DESCRIÇÃO DO PRODUTO	FORMATO (MM)	CORES - REFERÊNCIA PANTONE	CÓDIGO ANTERIOR
Libbs DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGENS — BULA ELOVIE; CÓDIGO DO PRODUTO: 736590; FAMÍLIA: FULL SERVICE	Largura: 975 ± 1mm Altura: 495 ± 1mm	FRENTE E VERSO ■ PANTONE BLACK C	N/A; DATA DE ALTERAÇÃO: 06/06/2022; AUTOR (A): Túlio Cunha

ATENÇÃO: As cores desta arte são indicativas. A impressão final deverá obedecer ao padrão definido na cartela de cores ou primeira liberação de impressão no fornecedor.

FRONT SIDE / PLEASE, INCLUDE YOUR DESIGN ON THIS KEYLINE

Elovie®
bevacizumabe

Antineoplásico

APRESENTAÇÕES
Solução para diluição para infusão.
Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

VIA INTRAVENOSA - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Elovie® injetável 100 mg
Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado) .... 100 mg (25 mg/mL).
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.
Elovie® injetável 400 mg
Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado) .... 400 mg (25 mg/mL).
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Câncer colorretal metastático (CCRm)
Elovie®, 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
Elovie®, em combinação com quimioterapia à base de platina, 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.
Elovie®, 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, avançado, metastático ou recorrente com mutações ativadoras de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).
Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)
Elovie®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente.
Elovie®, em combinação com capecitabina, é indicado para o tratamento em 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 antraciclinas, não seja considerado apropriado. Pacientes que tenham recebido regimes de tratamento adjuvante contendo taxanos e antraciclinas nos últimos 12 meses não são elegíveis ao tratamento com **Elovie®** em combinação com capecitabina.
Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC)
Elovie®, em combinação com alfainterferona 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
Elovie®, 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).
Elovie®, 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 de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.
Elovie®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritônio, recorrente e sensível à platina.
Elovie®, 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 de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.
Câncer de colo do útero
Elovie®, 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
O medicamento **Elovie®** (bevacizumabe) é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **Elovie®** e o medicamento comparador (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.[1]
• **Estudo AVF0780g**: em combinação com 5-fluorouracil / leucovorin (5-FU / LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de oito semanas (esquema Roswell Park).[2]
• **Estudo AVF2192g**: em combinação com 5-fluorouracil / leucovorin (5-FU / LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de oito semanas (esquema Roswell Park), em pacientes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano.[3]
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).[4]
• **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®.[5]
• **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[21].
AVF2107g: estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou Avastin® em combinação com IFL como tratamento de primeira linha para câncer colorretal metastático.[1] 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, da sobrevida livre de progressão (SLP) e da taxa de resposta global (Tabela 1). 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 (performance status), localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastática.
Os resultados de eficácia de Avastin® em combinação com quimioterapia IFL estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia: estudo AVF2107g

	AVF2107g	
	Braço 1 - IFL + placebo	Braço 2 - IFL + Avastin®[a]
Número de pacientes	411	402
Sobrevida global		
Mediana (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confiança 95%	14,29 a 16,99	18,46 a 24,18
Razão de risco[b]	0,660	
	(p = 0,00004)	
Desfecho secundário: sobrevida livre de progressão (SLP)		
Mediana (meses)	6,2	10,6
Razão de risco	0,54	
	(p < 0,000001)	
Resposta global		
Taxa	34,8%	44,8%
	(p = 0,0036)	

a 5 mg/kg a cada duas semanas.
b Em relação ao grupo de 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 fase II, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou os efeitos de Avastin® em combinação com 5-fluorouracil / 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 fase III, randomizado, duplo-cego (para bevacizumabe), 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 outra, subsequente 2x2 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-cego em relação a Avastin®.
Aproximadamente 350 pacientes foram randomizados para cada um dos quatro braços, na parte II, desse estudo.

Tabela 2. Regimes de tratamento: estudo NO16966 (CCRm)

	Regime	Dose inicial	Esquema de tratamento
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin®	Oxaliplatina	85 mg/m², IV, 2 horas	Oxaliplatina, no dia 1 Leucovorin, nos dias 1 e 2 5-FU, IV bolus / infusional, cada, nos dias 1 e 2
	Leucovorin	200 mg/m², IV, 2 horas	
	5-FU	400 mg/m², IV bolus, 600 mg/m², 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/m², 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/m², 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) 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;
b) A superioridade dos braços que continham Avastin® versus quimioterapia sem adição de Avastin® foi demonstrada em comparação global, em termos de sobrevida livre de progressão, na população com intenção de tratamento (vide Tabela 3).
A análise secundária de SLP, baseada no Comitê de Revisão Independente (CRI) e nas respostas baseadas no subgrupo em tratamento, confirmou, de maneira significativa, o benefício clínico superior para os pacientes tratados com Avastin® (análise de subgrupo na Tabela 3), compatível com o benefício estatisticamente significativo observado na análise combinada.

Tabela 3. Resultados-chave de eficácia para a análise de superioridade (população intenção de tratamento, estudo NO16966)

Desfecho (meses)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumabe (n = 699)	p
Desfecho primário			
Mediana da sobrevida livre de progressão*	8,0	9,4	0,0023
Razão de risco (IC 97,5%)[a]	0,83 (0,72 – 0,95)		
Desfechos secundários			
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%	
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.
a Em relação ao grupo de controle.
ECOG E3200: estudo clínico 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 2.
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. Melhoras estatisticamente significativas em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva também foram observadas (vide Tabela 4).

Tabela 4. Resultado de eficácia: estudo E3200

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

a 10 mg/kg a cada duas semanas.
b Em relação ao grupo de controle.
Não foi observada diferença significativa na duração de sobrevida global entre 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[21]**:** 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 da sobrevida em pacientes com câncer colorretal metastático que progrediram após o regime de tratamento de primeira linha contendo Avastin® (ITT = 819) (vide Tabela 5).

Tabela 5. 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®[a]
Número de pacientes	410	409
Sobrevida global		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Intervalo de confiança 95%	9 - 11	10 - 12
Razão de risco	0,81 (p = ,0062)	
Sobrevida livre de progressão		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Razão de risco	0,68 (p <0,0001)	
Taxa de resposta objetiva (TRO)		
Taxa	3,9%	5,4%
	(p = 0,3113)	

a 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 a diferença não foi significativa.
Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente
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[6]**:** estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado para avaliar Avastin® no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, excluindo histologia predominantemente escamosa.
Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia à base de platina (paclitaxel 200 mg/m² 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 progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 pacientes.
Durante o estudo, dos pacientes que receberam medicação de ensaio, 32,2% (136 / 422) receberam 7 – 12 administrações de Avastin® e 21,1% (89/ 422) receberam 13 ou mais administrações de Avastin®. O desfecho primário foi a sobrevida global.
Os resultados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia: estudo E4599

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

BO17704[7,8]**:** 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 não pequenas células, 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/m², administrada por infusão IV no dia 1, e 1.250 mg/m² 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 bevacizumabe 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 estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. 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
Número de pacientes	347	345	351
Sobrevida livre de progressão			
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[a]	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
a Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.			
Sobrevida global			
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[24]
O estudo JO25567 foi um estudo fase II, multicêntrico, aberto, randomizado, conduzido no Japão para avaliar a segurança e eficácia de bevacizumabe utilizado em associação com erlotinibe em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso com mutações ativadoras de EGFR (com deleção do éxon 19 ou mutação L858R do éxon 21), que não receberam terapia sistêmica prévia para o estadio IIIB/IV ou doença recorrente.
O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) baseada na avaliação da 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 EGFR foi determinado para cada paciente antes da triagem dos pacientes e 154 pacientes foram randomizados para receber ambos erlotinibe + bevacizumabe [150 mg de erlotinibe oral diariamente + bevacizumabe (15 mg/kg IV a cada três semanas)] ou monoterapia de erlotinibe (150 mg oral diariamente) até a progressão da doença (PD) ou toxicidade inaceitável. Na ausência de PD, a descontinuação de um componente do tratamento em estudo no braço erlotinibe + bevacizumabe não levou à descontinuação do outro componente do tratamento em estudo, como especificado no protocolo do estudo.
Os resultados de eficácia do estudo estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados de eficácia do estudo JO25567

	Erlotinibe N = 77#	Erlotinibe + Bevacizumabe N = 75#
Sobrevida livre de progressão^ (meses)		
Mediana	9,7	16,0
Razão de Risco (IC 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valor de p	0,0015	
Taxa de resposta global		
Taxa	63,6%	69,3%
Valor de p	0,4951	
Duração da resposta (meses)		
Mediana	9,3	13,3
Razão de Risco (IC 95%)	0,68 (0,43; 1,10)	
Valor de p	0,118	
Taxa de controle da doença		
Taxa	88,3%	98,7%
Valor de p	0,0177	
Sobrevida global* (meses)		
Mediana	Não atingido	Não atingido
Razão de Risco (IC 95%)	1,04 (0,61- 1,77)	
Valor de p	0,8926	

