

BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL: ANÁLISIS INTEGRAL DE LAS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y RECOMENDACIONES ACTUALES



IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL
BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE COLON (CCR)
RECOMENDACIONES ACTUALES
BAJO EL ESTADO DEL ARTE



IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL
BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE COLON (CCR)
RECOMENDACIONES ACTUALES





IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON (CCR)

RECOMENDACIONES ACTUALES BAJO EL ESTADO DEL ARTE

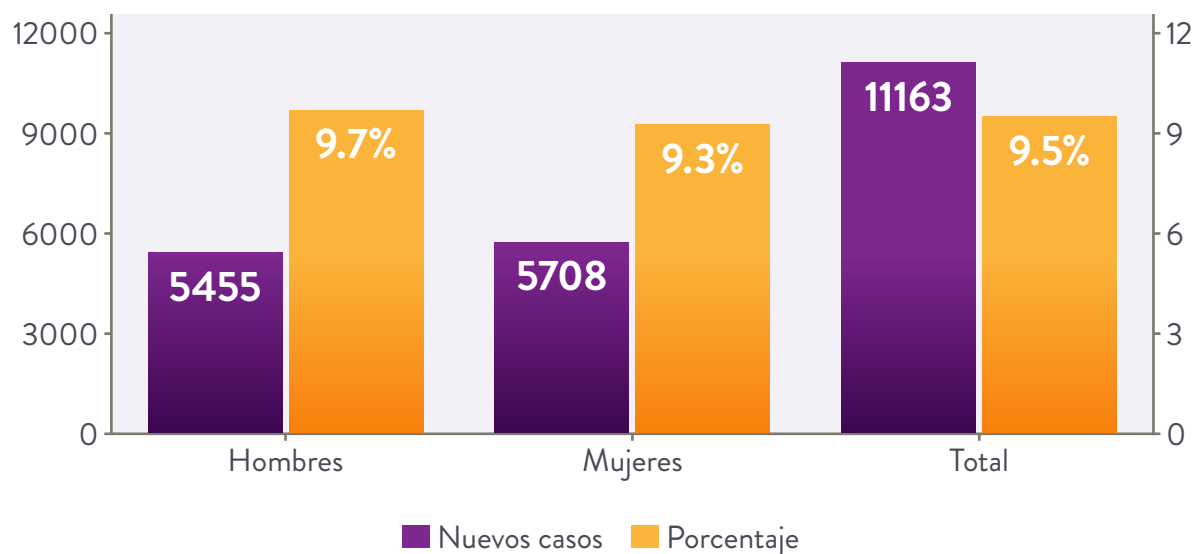


- El cáncer colorrectal representa un desafío significativo en la salud pública latinoamericana, con especial relevancia en Colombia. ⁸ El Bevacizumab ha emergido como una opción terapéutica importante en el manejo de esta patología, especialmente en casos avanzados y metastásicos.⁷

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

- El cáncer de colon ocupa una posición crítica en el panorama oncológico de Colombia, manteniéndose como la segunda neoplasia más común en ambos sexos. Los datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC) para 2023 revelan su significativo impacto en la salud pública, representando el 11.70% del total de casos de cáncer en el país.

DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO



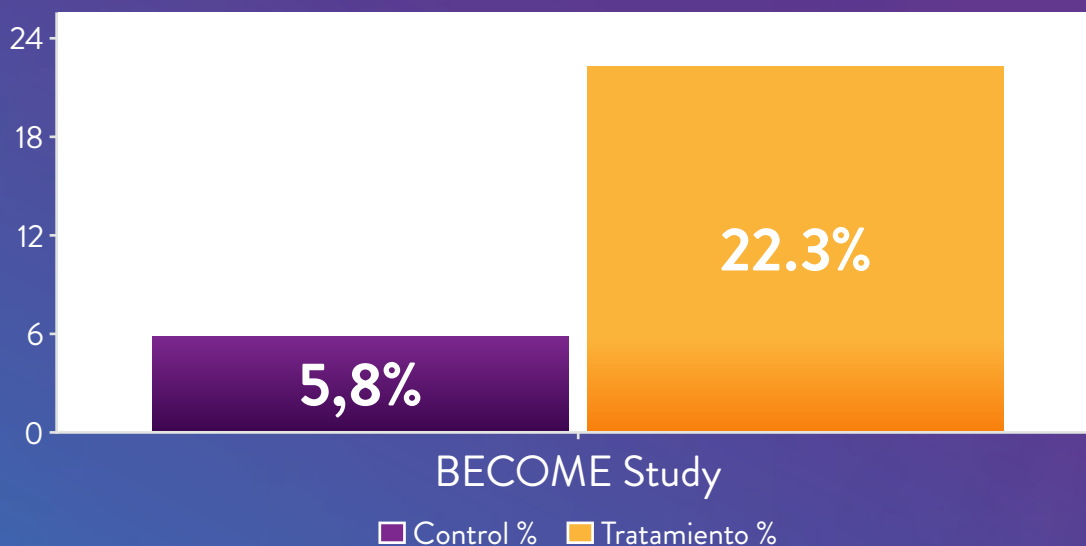
Impacto en Mortalidad: La mortalidad asociada alcanza el 9.9%, traduciendo a 5,640 fallecimientos anuales, posicionándose como la tercera causa de muerte por cáncer en Colombia.



