Rx

Avastin®

Bevacizumab

Roche

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc kháng ung thư

1. MÔ TẢ

1.1 Nhóm Dược lý/Điều trị

Thuốc kháng ung thư

Mã ATC: L01X C07

1.2 Dạng trình bày

Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

1.3 Đường dùng

Dung dịch truyền tĩnh mạch vô khuẩn, không màu cho đến nâu nhạt, trong suốt hoặc hơi trắng đục.

Avastin không dùng qua đường tiêm nội nhãn (xem mục 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

1.4 Tính vô trùng/Bức xạ

Sản phẩm vô trùng.

1.5 Thành phần công thức

Thành phần hoạt chất: Bevacizumab (kháng thể đơn dòng kháng VEGF đã nhân hóa).

Avastin được cung cấp trong lọ 100mg và 400mg, không có chất bảo quản, chứa 4ml hoặc 16ml Avastin (25mg/ml) để sử dụng một lần.

Mỗi lọ Avastin 100mg có chứa 100mg bevacizumab.

Mỗi lọ Avastin 400mg có chứa 400mg bevacizumab.

Thành phần tá dược: Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate, nước pha tiêm

2 CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Ung thư đại - trực tràng di căn (mCRC)

Avastin, phối hợp với phác đồ hoá trị có fluoropyrimidine, được chỉ định trong điều trị cho bệnh nhân ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn.

Avastin phối hợp với phác đồ hóa trị chứa fluoropyrimidin- irinotecan hoặc fluoropyrimidin-oxaliplatin được chỉ định điều trị bước hai cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã có bệnh tiến triển sau khi sử dụng phác đồ đầu tay có chứa Avastin.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy, tiến triển, di căn hoặc tái phát (NSCLC)

Avastin, bổ sung vào phác đồ hóa trị cô platin, được chỉ định trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy, tiến triển không phẫu thuật được, di căn hoặc tái phát.

Avastin, kết hợp với erlotinib, được chỉ định trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy, tiến triển không phẫu thuật được, di căn hoặc tái phát có đột biến gen kích hoạt thụ thể tác nhân tăng trưởng thượng bì (EGFR).

Ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (mRCC)

Avastin, phối hợp với interferon alfa-2a được chỉ định trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn.

U nguyên bào thần kinh đệm – U tế bào thần kinh đệm ác tính (Giai đoạn IV-WHO)

Avastin, đơn trị liệu hoặc phối hợp với irinotecan, được chỉ định trong điều trị bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tái phát.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát

- Avastin kết hợp với carboplatin và paclitaxel được chỉ định đầu tay cho bệnh nhân người lớn mắc ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát tiến xa (giai đoạn IIIB, IIIC và IV theo phân loại của Liên đoàn Sản phụ khoa Thế giới – FIGO).
- Avastin kết hợp với carboplatin và gemcitabin hoặc kết hợp với carboplatin và paclitaxel được chỉ định điều trị cho bệnh nhân người lớn có tái phát lần đầu của khối u biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát nhạy cảm với platin trước đó chưa được điều trị bằng bevacizumab hay các thuốc ức chế VEGF hoặc thuốc tác động lên thụ thể của VEGF khác.
- Avastin kết hợp với paclitaxel, topotecan hoặc doxorubicin liposom pegylat hóa được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng tái phát, kháng platin hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát đã được điều trị không quá hai phác đồ hóa trị liệu trước đó.

Ung thư cổ tử cung

Avastin kết hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn.

2.2 Liều lượng và Cách sử dụng

Nguyên tắc chung

Avastin nên được chuẩn bị bởi nhân viên y tế sử dụng kỹ thuật vô khuẩn (xem phần 4.3 Các hướng dẫn đặc biệt trong sử dụng, thao tác và hủy bỏ thuốc).

Liều khởi đầu Avastin nên được truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút. Nếu lần truyền đầu dung nạp tốt, lần truyền lần thứ hai có thể truyền trong 60 phút. Nếu lần truyền trong 60 phút được dung nạp tốt, những lần truyền tiếp theo có thể truyền trong vòng 30 phút.

Không nên giảm liều Avastin khi xảy ra các biến cố bất lợi. Nếu có yêu cầu, hoặc ngừng hẳn hoặc tạm ngưng Avastin theo như hướng dẫn ở phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung.

Avastin không dùng qua đường tiêm nội nhãn (xem mục 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

Ung thư đại trực tràng di căn (UTĐTTdc)

Liều khuyên dùng của Avastin theo đường truyền tĩnh mạch như sau:

Điều trị bước một:	5mg/kg cân nặng, một lần mỗi 2 tuần; hoặc 7,5mg/kg cân nặng, một lần mỗi 3 tuần.
Điều trị bước hai:	5 mg/kg hoặc 10mg/kg cân nặng, một lần mỗi 2 tuần; hoặc 7,5 mg/kg hoặc 15mg/kg cân nặng, một lần mỗi 3 tuần.