Um total de 154 pacientes foram randomizados. No entanto, 2 dos pacientes randomizados descontinuaram o estudo antes de receber qualquer um dos tratamentos em estudo
^ Revisão cega independente (análise primária definida no protocolo)
* Análise exploratória; análise de sobrevida global atualizada na data de 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 Cox não estratificada.
No estudo **JO25567**, a qualidade de vida relacionada à saúde (Health Related Quality of Life – HRQoL) foi avaliada pelas pontuações FACT-L total, índice de resultado do teste (TOI) e pelos sintomas de câncer de pulmão, como avaliado pela sub-escala 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 braços de tratamento. Não houve diferenças clinicamente significativas na HRQoL. FACT-L observadas entre os dois braços de tratamento. É importante notar que pacientes no braço erlotinibe + bevacizumabe foram tratados por mais tempo e receberam administração intravenosa de bevacizumabe, em oposição à monoterapia de erlotinibe oral no braço controle.
Câncer de mama metastático (CMM)[9,10]
ECOG E2100: estudo clínico multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, para avaliar 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.
Pacientes foram randomizados para receber paclitaxel em monoterapia (90 mg/m², IV, em uma hora, uma vez por semana, por três a cada 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, independente 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 status positivo 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 antraciclinas.
As características das pacientes eram similares entre os braços de estudo.
Os resultados desse estudo estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. 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)	
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
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)	
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[22,23]**:** estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, placebo controlado, 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 peguilhado ou docetaxel), os agentes antraciclínicos (doxorrubicina/ciclofosfamida, epirrubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracil/doxorrubicina/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 a droga 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. A porcentagem 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 que 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 10 (Coorte 1) e Tabela 11 (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 10. Resultados de eficácia do estudo AVF3694g: Coorte 1 – taxano/antraciclina e Avastin®/placebo

Sobrevida livre de progressão (SLP)*	Avaliação do investigador		Avaliação do comitê independente	
	Taxano/Antr + Pl (n= 207)	Taxano/Antr + Avastin® (n=415)	Taxano/Antr + Pl (n= 207)	Taxano/Antr + Avastin® (n=415)
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)	
p	< 0,0001		0,040	
Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)*	Taxano/Antr + Pl (n= 177)		Taxano/Antr + Avastin® (n=345)	
% pacientes com resposta objetiva	37,9		51,3	
p	0,0054			
Sobrevida global (SG)*				
Mediana da SG (meses)	NA**		27,5	
Razão de risco (IC 95%)	1,11 (0,86; 1,43)			
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 desses pacientes foram censurados na última avaliação do tumor antes do início da TNP.
** Não alcançado.

Tabela 11. Resultados de eficácia do estudo AVF3694g: Coorte 2 – capecitabina e Avastin®/placebo (Cap+ Avastin®/Pl)

Sobrevida livre de progressão (SLP)*	Avaliação do investigador		Avaliação do comitê independente	
	Cap + Pl (n= 206)	Cap + Avastin® (n=409)	Cap + Pl (n= 206)	Cap + Avastin® (n=409)
Mediana da SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Razão de risco vs braço placebo (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p	0,0002		0,0011	
Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)*	Cap + Pl (n= 161)		Cap + Avastin® (n=325)	
% pacientes com resposta objetiva	23,6		35,4	
p	0,0097			
Sobrevida global (SG)*				
Mediana da sobrevida global (meses)	22,8		25,7	
Razão de risco (IC 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
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)[11,12]
BO17705 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de Avastin® em combinação com alfainterferona 2a (Roferon®) versus alfainterferona 2a em monoterapia como tratamento de primeira linha em mRCC. Os 649 pacientes randomizados (641 tratados) tinham RCC de células claras metastático, desempenho Karnofsky ≥ 70%, ausência de metástases no sistema nervoso central e função orgânica adequada. O tratamento foi administrado 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 alfainterferona 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 12. Resultados de eficácia: estudo BO17705

	BO17705	
	IFN + placebo	IFN + Avastin®
Número de pacientes	322	327
Sobrevida livre de progressão		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Razão de risco [IC 95%]	0,63 [0,52; 075] (p < 0,0001)	
Taxa de resposta objetiva (%) em pacientes com doença mensurável		
N	289	306
Taxa de resposta	12,8%	31,4%
	(p < 0,0001)	
Sobrevida global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Razão de risco [IC95%]	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 seis 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 (95% IC [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicando redução de 22% no risco de morte para os pacientes do braço de Avastin® + alfainterferona 2a, em comparação com o braço de alfainterferona 2a.
Noventa e sete (97) pacientes do braço de alfainterferona 2a e 131 pacientes do braço de Avastin® reduziram a dose de alfainterferona 2a de 9 MUI para 6 ou 3 MUI, três vezes por semana, como pré-especificado no protocolo. A redução da dose de alfainterferona 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 (mediana de SLP 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[13,14,15,16,17]
Tratamento de primeira linha de câncer de ovário[13,14,15]
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 fase III (GOG-0218 e BO17707) que compararam o efeito de Avastin® associado à carboplatina e paclitaxel em relação ao regime quimioterápico isolado.
GOG-0218[13]**:** 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 estadio 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/m²) durante seis ciclos, seguido de placebo isolado, num 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/m²) por seis ciclos (Avastin® iniciado no ciclo dois da quimioterapia), seguido de placebo isolado, num 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/m²) por seis ciclos (Avastin® iniciado no ciclo dois da quimioterapia), seguido pelo uso continuado de Avastin® (15 mg/kg, a cada três semanas) em monoterapia, num total de até 15 meses de terapia.
O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) baseada na avaliação radiológica pelo investigador. Adicionalmente, uma revisão independente do desfecho primário foi realizada.
Os resultados desse estudo estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados de eficácia: estudo GOG-0218

Sobrevida livre de progressão	Avaliação do investigador[1]			Avaliação do comitê de revisão independente		
	CPP (n=625)	CPB15 (n = 1.248)[2]	CPB15+ (n=1.248)[2]	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 1.248)[2]	CPB15+ (n=1.248)[2]
SLP mediana (meses)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1
Razão de risco (IC 95%)[3]		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[4]		0,02045	< 0,00015		0,2663	< 0,0001
Taxa de resposta objetiva[6]	Avaliação do investigador			Avaliação do comitê de revisão independente		
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)	CPP (n = 474)	CPB15 (n = 460)	CPB15+ (n = 499)
% de pacientes com resposta objetiva	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
Valor p[4]		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012
Sobrevida global[7]	CPP (n = 625)	CPB15 (n =625)[2]	CPB15+ (n =623)[2]			
SG mediana (meses)	40,6	38,8	43,8			
Razão de risco (IC 95%)[3]		1,065 (0,908; 1,249)	0,879 (0,745; 1,038)			
Valor p[4]		0,2197	0,0641			

1 Análise primária de SLP.
2 Eventos anteriores ao ciclo 7 dos braços CPB15 e CPB15+ foram agrupados para as análises.
3 Relativo ao braço controle: razão de risco estratificada.
4 Valor p log-rank unicaudal.
5 Sujeito ao limite de p de 0,0116.
6 Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.
7 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 bevacizumabe na primeira linha na dose de 15 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de bevacizumabe em monoterapia, apresentaram aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo da SLP. Embora os pacientes que receberam bevacizumabe na 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)[14,15]**:** foi um estudo 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 estadios FIGO I ou IIA (grau 3 ou histologia de células claras somente), ou estadios FIGO IIB – IV (todos os graus e todos os tipos histológicos), após cirurgia, ou naqueles 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/m²) por seis ciclos;
• Braço CPB7,5+: carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, mais Avastin® (7,5 mg, a cada três semanas) por até 18 ciclos.
O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador. Os resultados desse estudo estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14. Resultados de eficácia: estudo BO17707 (ICON7)

Sobrevida livre de progressão	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)	
Taxa de resposta objetiva[1]	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taxa de resposta	41,9%	61,8%
	(p < 0,0001)	
Sobrevida global[2]	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Razão de risco [IC 95%]	0,99 [0,85; 1,15]	

1 Em pacientes com doença mensurável na avaliação basal.
2 Análise de sobrevida global final com 46,7% de óbitos.
O estudo atingiu o seu desfecho primário de melhora na SLP. Em comparação aos pacientes tratados com quimioterapia isolada (carboplatina e paclitaxel), os pacientes tratados com bevacizumabe na dose de 7,5 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de bevacizumabe por até 18 ciclos, tiveram melhora estatisticamente significativa da SLP.
Câncer de ovário recorrente[16,17,25]
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 e 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 adição de Avastin® com carboplatina + paclitaxel e a continuação de Avastin® como agente único comparado 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/m² IV no decorrer de 3 horas) a cada 3 semanas por 6 até 8 ciclos.
• Braço CPB: carboplatina (AUC5) e paclitaxel (175 mg/m² IV no decorrer de 3 horas) e Avastin® (15 mg/kg) concomitante a cada 3 semanas por 6 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) também foram examinadas. Resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados de eficácia do estudo GOG-0213

Desfecho primário		
Sobrevida Global (SG)	CP (n=336)	CPB (n=337)
SG mediana (meses)	37,3	42,6
Razão de risco [IC 95%]	0,823 (IC: 0,680; 0,996)	
Valor p	0,0447	
Desfechos secundários		
Sobrevida livre de progressão (SLP)	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 significante 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 bevacizumabe. A inclusão de pacientes previamente tratados com um regime contendo bevacizumabe no estudo GOG-0213 permitiu que as análises de subgrupos fossem realizadas para explorar se os pacientes tratados com um regime contendo bevacizumabe na primeira linha apresentaram benefício clínico (ou seja, SG, SLP e TRO) quando tratados com outro regime contendo bevacizumabe após recorrência.
Houve 69 pacientes com câncer de ovário recorrente e sensível a platina que já haviam recebido tratamento com bevacizumabe anteriormente. Este subgrupo de pacientes em que bevacizumabe 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 bevacizumabe, 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 + bevacizumabe.
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 + bevacizumabe.
Uma melhora na TRO também foi observada nesses pacientes. A TRO no braço de carboplatina + paclitaxel + bevacizumabe 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 bevacizumabe prévio foram avaliadas em um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (AVF4095g). O estudo comparou o efeito da associação 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 (AUC4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m² 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 (AUC4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m² 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 foi conduzida também.
Os resultados desse estudo estão resumidos na Tabela 16.