EVIDENCIA CLÍNICA

- La eficacia del Bevacizumab ha sido respaldada por diversos estudios clínicos que han evaluado su papel en diferentes escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal, especialmente en enfermedad metastásica y en combinación con diversos esquemas de quimioterapia.

Comparación de Tasas de Resección R0: mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 + Bevacizumab



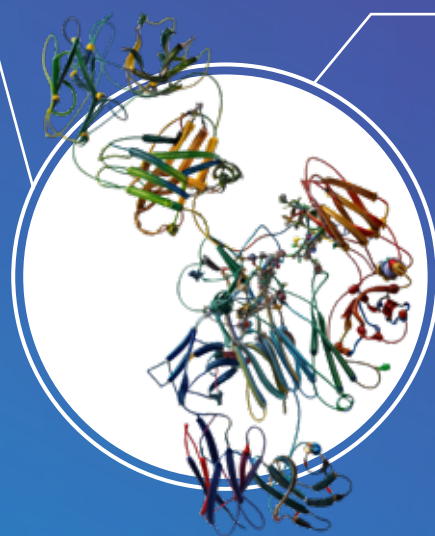
↑ tasa de resección R0
5.8% al 22.3%
con Bevacizumab



Más PFS, OS
y ORR con
Bevacizumab

ESTUDIO BECOME

- Ensayo aleatorizado con 241 pacientes que demostró una mejora significativa en la reseabilidad de metástasis hepáticas. La tasa de resección R0 aumentó del 5.8% al 22.3% con la adición de Bevacizumab al régimen mFOLFOX6.



Molécula de Bevacizumab

ESTUDIOS TRIBE Y TRIBE2

- Estos estudios fase III evidenciaron beneficios significativos en supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR) al combinar FOLFOXIRI con Bevacizumab en CCR oligometastásico.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La incorporación de Bevacizumab al tratamiento se determina según la presentación clínica, estadificación y estado mutacional. Es particularmente relevante en enfermedad localmente irreseccable o médicamente inoperable, donde se combina con diversos protocolos de quimioterapia.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

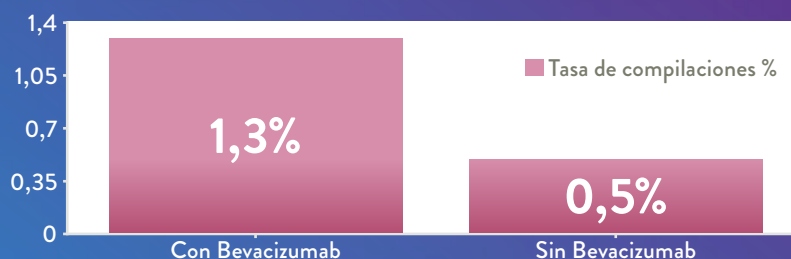
Combinaciones Principales:

- FOLFOX + Bevacizumab
- CAPEOX + Bevacizumab
- FOLFIRI + Bevacizumab
- FOLFIRINOX + Bevacizumab

Alternativas:

- 5-FU ± Leucovorin ± Bevacizumab
- Capecitabine ± Bevacizumab

SEGURIDAD EN CICATRIZACIÓN



Los estudios demuestran una baja incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas tanto con Bevacizumab (1.3%) como sin él (0.5%), diferencia no estadísticamente significativa ($P = 0.63$).