Nên tiếp tục điều trị Avastin cho đến khi bệnh tiến triển. Nhưng bệnh nhân đã điều trị với Avastin trước đây có thể tiếp tục sử dụng Avastin sau khi bệnh tiến triển lần đầu (xem mục 3.1.2, nghiên cứu ML18147).

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, tiến triển, di căn hoặc tái phát (UTPKTBN)

Điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ kết hợp hóa trị liệu có platin.

Avastin được dùng để bổ sung vào phác đồ hóa trị có platin trong 6 chu kỳ điều trị, sau đó dùng Avastin đơn trị cho đến khi bệnh tiến triển.

Liều khuyên dùng của Avastin để bổ sung cho phác đồ hóa trị có cisplatin là 7,5mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch một lần mỗi 3 tuần.

Liều khuyên dùng của Avastin để bổ sung cho phác đồ hóa trị có carboplatin là 15mg/kg cân nặng, truyền tĩnh mạch một lần mỗi 3 tuần.

Điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến gen kích hoạt EGFR kết hợp với erlotinib

Liều Avastin được khuyến cáo khi sử dụng kết hợp với erlotinib là 15 mg/kg thể trọng dùng mỗi 3 tuần một lần theo đường truyền tĩnh mạch.

Khuyến cáo tiếp tục điều trị bằng Avastin kết hợp với erlotinib sau khi bệnh tiến triển.

Tránh dùng Avastin cho bệnh nhân ung thư buồng trứng có triệu chứng liên quan đến đại tràng sigma-trực tràng qua khám vùng chậu hoặc triệu chứng liên quan đến ruột qua CT scan hoặc các triệu chứng lâm sàng của tắc ruột.

Dừng Avastin vĩnh viễn ở bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Trong các thử nghiệm lâm sàng của Avastin, rò đường tiêu hóa đã được báo cáo với tỷ lệ lên đến 2% ở những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn và ung thư buồng trứng. Trong một thử nghiệm ung thư cổ tử cung (Nghiên cứu 9), tỷ lệ bị rò đường tiêu hóa- âm đạo là 8,3% ở bệnh nhân đã điều trị Avastin và 0,9% ở bệnh nhân đối chứng, tất cả đều có tiền sử chiếu xạ vùng chậu trước đó. Bệnh nhân có lỗ rò đường tiêu hóa- âm đạo cũng có thể bị tắc ruột và cần can thiệp phẫu thuật cũng như nối ruột .

Rò ngoài đường tiêu hóa (xem thêm phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn])

Bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ xuất hiện đường rò khi được điều trị Avastin (xem phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]).

Nên ngừng hẳn Avastin trên những bệnh nhân bị rò khí-thực quản hoặc bất kỳ đường rò độ 4 nào. Có rất ít thông tin về việc tiếp tục dùng Avastin cho những bệnh nhân bị các đường rò khác. Trong trường hợp đường rò nội tạng không xuất phát từ đường tiêu hóa, nên ngưng dùng Avastin.

Xuất huyết (xem thêm phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]).

Bệnh nhân được điều trị với Avastin sẽ tăng nguy cơ bị xuất huyết, đặc biệt là xuất huyết liên quan khối u (xem phần 2.6.1 *Xuất huyết*). Nên ngưng hẳn Avastin trên bệnh nhân có chảy máu độ 3 hoặc 4 trong quá trình điều trị với Avastin.

Những bệnh nhân có tình trạng di căn hệ thần kinh trung ương không được điều trị thường bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng với Avastin, dựa trên chẩn đoán hình ảnh hoặc các dấu hiệu và các triệu chứng. Vì vậy, nguy cơ xuất huyết não ở những bệnh nhân này không được đánh giá tiền cứu trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (xem phần 2.6.1 Xuất huyết).

Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của xuất huyết thần kinh trung ương và nên dừng điều trị Avastin nếu có xuất huyết nội sọ.

Không có thông tin về tính an toàn của Avastin trên những bệnh nhân có cơ địa dễ chảy máu bẩm sinh, bệnh đông máu mắc phải hoặc trên những bệnh nhân đang sử dụng đủ liều thuốc chống đông để điều trị thuyên tắc huyết khối trước khi khởi trị Avastin, vì những bệnh nhân như vậy đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, nên thận trọng trước khi bắt đầu điều trị Avastin ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch trong khi điều trị Avastin không bị tăng tỉ lệ xuất huyết độ 3 hoặc cao hơn độ 3 khi điều trị đủ liều warfarin phối hợp với Avastin.