Tabela 16. Resultados de eficácia: estudo AVF4095g

Sobrevida livre de progressão	Avaliação do investigador*		Avaliação do comitê de revisão independente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)
SLP mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Razão de risco (IC 95%)	0,484 [0,388; ,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva	Avaliação do investigador		Avaliação do comitê de revisão independente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)
% de pacientes comresposta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevida global**	Placebo + C/G (n = 242)		Avastin® + C/G (n = 242)	
SG mediana (meses)	32,9		33,6	
Razão de risco (IC 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			
p	0,6479			

* Análise primária.
** Análise final de sobrevida global realizada com, aproximadamente, 73% de óbitos.
MO22224 (AURELIA)[18,19]**:** o estudo MO22224 avaliou a eficácia e a segurança de bevacizumabe 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 bevacizumabe 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 bevacizumabe:
Braço QT (quimioterapia isolada):
Paclitaxel 80 mg/m² via infusão intravenosa por 1 hora nos Dias 1, 8, 15, e 22 a cada 4 semanas.
Topotecana 4 mg/m² via infusão intravenosa por 30 minutos nos Dias 1, 8, e 15 a cada 4 semanas. Como alternativa, uma dose de 1,25 mg/m² pode ser administrada por 30 minutos nos Dias 1-5 a cada 3 semanas.
Doxorrubicina lipossomal peguilada 40 mg/m² via infusão intravenosa 1 mg/min no Dia 1 somente a cada 4 semanas. Após o Ciclo 1, a droga pode ser administrada via infusão por 1 hora.
Braço QT + BV (quimioterapia mais bevacizumabe):
A quimioterapia escolhida foi combinada com bevacizumabe 10 mg/kg IV a cada 2 semanas (ou bevacizumabe 15 mg/kg a cada 3 semanas se usado em combinação com topotecana 1,25 mg/m² 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 anti-angiogênico, ela foi randomizada no mesmo estrato daquelas pacientes as quais era sabido que tinham recebido previamente um agente anti-angiogênico.
As pacientes deveriam apresentar expectativa de vida ≥ 12 semanas e não ter recebido radioterapia prévia para pelve ou abdome. A maioria das pacientes apresentavam os estadios FIGO IIIC ou IV. A maioria das pacientes em ambos braços apresentaram status de desempenho (SD) ECOG de 0 (QT: 56,4% vs. QT + BV: 61,2%). A porcentagem de pacientes com SD ECOG de 1 ou ≥ 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 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 ≥ 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 17.

Tabela 17. Resultados de eficácia: estudo MO22224 (AURELIA)

Desfecho primário		
Sobrevida livre de progressão	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		
Taxa de resposta objetiva*		
% de pacientes com resposta objetiva	QT (n = 144)	QT + BV (n = 142)
Valor p	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Sobrevida global (análise final)**	QT (n = 182)	QT + BV (n = 179)
Sobrevida global mediana (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
**No momento da análise final de sobrevida global (25 Janeiro 2013), 266 pacientes (73,7%) haviam falecido nos dois braços de tratamento.
O estudo atingiu seu objetivo primário de melhora na SLP. Em comparação às pacientes tratadas com quimioterapia (paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada) isolada no cenário recorrente resistente à platina, as pacientes que receberam bevacizumabe na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas (ou bevacizumabe 15 mg/kg a cada 3 semanas, se usado em combinação com topotecana 1,25 mg/m² nos Dias 1-5 a cada 3 semanas) em combinação com quimioterapia e continuaram a receber bevacizumabe até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, tiveram uma melhora estatisticamente significante na SLP. As análises exploratórias de SLP e SG por coorte de quimioterapia (paclitaxel, topotecana e doxorrubicina lipossomal peguilada) estão resumidas na Tabela 18.

Tabela 18. Análises exploratórias de SLP e SG por coorte de quimioterapia

	QT	QT+BV
Paclitaxel	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)	
Topotecana	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)	
Doxorrubicina lipossomal peguilada	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 do útero[20]
GOG-0240: a eficácia e a segurança de bevacizumabe em combinação com quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana), como tratamento de pacientes com câncer de colo do útero 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/m² IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m² IV, durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 1, a cada três semanas.
● Paclitaxel 135 mg/m² IV durante 24 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 2 + bevacizumabe 15 mg/kg IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 2 + bevacizumabe 15 mg/kg IV no Dia 2, a cada três semanas; ou paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas no Dia 1 e cisplatina 50 mg/m² IV no Dia 1 e bevacizumabe 15 mg/kg IV no Dia 1, a cada três semanas.
● Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 horas no Dia 1 e topotecana 0,75 mg/m² durante 30 minutos nos Dias 1 - 3, a cada três semanas.
● Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 horas no Dia 1 e topotecana 0,75 mg/m² durante 30 minutos nos Dias 1 – 3 + bevacizumabe 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 de eficácia primário 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 estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Eficácia geral do tratamento com bevacizumabe (população intenção de tratamento) a partir do estudo GOG-0240

	Quimioterapia (n = 225)	Quimioterapia + bevacizumabe (n = 227)
Desfecho primário		
Sobrevida global – Análise primária[6]		
Mediana (meses)[1]	12,9	16,8
Razão de risco [IC 95%]	0,74 [0,58; 0,94] (p[5]= 0,0132)	
Sobrevida global – Análise de acompanhamento[7]		
Mediana (meses)[1]	13,3	16,8
Razão de risco [IC 95%]	0,76 [0,62; 0,94] (p[5,8] = 0,0126)	
Desfechos secundários		
Sobrevida livre de progressão – Análise primária[6]		
Mediana (meses)[1]	6,0	8,3
Razão de risco [IC 95%]	0,66 [0,54; 0,81] (p[5] = < 0,0001)	
Melhor resposta global – Análise primária[6]		
Taxa de resposta[2]	76 (33,8%)	103 (45,4%)
IC 95% para as taxas de resposta[3]	[27,6; 40,4]	[38,8; 52,1]
Diferença nas taxas de resposta	11,60	
IC 95% para a diferença nas taxas de resposta[4]	[2,4; 20,8]	
Valor p (teste qui-quadrado)	0,0117	

1 Estimativas de Kaplan-Meier.
2 Pacientes com melhor taxa de resposta completa ou parcial confirmadas.
3 IC 95% para uma amostra binomial, utilizando método Pearson-Clopper.
4 Aproximadamente IC 95% para a diferença de duas taxas, utilizando método Hauck-Anderson.
5 Teste log-rank (estratificado).
6 Análise primária realizada com a data de corte de 12/12/2012, a qual é considerada a análise final.
7 Análise de acompanhamento realizada com a data de corte de 07/03/2014.
8 Valor de p apresentado apenas com propósito descritivo.

Tabela 20. Resultado de eficácia: dupla com platina versus dupla sem platina

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

a Estimativas de Kaplan-Meier.
A razão de risco para SG com cisplatina + paclitaxel + Avastin® comparado com cisplatina + paclitaxel sozinho foi 0,72 (IC 95%: 0,51;1,02). A razão de risco para SG com topotecana + paclitaxel + Avastin® comparado com topotecana + paclitaxel sozinho foi 0,76 (IC 95%: 0,55;1,06).

Tabela 21. Análise estratificada de sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) por tipo de tratamento

Comparação do tratamento	Outro fator	SLP Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor de p	SG – Análise primária1 Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor de p	SG - Análise de acompanhamento2 Razão de Risco (IC 95%) Mediana (meses); Valor de p
Com bevacizumabe versus Sem bevacizumabe	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 versus Cisplatina + Paclitaxel	Com bevacizumabe	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 bevacizumabe	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