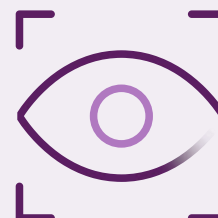
CONSIDERACIONES TEMPORALES CRÍTICAS



- Suspender Bevacizumab 6 semanas antes de la cirugía (dos vidas medias)



- Esperar 6-8 semanas post-operatorias para reiniciar el tratamiento



- Monitorización estrecha durante períodos de transición



IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON (CCR)

RECOMENDACIONES ACTUALES

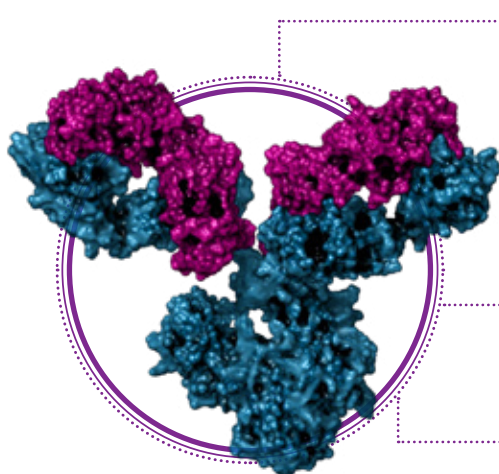
TERAPIA SISTÉMICA PARA ENFERMEDADES AVANZADAS O METASTÁSICAS

SECUENCIACIÓN Y SINCRONIZACIÓN DE LAS TERAPIAS



CONTEXTO GENERAL

El Bevacizumab ha demostrado ser un agente importante en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento. Su eficacia ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos que han explorado diferentes esquemas de administración, combinaciones y estrategias de mantenimiento.⁷



Molécula Bevacizumab

AGENTE IMPORTANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

EN PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

EFICACIA EVALUADA EN MÚLTIPLES ESTUDIOS CLÍNICOS

HALLAZGOS PRINCIPALES



- El Bevacizumab muestra beneficios tanto en primera como en segunda línea de tratamiento ^{1,2}



- La terapia de mantenimiento con Bevacizumab puede ser beneficiosa en casos seleccionados ^{1,2}