Nhiễm trùng mắt nghiêm trọng sau khi sử dụng qua đường tiêm nội nhãn là chỉ định chưa được chấp thuận (xem phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn, Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường)

Các trường hợp riêng lẻ và nhóm các biến cố bất lợi đã được báo cáo (bao gồm viêm nội nhãn nhiễm trùng và những tình trạng viêm các bộ phận khác của mắt) sau khi tiêm vào nội nhãn, là đường dùng chưa được chấp thuận, hỗn hợp Avastin từ lọ dùng cho truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư. Một số các biến cố đã dẫn đến mất thị trường ở các mức độ khác nhau, bao gồm mù vĩnh viễn.

Xuất huyết phổi/ Ho ra máu (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn)

Những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ được điều trị với Avastin có thể có nguy cơ bị xuất huyết phổi/ ho ra máu nghiêm trọng, và một số trường hợp đã tử vong (xem phần 2.6.1 *Xuất huyết*). Không nên dùng Avastin cho những bệnh nhân vừa mới bị xuất huyết phổi/ ho ra máu (> 1/2 thìa cà-phê máu tươi).

Tăng huyết áp

Ghi nhận tăng tỉ lệ tăng huyết áp trên bệnh nhân được điều trị với Avastin. Các dữ liệu an toàn lâm sàng gợi ý tỉ lệ tăng huyết áp có thể phụ thuộc vào liều. Tăng huyết áp đã có từ trước phải được kiểm soát đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị với Avastin. Không có thông tin về tác động của Avastin trên bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát lúc bắt đầu điều trị Avastin. Nên theo dõi huyết áp trong suốt quá trình điều trị với Avastin (xem thêm phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]).

Trong phần lớn các trường hợp, tăng huyết áp đều có thể được kiểm soát thỏa đáng bằng cách dùng thuốc hạ huyết áp thông thường một cách phù hợp cho từng bệnh nhân. Nếu tăng huyết áp nặng không thể kiểm soát được với các thuốc hạ huyết áp; hoặc nếu bệnh nhân lên cơn tăng huyết áp hoặc bị bệnh não do tăng huyết áp, nên ngưng sử dụng Avastin (xem phần 2.6.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng và 2.6.2 Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường).

Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục được (RPLS)

Đã có một số trường hợp hiếm gặp những bệnh nhân đang được điều trị với Avastin bị các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục được (RPLS). Đây là một rối loạn thần kinh hiếm gặp, thể hiện bằng các dấu hiệu và triệu chứng sau: co giật, đau đầu, trạng thái tâm thần thay đổi, rối loạn thị giác, hoặc mù vỏ não, có hoặc không kèm cao huyết áp. Cần phải có hình ảnh não để xác định chẩn đoán RPLS. Đối với những bệnh nhân bị RPLS, việc điều trị các triệu chứng đặc hiệu bao gồm kiểm soát huyết áp được khuyến cáo cùng với việc ngừng Avastin. Tính an toàn của việc tái điều trị Avastin ở những bệnh nhân đã bị RPLS chưa được biết (xem phần 2.6.2. Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường).

Thuyên tắc huyết khối động mạch

Trong những thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch bao gồm tai biến mạch máu não, cơn thoáng thiếu máu não (TIA) và nhồi máu cơ tim (NMCT) trên những bệnh nhân sử dụng Avastin phối hợp với hoá trị cao so với những bệnh nhân sử dụng hoá trị đơn thuần.

Nên ngưng Avastin vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch.

Bệnh nhân sử dụng Avastin phối hợp với hoá trị có tiền sử bị thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tuổi trên 65 sẽ tăng nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch trong quá trình điều trị với Avastin. Nên thận trọng khi điều trị Avastin trên những bệnh nhân này.

Nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong do thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE) bao gồm nhồi máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực và nhiều loại ATE khác xảy ra với một tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng Avastin so với bệnh nhân trong nhóm đối chứng. Đối với các chỉ định, tỷ lệ bị ATE mức độ 3 trong nhóm dùng Avastin là 2,6 % so với 0,8% trong nhóm đối chứng. Trong số những bệnh nhân dùng Avastin kết hợp với hóa trị, nguy cơ phát triển ATE trong khi điều trị bị tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử thuyên tắc huyết khối động mạch, tiểu đường hoặc tuổi lớn hơn 65 tuổi [xem phần 2.5 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt].

Sự an toàn của việc tiếp tục điều trị Avastin sau khi giải quyết được một ATE chưa được nghiên cứu.