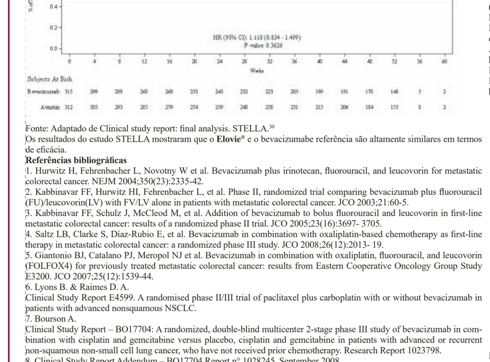
1 Análise primária realizada com a data de corte de 12/12/2012, a qual é considerada a análise final.
2 Análise de acompanhamento realizada com a data de corte de 07/03/2014; todos os valores de p estão apresentados apenas com propósito descritivo.
* Embora a mediana de SG tenha sido numericamente maior no grupo de quimioterapia contendo platina, comparado com o grupo de quimioterapia sem platina, para ambas comparações (com e sem a adição de bevacizumabe), os valores de p log-rank não foram estatisticamente significativos para ambas comparações (ou seja, o regime de quimioterapia com topotecana não foi superior ao regime de platina).
** A comparação das razões de risco Cis + Pac versus Top + Pac e Cis + Pac + Bv versus Top+ Pac+ Bv foram 1,20 (IC 95%: 0,90; 1,60; valor de p = 0,2135) e 1,34 (IC 95%: 1,00; 1,79; valor de p = 0,0513), respectivamente, que não são estatisticamente significativos.
A Tabela 21 apresenta uma redução de 24% no risco de morte no braço Top+ Pac+ Bv, comparado com o braço Top + Pac (RR = 0,76 [IC 95%: 0,55; 1,06]; 14,9 *versus* 11,9 meses, p = 0,1061), e foi observada uma redução de 28% no risco de morte no braço Cis+Pac+Bv, comparado com o braço Cis + Pac (RR = 0,72 [IC 95%: 0,51; 1,02]; 17,5 *versus* 14,3 meses, p = 0,0609). O aumento da SG para cada comparação não atingiu significância estatística, contudo 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 bevacizumabe teve magnitude semelhante de benefício, quando adicionado a qualquer um dos regimes quimioterápicos.
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) não escamoso estadio IIIB/IV em primeira linha de tratamento e na recidiva: estudo de comparabilidade entre Elovie® (bevacizumabe) e o medicamento comparador (Avastin®).[26]
Estudo STELLA: estudo multicêntrico, multinacional, duplo-cego, controlado, randomizado 1:1 e confirmatório, para confirmar a similaridade clínica entre **Elovie®** e o bevacizumabe referência (Avastin®), ambos combinados com carboplatina e paclitaxel, em pacientes com CPNPC não escamoso estadio IIIB/IV. **Elovie®** ou Avastin® associados a quimioterapia foram administrados a cada 3 semanas por 6 ciclos, exceto se houvesse progressão da doença ou intolerância ao tratamento do estudo. Após 6 ciclos de tratamento os pacientes poderiam continuar a receber **Elovie®** ou Avastin® a cada 3 semanas até evidência de progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi avaliar a eficácia por meio da taxa de resposta objetiva (TRO) na semana 18. Os objetivos secundários foram eficácia avaliada por SLP e SG e segurança nas semanas 18 e 52 e imunogenicidade na semana 52. As doses das medicações foram **Elovie®** ou bevacizumabe referência 15 mg/kg IV a cada 3 semanas no D1, paclitaxel 200 mg/m² IV a cada 3 semanas no D1 por 6 ciclos e carboplatina com dose calculada pela AUC IV a cada 3 semanas no D1 por 6 ciclos. Após o sexto ciclo, os pacientes receberam **Elovie®** ou bevacizumabe referência em monoterapia até progressão da doença, intolerância ao tratamento, morte, abandono do paciente ou fim do estudo na semana 52.
Foram randomizados 627 pacientes, 315 no grupo **Elovie®** e 312 no grupo bevacizumabe referência. Destes, 598 pacientes (95,4%) tinham doença mensurável no diagnóstico e receberam **Elovie®** (n=303) ou Avastin® (n=295). Na semana 18, a TRO foi comparável entre os grupos de tratamento com **Elovie®** ou bevacizumabe referência, com razão de risco (RR) 0,91 (IC90%, 0,78 a 1,06) e diferença de risco (DR) -4,02 (IC90%, -10,51 a 2,47). O valor da RR está dentro da margem de similaridade preconizada pela FDA (0,73 a 1,36) e o valor da DR dentro da margem de similaridade preconizada pela EMA (-12%, +12%). Se considerar o IC95% 0,758 a 1,092 para RR e IC95% -11,76 a 3,71 para DR, estes valores também estão dentro da margem de similaridade preconizada pela FDA e pela EMA, respectivamente (Tabela 23).

Tabela 23: Taxa de Resposta Objetiva na semana 18 – população com intenção de tratar

BACK SIDE / PLEASE, INCLUDE YOUR DESIGN ON THIS KEYLINE

	Avastin® n=312	Elovie® n=315	Total n=627
Resposta global – Semana 18, n (%)			
Resposta completa	3 (1,0)	6 (1,9)	9 (1,4)
Resposta parcial	136 (43,6)	121 (38,4)	257 (41,0)
Doença estável	53 (17,0)	54 (17,1)	107 (17,1)
Doença progressiva	23 (7,4)	19 (6,0)	42 (6,7)
Não avaliado	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Descontinuação precoce	97 (31,1)	114 (36,2)	211 (33,6)
Resposta objetiva – Semana 18			
Respondedor, n (%)	139 (44,6)	127 (40,3)	266 (42,4)
IC95%	(39,0, 50,3)	(34,9, 46,0)	(38,5, 46,4)
Não-respondedor, n (%)	173 (55,4)	188 (59,7)	361 (57,6)
TRO Razão de risco		0,910	
IC90%		(0,780, 1,060)	
IC 95%		(0,758, 1,092)	
TRO Diferença de Risco (%)		-4,02	
IC90%		(-10,51, 2,47)	
IC95%		(-11,76, 3,71)	

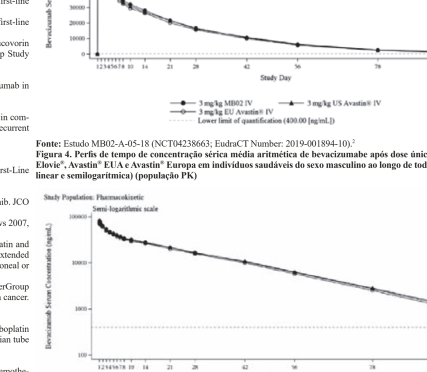
Fonte: Adaptado de Clinical study report: final analysis. STELLA.[26]
Não houve diferença significante entre os braços de tratamento na SLP e na SG nas semanas 18 e 52. A SLP para o grupo **Elovie®** foi de 36 semanas (IC95% 33,00 a 36,43) e para o grupo Avastin® foi de 37,3 semanas (IC95% 36,14 a 45,14), RR 1,199 (IC95% 0,986 a 1,459). A SG para o grupo **Elovie®** foi de 46,49 semanas e para o grupo Avastin® foi 48,51 semanas, RR 1,118 (0,834 a 1,499). Ao final do estudo 71,1% dos pacientes do grupo **Elovie®** e 71,2% do grupo Avastin® estavam vivos (Figura 2).
Figura 2. Sobrevida global - Curva de Kaplan-Meier - Conjunto de Intenção de Tratamento



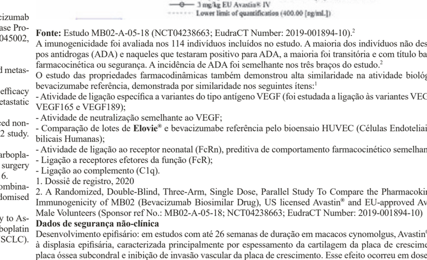
Fonte: Adaptado de Clinical study report: final analysis. STELLA.[26]
Os resultados do estudo STELLA mostraram que o **Elovie®** e o bevacizumabe referência são altamente similares em termos de eficácia.

Referências bibliográficas
1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. NEJM 2004;350(23):2335-42.
2. 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. Kabbinavar 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, Díaz-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 (FOLFOX4) 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 randomised 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 randomised, 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 nº 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 randomised, 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 – MO22224. 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. 30 September 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.
26. Romera A, Peredpaya S, Sharyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(12):845-55.
27. Clinical study report: final analysis. STELLA – A Randomized, Multicenter, Multinational, Double-Blind Study to Assess the Efficacy and Safety of MB02 (Bevacizumab Biosimilar Drug) Versus Avastin® in Combination with Carboplatin and Paclitaxel for the Treatment of Subjects with Stage IIIB/IV Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). MB02-C-02-17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Elovie® 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, em meio nutriente que contém o antibiótico gentamicina, o qual é purificado por um processo que inclui inativação viral específica e etapas de remoção. Gentamicina é detectável no produto final em ≤ 0,35 ppm. O bevacizumabe é constituído de 214 aminoácidos e tem peso molecular de, aproximadamente, 149 mil dáltons.
Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de ação: Avastin® é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). O bevacizumabe contém regiões estruturais humanas, com regiões ligantes de antígenos de um anticorpo murino humanizado, que se liga ao VEGF. Avastin® inibe a ligação de VEGF a seus receptores, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais. 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 xenoenxerto de câncer em camundongos resultou em extensa atividade antitumoral em cânceres humanos, incluindo câncer colorretal, mama, pâncreas e próstata. A progressão da doença metastática foi inibida, e a permeabilidade microvascular foi reduzida.
Propriedades farmacocinéticas
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 três semanas, em fase III. Em todos os estudos clínicos, bevacizumabe foi administrado em infusão intravenosa (IV). Como observado com 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 (tal 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]).
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 a pacientes com valores medianos de albumina e impacto clínico da doença.
Distribuição: o valor do volume de 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 dose única IV de I125-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, dão-se, 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 na 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 feminino e de 20 dias para um típico paciente masculino.
Farmacocinética em 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.
População pediátrica: 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 disfunção renal, já que os rins não são os principais órgãos do metabolismo e da excreção de bevacizumabe.
Pacientes com disfunção hepática: não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de bevacizumabe em pacientes com disfunção hepática, já que o fígado não é o principal órgão do metabolismo e da excreção de bevacizumabe.
Características farmacológicas do Elovie®
Elovie® foi desenvolvido como um medicamento biossimilar a Avastin® (bevacizumabe). O **Elovie®** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG, subclasse IgG1, que se liga seletivamente com alta afinidade a todas as isoformas do VEGF e neutraliza sua atividade biológica, impedindo que o VEGF se ligue aos seus receptores localizados na superfície das células endoteliais e, consequentemente, inibe o crescimento do tumor e retarda a metástase. O mecanismo de ação de bevacizumabe através da inibição da angiogênese devido à ligação e neutralização do VEGF é o mesmo para todas as indicações em bula. **Elovie®** é produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de célula de mamífero de ovário de hamster chinês.[1]
Os resultados das extensas caracterizações físico-químicas, estruturais e biológicas e dos estudos pré-clínicos comparativos indicam um alto grau de similaridade entre **Elovie®** e Avastin®. Além disso, a biossimilaridade também foi demonstrada através de testes funcionais in vitro e estudos em animais in vivo.[1]
O estudo MB02-A-05-18 fase I, randomizado 1:1:1, duplo-cego, de três braços comparou a farmacocinética, segurança e imunogenicidade entre **Elovie®**, Avastin® licenciado nos Estados Unidos e Avastin® licenciado na Europa em voluntários saudáveis do sexo masculino entre 18 e 55 anos. Os participantes do estudo receberam dose única de **Elovie®**, Avastin® (EUA) e Avastin® (Europa) na dose de 3 mg/kg IV em infusão de 90 minutos. A análise estatística confirmou que os dados PK entre as **Elovie®**, Avastin® (EUA) e Avastin® (Europa) são semelhantes para AUC(0-∞), Cmax e AUC(0-t), uma vez que o IC90% para os mínimos quadrados geométricos estavam dentro dos limites de bioequivalência predefinidos de 0,80 a 1,25. A concentração sérica de bevacizumabe versus perfis de tempo após a infusão IV foi semelhante entre os tratamentos **Elovie®**, Avastin® (EUA) e Avastin® (Europa), diminuindo lentamente de forma bifásica com valores t1/2 médios geométricos de 443 horas (18,46 dias), 458 horas (19,08 dias) e 429 horas (17,9 dias), respectivamente (Figuras 3 e 4).[2]
Figura 3. Perfis de tempo de concentração sérica média aritmética de bevacizumabe após dose única intravenosa de Elovie®, Avastin® EUA e Avastin® Europa em indivíduos saudáveis do sexo masculino até o dia 14 do estudo (escala linear e semilogarítmica) (população PK)