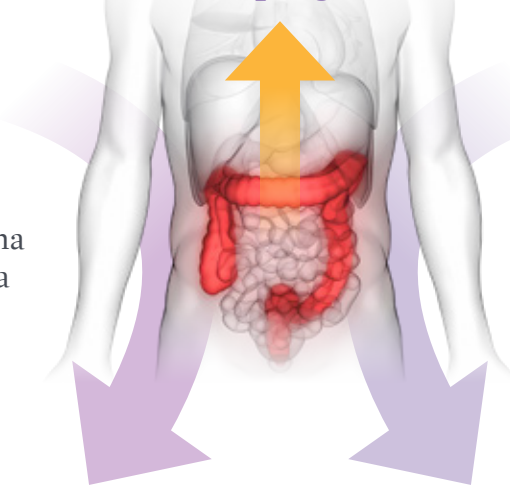


- La dosis de 5 mg/kg es apropiada para tratamiento de segunda línea ⁶

SOBREVIDA GLOBAL EN DIFERENTES ESCENARIOS

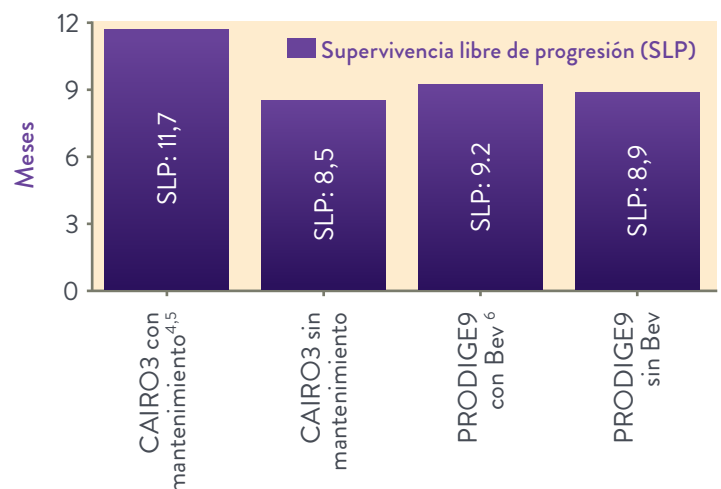
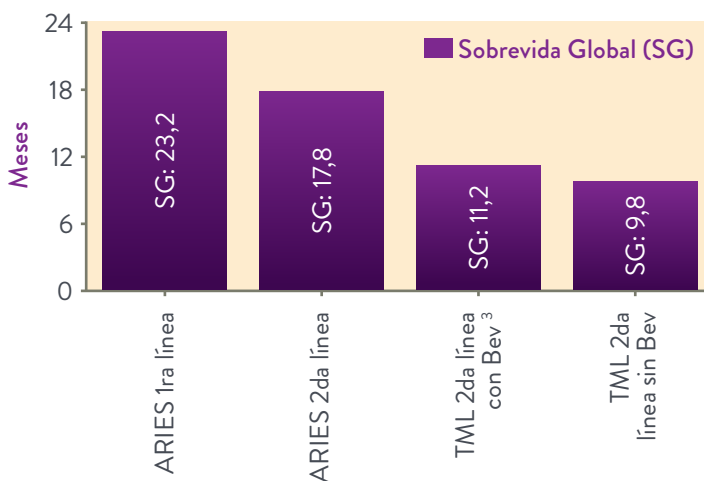
El estudio ARIES demostró una supervivencia global significativa en primera línea de 23.2 meses, mientras que en segunda línea alcanzó 17.8 meses. El estudio TML evidenció que continuar Bevacizumab en segunda línea después de la progresión ofrece una ventaja modesta pero significativa en la supervivencia global. ^{1,2}

Sobrevida global significativa Beneficio en la supervivencia libre de progresión



SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

El estudio CAIRO3 demostró un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión con la terapia de mantenimiento, mientras que PRODIGE9 mostró resultados similares entre los grupos con y sin Bevacizumab de mantenimiento, sugiriendo que la estrategia de mantenimiento debe ser individualizada. ^{4,5}



TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

- Los estudios de primera línea han demostrado consistentemente beneficios en la supervivencia. La combinación con FOLFIRI alcanzó una notable tasa de respuesta del 51.4%, estableciendo su papel fundamental en el tratamiento inicial.^{1,2}

- ARIES: SG 23.2 meses

- NO16966: Beneficio de 1.4 meses en SLP

- FOLFIRI + Bevacizumab: Tasa de respuesta 51.4%

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

- Los estudios TML y BEBYP demostraron que mantener el bloqueo VEGF en segunda línea proporciona un beneficio modesto pero significativo. La dosis óptima se estableció en 5 mg/kg.³

- TML: SG 11.2 vs 9.8 meses

- BEBYP: SLP 6.8 vs 5.0 meses

- 5 mg/kg es la dosis óptima



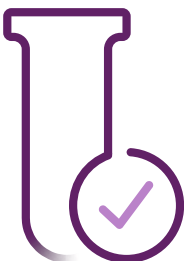
TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Los estudios sobre terapia de mantenimiento han mostrado resultados variables. CAIRO3 demostró beneficios significativos con Capecitabina/Bevacizumab, mientras que PRODIGE9 no encontró beneficio con Bevacizumab solo. Esto sugiere que la estrategia de mantenimiento debe ser personalizada según las características del paciente y la respuesta al tratamiento inicial.¹⁻⁶

CONCLUSIONES PRINCIPALES

La evidencia acumulada respalda el uso de Bevacizumab en diferentes escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. La decisión sobre su uso y la estrategia de mantenimiento debe individualizarse considerando factores del paciente y características de la enfermedad.

- El beneficio de Bevacizumab es consistente en diferentes líneas de tratamiento



- La terapia de mantenimiento puede considerarse en pacientes seleccionados



- El beneficio en segunda línea es modesto pero estadísticamente significativo



Bibliografía:

1. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist*. 2012;17(12):1486-1495. doi:10.1634/theoncologist.2012-0190 2. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin® Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(6):323-332. doi:10.1016/j.clon.2014.03.001 3. Dirk Arnold et al., Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study).. *JCO* 30, CRA3503-CRA3503(2012). DOI:10.1200/jco.2012.30.18_suppl.cra3503 4. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2128-2134. doi:10.1093/annonc/mdx322 5. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015;385(9980):1843-1852. doi:10.1016/S0140-6736(14)62004-3 6. Aparicio T, Linot B, Le Malicot K, et al. FOLFIRI+bevacizumab induction chemotherapy followed by bevacizumab or observation in metastatic colorectal cancer, a phase III trial (PRODIGE 9--FFCD 0802). *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):271-272. doi:10.1016/j.dld.2015.01.146 7. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 5.2024 - August 22, 2024 8. Cancer TODAY. Date Globocan 2022 (versión 1.1). 9. Cuenta de Alto Costo. Indicadores prioritarios para la medición, evaluación y monitoreo de la gestión de riesgo por parte de aseguradores y prestadores en pacientes con cáncer de mama y cuello uterino en Colombia. 10. Version 4.2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). 11. Snoeren N, van Hillegersberg R, Schouten SB, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. *Neoplasia* 2017;19:93-99. 12. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. 13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019. 14. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3175-3184. 15. Moretto R, Rossini D, Zucchelli G, et al. Oligometastatic colorectal cancer: prognosis, role of locoregional treatments and impact of first-line chemotherapy-a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Eur J Cancer* 2020;139:81-89. 16. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:2001225. 17. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Bevacizumab injection, for intravenous use 2022. 18. Inada R, Nagasaka T, Shimokawa M, et al. Phase 3 trial of sequential versus combination treatment in colorectal cancer: The C-cubed study. *Eur J Cancer* 2022;169:166-178. 19. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-1852. 20. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1355-1369. 21. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018;36:674-681. 22. Koerberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26:709-714. 23. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Onco* 2015;16:1493-1505. 24. Hagman H, Frodin JE, Berglund A, et al. A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial *Ann Oncol* 2016;27:140-147. 25. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. 26. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Panitumumab injection for intravenous use. 2021. 27. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. 28. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151. 29. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin® Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:323-332. 30. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:1271-1282. 31. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;317:2392-2401. 32. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37. 33. Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015;26:724-730. 34. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol* 2015;26:1427-1433. 35. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:238-246. 36. 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 the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.

Abxeda®

Bevacizumab

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a su representante de ventas o a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Calle 108 # 51 - 45. Telf.: 742 2525. Bogotá, D.C.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO. COL2335515



ESCANEA EL CÓDIGO QR O VISITA
EL SIGUIENTE LINK

[HTTPS://CO.MEDICINESPRO.ABBOTT/PRODUCTO/ABXEDA/](https://co.medicinespro.abbott/producto/abxeda/)

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE ABXEDA®



ABXEDA®: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Bevacizumab.

REGISTRO SANITARIO: ABXEDA® INVIMA 2020MBT-0019816.

INDICACIONES:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) avanzado, metastásico o recurrente: - Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. - En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del GEN EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF). En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Metástasis al SNC sin tratamiento. Embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Perforación/fistula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fistulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fistulas serias (incluidas fistulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fistulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fistula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fistula traqueoesofágica, cualquier fistula de grado 4 o formación de fistulas que involucre cualquier órgano interno. - Insuficiencia cardíaca: en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada

en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de $\geq 20\%$ o una disminución desde el inicio del 10% hasta $<50\%$ fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca. - Hemorragia: La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis (≥ 2.5 ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente. - Hipertensión: Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva. - Reacciones a la infusión: pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno). - Mortalidad: Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011). - Fascitis necrosante: se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fistulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante. - Eventos adversos oculares: se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación). - Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ): según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. - El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no

está aprobado para uso en pacientes pediátricos). - Insuficiencia ovárica: en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de b-HCG sérica positiva o nivel de FSH <30 mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab. - Síndrome de encefalopatía reversible posterior: se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce. - Proteinuria/síndrome nefrótico: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o > 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o > 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombotica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para ≥ 2 + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria ≥ 2 g / 24 horas; reanudar cuando <2 g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas. - Tromboembolismo: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o ≥ 65 años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimio-terapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE). - Complicaciones de cicatrización de heridas: La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; descontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC

que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009). Preocupaciones relacionadas con la enfermedad: o Insuficiencia renal: se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr ≤ 60 ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011). o Problemas concurrentes de terapia con medicamentos: Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada. Poblaciones especiales: “ Ancianos: los pacientes ≥ 65 años de edad tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos arteriales. “ Parámetros de monitoreo - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura $\geq 2+$. Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca. - AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011). - Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016). - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis. “ Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

Almacenar entre 2 y 8°C. En su envase y empaque original.

La solución para infusión en cloruro de sodio 0,9% es estable hasta por 48 horas almacenado a temperatura entre 2°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA.

Fabricando por: SINERGIUM BIOTECH S.A.

Importado por: LABORATORIO

FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. Cali - Colombia. Bibliografía: 1. Data on file LAFRANCOL S.A.S.