida).

A análise combinada de dados observacionais do uso intraocular não aprovado de Avastin comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de inflamação intraocular para Avastin (Razão de risco ajustada: 1,82; IC 99%: 1,20, 2,76) (Incidência 0,46 eventos por 100 pacientes por ano; comparador 0,26 eventos por 100 pacientes por ano) assim como um risco aumentado para cirurgia de catarata (Razão de risco ajustada: 1,11; IC 99%: 1,01, 1,23) (Incidência 6,33 eventos por 100 pacientes por ano, comparador 5,64 eventos por 100 pacientes por ano).

Vários métodos não validados de administração, armazenamento e manuseio de Avastin, levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

**Eventos Sistêmicos (relatados a partir de uso intraocular não aprovado)**

A análise combinada de dados observacionais do uso intraocular não aprovado de Avastin comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de derrame hemorrágico para Avastin (Razão de risco ajustada: 1,57; IC 99%: 1,04, 2,37) (Incidência 0,41 eventos por 100 pacientes por ano; comparador 0,26 eventos por 100 pacientes por ano) assim como aumento do risco de mortalidade global (Razão de risco ajustada: 1,11; IC 99%: 1,01, 1,23) (Incidência 6,03 eventos por 100 pacientes por ano, comparador de 5,51 eventos por 100 pacientes por ano).

Um segundo estudo observacional detectou resultados semelhantes para todos os casos de mortalidade. Em um estudo clínico controlado, randomizado, comparando o uso não aprovado de Avastin em pacientes com degeneração macular exudativa com tratamentos aprovados foi reportado aumento do risco de eventos adversos sistêmicos sérios com Avastin, maioria dos quais resultou em hospitalização (Razão de risco ajustada: 1,29; 95% IC: 1,01;1,66) (Incidência 24,1\*, comparador 19,0%).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

A maior dose testada no ser humano (20 mg/kg de peso corporal, por via intravenosa, a cada duas semanas) foi associada com enxaqueca intensa em vários pacientes.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO  
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Registro: 1.0244.0012

Importado e Registrado por:  
Amgen Biotecnologia do Brasil  
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:  
Amgen Manufacturing Limited  
Juncos - Porto Rico  
ou  
Patheon Manufacturing Services LLC  
Greenville – Estados Unidos da América

**0800 264 0800**  
**SAC**  
sacbrasil@amgen.com



MVA\_SOL\_VPS\_03-1

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
Pendente	Pendente	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2021	2549913/21-1	11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência	26/12/2022	TEXTO INICIAL	VP/VPS	100 MG: 25 MG/ML FA X 4 ML  400 MG: 25 MG/ML FA X 16 ML
			01/12/2020	4419962/20-7 4419969/20-4	1921 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel  1923 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	19/07/2021			
			03/09/2020	2981614/20-9	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	12/04/2021			
			19/05/2017	0959441/17-8	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	11/02/2019			