Fonte: Estudo MB02-A-05-18 (NCT04238663; EudraCT Number: 2019-001894-10).[2]
Figura 4. Perfis de tempo de concentração sérica média aritmética de bevacizumabe após dose única intravenosa de Elovie®, Avastin® EUA e Avastin® Europa em indivíduos saudáveis do sexo masculino ao longo de todos os dias (escala linear e semilogarítmica) (população PK)



Fonte: Estudo MB02-A-05-18 (NCT04238663; EudraCT Number: 2019-001894-10).[2]
A imunogenicidade foi avaliada nos 114 indivíduos incluídos no estudo. A maioria dos indivíduos não desenvolveu anticorpos antidrogas (ADA) e naqueles que testaram positivo para ADA, a maioria foi transitória e com título baixo, sem efeito na farmacocinética ou segurança. A incidência de ADA foi semelhante nos três braços do estudo.[2]
O estudo das propriedades farmacodinâmicas também demonstrou alta similaridade na atividade biológica do **Elovie®** e bevacizumabe referência, demonstrada por similaridade nos seguintes itens:[1]
- Atividade de ligação específica a variantes do tipo antígeno VEGF (foi estudada a ligação às variantes VEGF-A, VEGF121a, VEGF165 e VEGF189);
- Atividade de neutralização semelhante ao VEGF;
- Comparação de lotes de **Elovie®** e bevacizumabe referência pelo bioensaio HUVEC (Células Endoteliais Vasculares Umbilicais Humanas);
- Atividade de ligação ao receptor neonatal (FcRn), preditiva de comportamento farmacocinético semelhante;
- Ligação a receptores efetores da função (FcR);
- Ligação ao complemento (C1q).
1. Dossiê de registro, 2020
2. A Randomized, Double-Blind, Three-Arm, Single Dose, Parallel Study To Compare the Pharmacokinetics, Safety and Immunogenicity of MB02 (Bevacizumab Biosimilar Drug), US licensed Avastin® and EU-approved Avastin® in Healthy Male Volunteers (Sponsor ref No.: MB02-A-05-18; NCT04238663; EudraCT Number: 2019-001894-10)
Dados de segurança não-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 vez 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 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 do efeito 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 equivalente, aproximadamente, 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 cicatrização de feridas em coelhos com doses abaixo da dose terapêutica proposta, a capacidade de bevacizumabe exercer impacto adverso sobre cicatrização de feridas no homem 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 entre albumina e 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, usado 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
Elovie® é contraindicado a 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 **Elovie®** pode resultar em efeitos adversos na gravidez.
Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em gestantes (vide item "Advertências e precauções- Toxicidade reprodutiva"). Sabe-se que IgG cruzam a barreira placentária e que **Elovie®** pode inibir a angiogênese no feto. No período pós-comercialização de Avastin® foram observados casos de anormalidades fetais em mulheres tratadas com bevacizumabe isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item "Reações adversas – Experiência pós-comercialização"). Portanto, **Elovie®** não deve ser usado durante a gravidez.
Contracepção
Em mulheres com potencial para engravidar, medidas contraceptivas adequadas devem ser utilizadas durante o tratamento com **Elovie®**. Com base em considerações farmacocinéticas, as medidas contraceptivas devem ser utilizadas durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Elovie®**.
Fertilidade
O **Elovie®** 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 **Elovie®** (vide "Advertências e Precauções"). [illegible] fertilidade feminina. Um subgrupo com 295 mulheres pré-menopausadas demonstrou alta incidência de novos casos de insuficiência ovariana no grupo Avastin®, 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 a 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, **Elovie®** pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento do lactente. Portanto, as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento e a não amamentar durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Elovie®**.

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.
Excipientes **Elovie®** injetável 100 mg (25 mg/mL) e 400 mg (25 mg/mL) contém trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.
Perfurações gastrintestinais e fístulas
Pacientes podem estar sob risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrintestinal (vide item "Reações adversas") e de vesícula biliar (vide itens "Reações adversas" e "Experiência Pós-comercialização") quando tratados com **Elovie®**. **Elovie®** deve ser suspenso permanentemente em pacientes que desenvolverem perfuração gastrintestinal. Pacientes em tratamento com **Elovie®** para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático podem apresentar risco aumentado de fístula entre a vagina e qualquer parte do trato gastrintestinal (fístula gastrintestinal-vaginal) (vide item "Reações adversas"). Radiação prévia é um fator de risco para perfuração gastrintestinal e para fístula gastrintestinal-vaginal em pacientes tratadas com **Elovie®** para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático, e todas as pacientes com perfuração gastrintestinal e fístula gastrintestinal-vaginal apresentaram histórico de radiação prévia.
Fístula não gastrintestinal (vide item "Reações adversas")
Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula quando tratados com **Elovie®**.
O tratamento com **Elovie®** deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com fístula traqueoesofágica ou qualquer fístula grau 4. A informação disponível ainda é limitada quanto ao uso contínuo de **Elovie®** em pacientes com outros tipos de fístula. Em casos de fístula interna não gastrintestinal, a descontinuação de **Elovie®** deve ser considerada.
Hemorragia (vide item "Reações adversas")
Pacientes tratados com **Elovie®** apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. **Elovie®** deve ser suspenso definitivamente em pacientes que apresentarem sangramento graus 3 ou 4 durante o tratamento. Hemorragia grave ou fatal, incluindo hemoptise, sangramento gastrintestinal, hemorragia do SNC, epistaxe e sangramento vaginal ocorrem até cinco vezes mais frequentemente em pacientes recebendo **Elovie®**, em comparação a pacientes recebendo apenas quimioterapia.
Baseando-se em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no SNC não tratados foram rotineiramente excluídos dos ensaios clínicos com **Elovie®**. 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 **Elovie®** deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.
Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de **Elovie®** 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 **Elovie®**, visto que pacientes com tais condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com **Elovie®** nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com **Elovie®** não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento grau 3 ou maior quando tratados com dose plena de varfarina e **Elovie®** 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 **Elovie®** podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar / hemoptise grave e, em alguns casos, fatal. Pacientes com hemorragia pulmonar / hemoptise recente (> ½ colher de chá de sangue) não devem ser tratados com **Elovie®**.
Hipertensão
Foi observada incidência aumentada de hipertensão em pacientes tratados com **Elovie®**. 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 **Elovie®**. Não existem informações sobre o efeito de **Elovie®** em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com **Elovie®**. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com **Elovie®** (vide item "Reações adversas").
Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão baseada na avaliação individual do paciente afetado. **Elovie®** 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 (IRM). Em pacientes que desenvolvem SEPR, o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle de hipertensão, é recomendado juntamente à descontinuação de bevacizumabe. A segurança da retomada do tratamento com bevacizumabe em pacientes que anteriormente tenham apresentado SEPR não é conhecida (vide item "Experiência pós-comercialização").
Tromboembolismo arterial
Em estudos clínicos, a incidência de tromboembolismo arterial, incluindo acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório (AIT) e infarto agudo do miocárdio (IAM), foi maior em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com quimioterapia, em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia.
Bevacizumabe deve ser definitivamente interrompido em pacientes que desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais.
Pacientes que recebem **Elovie®** 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 **Elovie®**. Recomenda-se cautela ao tratar tais pacientes com **Elovie®**.
Tromboembolismo venoso (vide item "Reações adversas")
Pacientes sob tratamento com **Elovie®** podem estar sob risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar.
Pacientes tratados com **Elovie®** para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático podem estar sob risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos.
Elovie® deve ser descontinuado em pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau 4 (risco de morte), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau ≤ 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 à insuficiência cardíaca congestiva sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização.
Deve-se ter cautela ao tratar com **Elovie®** pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva preexistente.
A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e tinha recebido tratamento prévio com antraciclinas, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco para ICC estavam presentes.
Nas pacientes do estudo AVF3694g que receberam tratamento com antraciclinas e que não receberam antraciclinas previamente, não foi observado aumento da incidência de todos os graus de ICC no grupo antraciclina + bevacizumabe em comparação ao grupo em tratamento somente com antraciclinas. Eventos de ICC 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 antraciclinas 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 associados ao bevacizumabe, em comparação à quimioterapia sem adição de bevacizumabe.
Cicatrização
Elovie® pode afetar de forma adversa o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais.
O tratamento com **Elovie®** 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 tratamento com **Elovie®**, o medicamento deve ser suspenso até que a ferida esteja completamente cicatrizada. O tratamento com **Elovie®** deve ser suspenso antes de cirurgia eletiva (vide item "Reações adversas").
Fasciite necrosante, incluindo casos fatais, tem sido raramente relatada em pacientes tratados com bevacizumabe. É geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrintestinal ou formação de fístula. Em pacientes que desenvolvam fasciite necrosante, deve-se iniciar prontamente o tratamento adequado e interromper o tratamento com **Elovie®**.
Proteinúria (vide item "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 grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados com bevacizumabe. Em caso de síndrome nefrótica, o tratamento com bevacizumabe deve ser permanentemente descontinuado.
Genotoxicidade / carcinogenicidade
Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico e mutagênico de **Elovie®**.
Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de **Elovie®** 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 macacas cynomolgus tratadas com Avastin® durante 13 ou 26 semanas. As doses associadas com esse efeito foram ≥ quatro vezes a dose terapêutica humana ou ≥ duas vezes acima da exposição humana esperada, com base nas concentrações séricas médias em macacas. Em coelhos, a administração de 50 mg/kg de bevacizumabe resultou em redução significativa do peso ovariano e do número de corpos lúteos. Os resultados em macacas 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 coelhos. 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. As evoluções fetais adversas foram observadas em todas as doses testadas, de 10 a 100 mg/kg. Informações sobre as malformações fetais observadas no período de pós-comercialização estão apresentadas nos itens "Contraindicações e Reações adversas".
Reações de hipersensibilidade e à infusão
Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e hipersensibilidade. Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe, como esperado para qualquer infusão de anticorpo monoclonal humanizado em uso terapêutico. Caso alguma reação ocorra, a infusão deve ser interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas. A pré-medicação sistêmica não se justifica.
Insuficiência ovariana / fertilidade
Bevacizumabe pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com **Elovie®**, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres com potencial de engravidar.
Uso geriátrico
A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento com **Elovie®**.
Uso pediátrico
A eficácia e a segurança de **Elovie®** em pacientes pediátricos e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.
Elovie® 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 Avastin® (vide item "Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica, Desenvolvimento epifisário").
Pacientes com insuficiência hepática ou renal
A eficácia e a segurança de **Elovie®** 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 **Elovie®** 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 análises de farmacocinética populacional, não foi observada interação clinicamente relevante da quimioterapia coadministrada na farmacocinética de bevacizumabe. Também não houve diferenças clinicamente relevantes nem estatisticamente significativas na depuração de bevacizumabe em pacientes que receberam Avastin® em monoterapia, em comparação a pacientes que receberam Avastin® em combinação com alfainterferona 2a, erlotinibe ou quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina-paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina ou cisplatina / gencitabina).
Efeito de bevacizumabe na farmacocinética de outros agentes antineoplásicos
Não foi observada interação clinicamente relevante de bevacizumabe na farmacocinética da coadministração de alfainterferona 2a, erlotinibe (e seu metabólito ativo OSI-420), ou as quimioterapias de irinotecano (e seu metabólito ativo SN38), capecitabina, oxaliplatina (como determinado pela medida de platina livre e total), e cisplatina. Conclusões do impacto de bevacizumabe na farmacocinética de gencitabina não podem ser determinadas.
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. Adicionalmente, 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 de administração concomitante de radioterapia e **Elovie®** não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Antes de aberto, **Elovie®** deve ser mantido em refrigerador, em temperatura de 2 a 8 ºC, protegido da luz até o momento da utilização.
Elovie® não contém nenhum conservante antimicrobiano; portanto, depois de aberto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. Depois de misturado com soro fisiológico para administração, o produto deve ser utilizado imediatamente.
Se não utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário, não devendo ultrapassar 24 horas em temperatura de 2 a 8 ºC.
NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.
Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 30 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. Guarde-o em sua embalagem original.
Elovie® em seu frasco-ampola original é um líquido estéril para perfusão intravenosa (IV), incolor ou de coloração levemente castanho-clara.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Preparação e administração da solução de infusão
Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de **Elovie®**. Dispositivos de transferência de sistemas fechado (closed system transfer devise – CSTD) não são recomendados para a preparação de **Elovie®**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. Retire a quantidade necessária de **Elovie®** 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 **Elovie®** 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 **Elovie®** e bolsas de cloreto de polivinila ou poliolefina. Foi observado um perfil de degradação dependente de concentração de **Elovie®** quando diluído com soluções de dextrose (5%).
Infusões de **Elovie®** não devem ser administradas ou misturadas com soluções de dextrose ou glicose.
Descarte
Como o produto não contém conservantes, todo o restante não usado do frasco-ampola de **Elovie®** deve ser descartado.
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 **Elovie®**. Não administrar em injeção intravenosa direta ou em bolus.
A dose inicial de **Elovie®** 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 **Elovie®**, por causa da presença de eventos adversos, não é recomendada. Se indicado, **Elovie®** deve ser suspenso ou temporariamente interrompido (vide item "Advertências e precauções").
Atenção
A velocidade de infusão recomendada não deve ser excedida.
Dosagem padrão
Câncer colorretal metastático (CCRm)
Tratamento de primeira linha
Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin; 5-fluorouracil/leucovorin e irinotecano ou 5-fluoracil/leucovorin e oxaliplatina, a dose recomendada de **Elovie®** é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.
Quando administrado em combinação com capecitabina e oxaliplatina, a dose recomendada de **Elovie®** é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.
Tratamento de segunda linha sem utilização prévia de **Elovie®**
Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil e leucovorin, seguido de 5-fluorouracil com oxaliplatina, a dose recomendada de **Elovie®** 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 de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.
Tratamento de segunda linha com utilização prévia de **Elovie®**
Quando administrado em combinação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina, a dose recomendada de **Elovie®** 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 **Elovie®** em primeira linha de tratamento, mantido continuamente até a nova progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.
A quimioterapia utilizada no tratamento de segunda linha com utilização prévia de **Elovie®** deve ser diferente daquela utilizada para o tratamento de primeira linha.
Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente
Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células em combinação com quimioterapia à base de platina: **Elovie®** é administrado em combinação com quimioterapia à base de platina, em até seis ciclos de tratamento seguidos de **Elovie®** em monoterapia até progressão da doença.
A dose recomendada de **Elovie®**, quando usado em associação 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 **Elovie®**, quando usado em associação 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 **Elovie®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.
Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células com mutações ativadoras de EGFR em combinação com erlotinibe
A dose recomendada de **Elovie®**, quando usado em associação 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 de **Elovie®** em associação com erlotinibe seja mantido 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 **Elovie®** 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 **Elovie®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.
Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)
A dose recomendada de **Elovie®** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas, por infusão intravenosa.
Recomenda-se que o tratamento com **Elovie®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.
Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário
A dose recomendada de **Elovie®** administrada por infusão intravenosa é a seguinte:
Tratamento em primeira linha: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em associação a carboplatina e paclitaxel por até seis ciclos de tratamento, seguido pelo uso continuado de **Elovie®** em monoterapia por 15 meses ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro.
Tratamento da 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 continuado de **Elovie®**, em monoterapia até a progressão da doença.
Alternativamente 15 mg/kg a cada 3 semanas quando administrado em combinação com carboplatina e gencitabina por seis ciclos (até o máximo dez ciclos), seguidos do uso contínuo de **Elovie®** como agente único até a progressão da doença.
Tratamento da 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 doxorrubicina lipossomal peguilada [vide item "Resultados de Eficácia - MO22224 (AURELIA)" para regimes de quimioterapia]. Como alternativa, 15 mg/kg de peso a cada três semanas em associação a topotecana administrada nos Dias 1-5, a cada três semanas [vide item "Resultados de Eficácia - MO22224 (AURELIA)" para regimes de quimioterapia]. Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Câncer de colo do útero
Elovie® é administrado em associação a um dos seguintes regimes quimioterápicos: paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana (vide item "Resultados de Eficácia – Estudo GOG-0240" para mais detalhes dos regimes de quimioterapia).
A dose recomendada de **Elovie®** é 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas por infusão intravenosa.
Recomenda-se que o tratamento com **Elovie®** 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência de estudos clínicos
Resumo do perfil de segurança
O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com vários tipos de câncer tratados com Avastin®, predominantemente em combinação com quimioterapia. O perfil de segurança da população clínica de aproximadamente 5.200 pacientes é apresentado nesse item.
Os eventos adversos mais graves foram:
• Perfurações gastrintestinais (vide item "Advertências e precauções");
• Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar / hemoptise, mais comum em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (vide item "Advertências e precauções");
• Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").
As análises dos dados de segurança clínica sugerem que as ocorrências de hipertensão e proteinúria durante o tratamento com Avastin® são, provavelmente, dose dependente. Os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que recebem Avastin® 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 Avastin® em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações, de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum (≥1 / 10); comum (≥1 / 100 a <1/10); incomum (≥1 / 1.000 a <1 / 100); raro (≥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 graus 3 – 5 do NCI-CTC – National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) ou com no menos uma diferença de 10%, quando comparada ao braço controle (reações graus 1 – 5 NCI-CTC), em no menos um dos estudos clínicos principais. A reação adversa é adicionada à categoria apropriada na tabela a seguir, de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos principais estudos clínicos. 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, Avastin® pode exacerbar essas reações, quando combinado com agentes quimioterápicos. Exemplos incluem síndrome de eritrodisestesia palmoplantar com doxorrubicina lipossomal peguilada ou capecitabina, neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina, desordens ungueais ou alopecia com paclitaxel, e paroniquia com erlotinibe.

Tabela 24. Reações adversas comuns e muito comuns

Classe de sistema orgânico	Reações adversas 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%)	Muito comum (≥ 10%)
Infecções e infestações		Sepse Abscesso Celulite Infecção	Paroníquia
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Distúrbios no metabolismo e na nutrição		Desidratação Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Acidente cerebrovascular Síncope Sonolência Cefaleia	Disgeusia Cefaleia Disartria
Distúrbios oculares			Distúrbios oculares Lacrimejamento aumentado
Distúrbios cardíacos		Insuficiência cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Distúrbios 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 gastrintestinais	Diarreia Náusea Vômito Dor abdominal	Perfuração intestinal Obstrução íleo intestinal Fístula reto-vaginal** Distúrbios gastrintestinais Estomatite Proctalgia	Obstipação Estomatite Hemorragia retal Diarreia
Distúrbios endócrinos			Insuficiência ovariana*
Distúrbios de 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 do local de administração	Astenia Fadiga	Dor Letargia Inflamação mucosa	Febre Astenia Dor Inflamação mucosa
Sistema reprodutivo e mama		Dor pélvica	
Exames complementares de diagnóstico			Perda de peso

* Baseado no subestudo AVF3077s (NSABP C-08) com 295 pacientes.
** Fístula reto-vaginal é a forma mais comum de fístula na categoria fístula gastrintestinal-vaginal.
Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas de estudos clínicos
As seguintes reações adversas, relatadas usando NCI-CTC para avaliação de toxicidade, foram observadas em pacientes tratados com Avastin®:
Perfuração gastrintestinal e fístula (vide item "Advertências e precauções")
Avastin® vem sendo associado a casos graves de perfuração gastrintestinal. Perfurações gastrintestinais têm sido relatadas em estudos clínicos com incidência de menos de 1% em pacientes com câncer metastático de mama ou de pulmão de não pequenas células não escamoso, de até 2% em pacientes com câncer metastático de células renais ou câncer de ovário e até 2,7% (incluindo fístula gastrintestinal e abscesso) em pacientes com câncer colorretal metastático.
Evolução fatal foi relatada em, aproximadamente, um terço dos casos graves de perfuração gastrintestinal, que representa entre 0,2% e 1% de todos os pacientes tratados com Avastin®.
A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), perfurações gastrintestinais (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 de base, 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 gastrintestinal e Avastin® não foi estabelecida.
Em um estudo com pacientes com câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático, a incidência de fístula gastrintestinal-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 fístula gastrintestinal-vaginal podem também ter obstruções intestinais e necessitar de intervenção cirúrgica, bem como ostomias.
Fístulas não gastrintestinais (vide item "Advertências e precauções")
Avastin® foi associado com casos graves de fístula, incluindo eventos que resultaram em óbito.
A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), 1,8% dos pacientes tratados com Avastin® e 1,4% dos pacientes no braço controle apresentaram fístula não gastrintestinal-vaginal, vesical ou do trato genital feminino.
Relatos incomuns (≥ 0,1% a < 1%) de outros tipos de fístula, que envolvem áreas do corpo que não o trato gastrintestinal (broncopleural e biliar) foram observados em várias indicações. Fístulas também foram observadas na experiência pós-comercialização.
Os eventos foram observados em diferentes períodos durante o tratamento, variando desde uma semana até mais de 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 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 de quimioterapia.
Os eventos hemorrágicos observados nos estudos clínicos com Avastin® foram, predominantemente, hemorragia associada ao tumor (vide 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 Avastin®, 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 Avastin® e a histologia escamosa. Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com histologia escamosa conhecida ou mista com predominância de histologia escamosa foram excluídos dos estudos subsequentes, embora os pacientes com histologia do tumor desconhecida tenham sido incluídos.
Nos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, excluindo histologia com predomínio escamoso, os eventos de todos os graus foram observados com frequência de até 9,3%, quando tratados com Avastin® mais quimioterapia, em comparação com até 5% dos pacientes tratados com quimioterapia isolada. Os 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 com quimioterapia isolada. Hemorragia pulmonar / hemoptise grave ou maciça pode ocorrer repentinamente e, em até dois terços dos casos de hemorragias pulmonares graves, resultou em evento fatal.
Hemorragias gastrintestinais, incluindo hemorragia retal e melena, foram observadas em pacientes com câncer colorretal e avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.
A incidência de sangramento do sistema nervoso central em pacientes com metástases de SNC não tratadas que receberam bevacizumabe não foi prospectivamente avaliada em estudos clínicos randomizados. Em análise exploratória retrospectiva, a partir de dados de 13 estudos randomizados concluídos em pacientes com tumores de vários tipos, três pacientes [de um total de 91 (3,3%) com metástases cerebrais] apresentaram sangramento de SNC (todos grau 4), quando tratados com bevacizumabe, em comparação a um caso (grau 5) entre os 96 pacientes (1%) que não foram expostos a bevacizumabe. Em dois estudos subsequentes em pacientes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 pacientes), foi relatado um caso de sangramento de SNC 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 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, foi observada incidência total de hipertensão (todos os graus) variando de até 42,1% nos braços com Avastin® em comparação com até 14% nos braços controle. A incidência total de hipertensão graus 3 e 4 NCI-CTC em pacientes que receberam Avastin® variou de 0,4% a 17,9%. Hipertensão 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 bevacizumabe em combinação com erlotinibe como primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de não-pequenas células, não escamoso com mutações ativadoras de EGFR, em comparação com 14,3% dos pacientes tratados somente com erlotinibe. Hipertensão de grau 3 ocorreu em 60,0% dos pacientes tratados com bevacizumabe em combinação com erlotinibe, em comparação a 11,7% dos pacientes tratados somente com erlotinibe. Não houve eventos de hipertensão graus 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 Avastin® 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 Avastin® 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 resolvem-se ou melhoram dentro de dias, apesar de alguns pacientes desenvolverem sequelas neurológicas.
Tromboembolismo
– Tromboembolismo arterial
Incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais foi observada em pacientes tratados com Avastin®, incluindo acidentes cerebrovasculares, 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 de controle da quimioterapia. Evento fatal foi relatado em 0,8% dos pacientes que receberam Avastin® em combinação com quimioterapia, em comparação com 0,5% dos pacientes que receberam apenas quimioterapia.
Acidentes cerebrovasculares (incluindo ataques isquêmicos transitórios) ocorreram em até 2,7% dos pacientes tratados com Avastin®, em comparação com até 0,5% dos pacientes no grupo de controle; infarto do miocárdio em até 1,4% dos pacientes tratados com Avastin®, em comparação com até 0,7% dos pacientes nos grupos de controle.
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 que recebeu quimioterapia.
– Tromboembolismo venoso (vide item "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 de controle que receberam quimioterapia. Eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Eventos tromboembólicos venosos graus 3 – 5 foram relatados em até 7,8% dos pacientes tratados com quimioterapia mais bevacizumabe, 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 de colo do útero persistente, recorrente ou metastático (estudo GOG-0240), eventos tromboembólicos venosos graus 3 – 5 foram relatados em até 10,6% dos pacientes tratados com quimioterapia e bevacizumabe, 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 fase III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g e AVF3693g), com pacientes com câncer de mama metastático, insuficiência cardíaca congestiva grau 3 ou maior, reportada em pacientes tratados com Avastin® em combinação com quimioterapia, foi de até 3,5%, comparada com até 0,9% nos braços controle.
Para os pacientes do estudo AVF3694g, que receberam antraciclinas concomitantemente ao bevacizumabe, a incidência de ICC grau 3 ou superior para os respectivos braços controle e bevacizumabe, foram semelhantes aos de outros estudos em câncer de mama metastático: 2,9% no braço antraciclina + bevacizumabe e 0% no braço antraciclina + placebo. Adicionalmente, no estudo AVF3694g, as incidências de ICC todos os graus foram semelhantes entre os braços 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 Avastin®, pacientes com ICC grau II – IV (NYHA) preexistente foram excluídos, portanto, não há informações disponíveis sobre o risco de ICC nessa população.
A exposição prévia a antraciclinas 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 doxorrubicina superiores a 300 mg/m2. Esse estudo clínico fase III comparou rituximabe / ciclofosfamida / vincristina / doxorrubicina/ 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 doxorrubicina; a taxa foi maior no braço R-CHOP e bevacizumabe.
Cicatrização de feridas (vide item "Advertências e precauções")
Como Avastin® pode ter impacto adverso sobre a cicatrização de feridas, pacientes submetidos à 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.
Nos estudos de câncer de mama metastático e localmente recorrente, complicações na cicatrização de feridas graus 3 a 5 foram observadas em até 1,1% das pacientes que receberam Avastin®, em comparação com até 0,9% das pacientes dos braços de controle.
Proteinúria (vide item "Advertências e precauções")
Em estudos clínicos, a 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 grau 3 foi relatada em até 8,1% dos pacientes tratados. Proteinúria grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados.
Os pacientes com histórico de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria, quando tratados com Avastin®. Existem evidências sugerindo que proteinúria grau 1 pode estar relacionada à dose de Avastin®. Recomenda-se efetuar um exame de proteinúria antes do início da terapia com Avastin®. Na maioria dos estudos clínicos, níveis proteicos na urina ≥ 2 g/24h levaram à interrupção de Avastin® até a recuperação dos níveis para < 2 g/24h.
Reações de hipersensibilidade e à infusão
Em alguns estudos clínicos, reações anafiláticas e do tipo anafilactoide foram notificadas mais frequentemente em pacientes tratados com Avastin® em combinação com quimioterapia que apenas com quimioterapia. A incidência dessas reações, em alguns estudos clínicos de Avastin®, é comum (de até 5% em pacientes tratados com bevacizumabe).
Insuficiência ovariana / fertilidade
A incidência de novos casos de insuficiência ovariana, definida como amenorreia por três ou mais meses, nível de FSH ≥ 30 mIU/mL e teste β-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 de longa duração do tratamento com bevacizumabe na 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 cerebrovasculares, ataques isquêmicos transitórios e infarto do miocárdio, em comparação com os pacientes com idade ≤ 65 anos, quando tratados com Avastin® (vide item "Advertências e precauções"). Outras reações com maior frequência em pacientes acima de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia graus 3 – 4, neutropenia, diarreia, náusea, cefaleia e fadiga em todos os graus. Em um estudo clínico, a incidência de hipertensão grau ≥ 3 foi duas vezes maior nos pacientes > 65 anos do que no grupo mais jovem (< 65 anos). Em um estudo com pacientes de câncer de ovário recorrente resistente à platina, foram também reportados alopecia, inflamação na mucosa, neuropatia sensorial periférica, proteinúria e hipertensão e ocorreram em uma taxa de, pelo menos, 5% maior no braço QT + BV para pacientes ≥ 65 anos tratados com bevacizumabe, quando comparado com os pacientes < 65 anos tratados com bevacizumabe.
A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático (estudo AVF2107), não se observou aumento na incidência de outros eventos relacionados a Avastin®, incluindo perfuração gastrintestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em pacientes idosos (> 65 anos) que receberam Avastin®, em comparação aos pacientes com idade ≤ 65 anos também tratados com Avastin®.
Alterações laboratoriais
Neutropenia, leucopenia e presença de proteinúria podem estar associadas ao tratamento com Avastin®.
De acordo com estudos clínicos, as seguintes alterações laboratoriais graus 3 e 4 foram observadas com incidência aumentada (≥ 2%) nos pacientes tratados com Avastin®, em comparação àqueles nos grupos controle: hiperglicemia, hemoglobina diminuída, hipocalemia, 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 vez o nível basal), ambas com e sem proteinúria, estão associadas ao uso de Avastin®. A elevação observada na creatinina sérica não foi associada a 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 Avastin® (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 (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000).

Tabela 25. Reações adversas de acordo com a experiência pós-comercialização

Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	
Fasciite necrosante[1,2]	Raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade[3]	Desconhecido
Reações à infusão[3]	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	
Encefalopatia hipertensiva[2,4]	Muito raro
Síndrome da encefalopatia posterior reversível[2]	Raro
Distúrbios vasculares	
Microangiopatia trombótica renal, manifestada clinicamente como proteinúria[2,4]	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Perfuração do septo nasal	Desconhecido
Hipertensão pulmonar	Desconhecido
Disfonia	Comum
Distúrbios gastrointestinais	
Úlcera gastrintestinal	Desconhecido
Distúrbios hepatobiliares	
Perfuração da vesícula biliar	Desconhecido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Osteonecrose da mandíbula[5]	Desconhecido
Osteonecrose em regiões diferentes da mandíbula[6,7]	Desconhecido
Distúrbios congênitos, familiares e genéticos	
Anormalidades fetais[8]	Desconhecido

1 Geralmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula.
2 Ver item "Advertências e precauções".
3 A seguir, são possíveis co-manifestações: dispneia / dificuldade respiratória, rubor / vermelhidão / erupção cutânea, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigênio, dor torácica, rigidez e náusea / vômito.
4 Ver item "Reações adversas".
5 Casos de osteonecrose da mandíbula foram observados em pacientes tratados com Avastin®, principalmente em associação com o uso prévio ou concomitante de bisfosfonatos.
6 Casos observados em pacientes pediátricos tratados com Avastin®.
7 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.
8 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 exsudativa 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 exsudativa 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 exsudativa 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%).
Descrição de reações adversas medicamentosas dos estudos clínicos com Elovie®
A proporção de pacientes que relatou pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (EAET), EAET graus 3 ou 4 e eventos adversos graves (EAG) foi semelhante nos dois grupos de tratamento (**Elovie®** e bevacizumabe referência) tanto no estudo BEVZ92-A-01-13 quanto no estudo STELLA. Não foram observados novos eventos adversos para **Elovie®**.[1,2]
Imunogenicidade
A incidência de anticorpos anti-bevacizumabe foi similar nos dois braços de tratamento do estudo BEVZ92-A-01-13 (Elodie-FOLFOX ou FOLFIRI versus Avastin®-FOLFOX ou FOLFIRI). Todos os 140 pacientes que receberam tratamento foram analisados quanto aos anticorpos anti-bevacizumabe. No grupo **Elovie®**, dois pacientes desenvolveram anticorpos anti-bevacizumabe (um no ciclo 8 e outro na consulta de 12 meses do estudo). No grupo bevacizumabe referência, um paciente teve anticorpos anti-bevacizumabe positivo no ciclo 8, sendo que este paciente apresentou resultados positivos para anticorpos anti-bevacizumabe no início do estudo. Não foram observados efeitos na farmacocinética, eficácia ou segurança desses três pacientes.[1]
No estudo STELLA a avaliação da imunogenicidade não mostrou diferenças significativas entre **Elovie®** e bevacizumabe referência. A maioria dos indivíduos testou negativo para anticorpos anti-bevacizumabe em todos os momentos. A incidência de anticorpos anti-bevacizumabe foi semelhante entre os 2 grupos de tratamento (18% grupo **Elovie®** versus 17,2% grupo Avastin®), sendo a maioria transitória. A ocorrência de anticorpos contra **Elovie®** ou Avastin® não impactou os resultados de eficácia ou se correlacionou com qualquer preocupação de segurança.[2]
1. Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(12):845-55.
2. Clinical study report: final analysis. STELLA – A Randomized, Multicenter, Multinational, Double-Blind Study to Assess the Efficacy and Safety of MB02 (Bevacizumab Biosimilar Drug) Versus Avastin® in Combination with Carboplatin and Paclitaxel for the Treatment of Subjects with Stage IIIB/IV Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). MB02-C-02-17
Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.
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 corpóreo, 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
MS nº:1.0033.0214
Farm. Resp.: Cíntia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/05/2022

Libbs
Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda. Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP CNPJ: 61.230.314/0001-75 www.libbs.com.br
Importado por: Libbs Farmacêutica Ltda. Rua Alberto Correia Francfort, 88 Embu das Artes - SP CNPJ: 61.230.314/0005-07
Fabricado por: Universal Farma, S.L. Del Tejido, 2, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara - Espanha
0800-0135044
libbs@libbs.com.br
UNIVERSAL CODE
Vr.: ELOV_V01-22_ Dim.: 975 x 495_ Cód.: 736590

Alterações	APROVAÇÕES		Libbs
- 06/2022 - Lançamento conforme GAL-CM-2022-0121	Des. ARTES	Tulio Cesar de Faria e Cunha	Assinado de forma digital por Tulio Cesar de Faria e Cunha Dados: 2022.07.01 14:28:37 -03'00'
	DES. TÉCNICO	Emily de Oliveira Chaluppe	Assinado de forma digital por Emily de Oliveira Chaluppe Dados: 2022.07.01 15:54:16 -03'00'
	REGULATÓRIO	Cassia Maria Ramaciotti de Andrade	Assinado de forma digital por Cassia Maria Ramaciotti de Andrade Dados: 2022.07.01 14:40:40 -03'00'
	GARANTIA	Marta Rodrigues de Araujo	Assinado de forma digital por Marta Rodrigues de Araujo Dados: 2022.07.01 15:22:10 -03'00'
	MARKETING	Ellen Ghiraldini Dannias	Assinado de forma digital por Ellen Ghiraldini Dannias DN: cn=Ellen Ghiraldini Dannias, o=Libbs, ou=Gerência Planejamento Marketing B2B, email=ellen.dannias@libbs.com.br, c=BR Dados: 2022.07.01 16:00:04 -03'00'