Ngừng Avastin ở những bệnh nhân đã trải qua một ATE nghiêm trọng.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (xem phần 2.6 Những tác dụng không mong muốn)

Bệnh nhân có nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch kể cả thuyên tắc phổi trong quá trình điều trị với Avastin.

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn được điều trị bằng Avastin có thể tăng nguy cơ các biến cố huyết khối tĩnh mạch *(xem mục 2.6.1 Huyết khối tĩnh mạch).*

Nên ngưng Avastin ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi nặng đọa tử vong (độ 4). Những bệnh nhân bị độ 3 trở xuống cần phải được theo dõi kỹ.

Suy tim sung huyết (xem phần 2.6 Những tác dụng không mong muốn)

Những biến cố phù hợp với suy tim sung huyết đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Những triệu chứng thay đổi từ giảm phân suất tống máu thất trái không có triệu chứng đến suy tim sung huyết có triệu chứng, cần phải được điều trị hoặc nhập viện.

Cần thận trọng khi điều trị bằng Avastin ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch có biểu hiện lâm sàng như bệnh mạch vành từ trước hoặc suy tim sung huyết.

Phần lớn bệnh nhân bị suy tim sung huyết đều có ung thư vú di căn và được điều trị trước đó với anthracyclines, được xạ trị thành ngực trái trước đó hoặc có những yếu tố nguy cơ bị bị suy tim sung huyết khác.

Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu AVF3694g được điều trị lần đầu với anthracylines, sự gia tăng xuất độ suy tim sung huyết ở mọi mức độ không được ghi nhận ở nhóm điều trị anthracylines phối hợp bevacizumab so với nhóm chỉ sử dụng anthracylines. Trong cả 2 nghiên cứu AVF3694g và AVF3693g, các biến cố suy tim sung huyết độ 3 hoặc nặng hơn có phần thường xảy ra ở nhóm bệnh nhân điều trị bevacizumab phối hợp với hóa trị hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ điều trị bằng hóa trị. Các kết quả này nhất quán với kết quả ở bệnh nhân ung thư vú di căn không được điều trị đồng thời với anthracylines trong các nghiên cứu khác (xem phần 2.6.1).

Giảm bạch cầu trung tính

So với những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần, người ta thấy có sự tăng tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nặng, sốt giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng có giảm bạch cầu trung tính nặng (kể cả một vài trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân được điều trị với một số phác đồ hóa chất gây độc cho tủy cùng với Avastin so với hóa trị đơn thuần.

Phẫu thuật và biến chứng lành vết thương

Avastin có thể có tác động ngoại ý trên quá trình lành vết thương. Biến chứng nặng trong quá trình lành vết thương dẫn đến tử vong đã được báo cáo. Nên chờ ít nhất 28 ngày sau khi đại phẫu hoặc cho đến khi vết thương phẫu thuật đã lành hoàn toàn mới bắt đầu điều trị Avastin. Đối với bệnh nhân có biến chứng trong quá trình lành vết thương khi điều trị Avastin, nên ngưng sử dụng Avastin cho đến khi vết thương lành hoàn toàn. Liệu pháp Avastin nên được dừng để thực hiện mổ chương

Khuyến cáo tiếp tục điều trị bằng Avastin kết hợp erlotinib cho đến khi bệnh tiến triển.

Xin vui lòng tham khảo thông tin kê đơn đầy đủ của erlotinib cho việc lựa chọn và liều dùng cho bệnh nhân.

Ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (UTTBTdc)
Liều khuyên dùng của Avastin theo đường truyền tĩnh mạch là 10mg/kg cân nặng, một lần mỗi 2 tuần.

Nên tiếp tục điều trị Avastin cho đến khi bệnh tiến triển.

U nguyên bào thần kinh đệm – U tế bào thần kinh đệm ác tính (Giai đoạn IV-WHO)
Liều khuyên dùng là truyền tĩnh mạch 10mg/kg cân nặng một lần mỗi 2 tuần hoặc 15mg/kg cân nặng một lần mỗi 3 tuần.

Nên tiếp tục điều trị Avastin cho đến khi bệnh tiến triển.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát
Liều Avastin được khuyến cáo dùng theo đường truyền tĩnh mạch như sau:

Điều trị đầu tay: 15 mg/kg cân nặng dùng một lần mỗi 3 tuần kết hợp với carboplatin và paclitaxel trong 6 liệu trình điều trị, tiếp theo tiếp tục dùng Avastin đơn trị liệu trong 15 tháng hoặc cho đến khi bệnh tiến triển tùy trường hợp nào xảy ra trước.

Điều trị bệnh tái phát:

Nhạy cảm với platin:
- 15 mg/kg cân nặng dùng một lần mỗi 3 tuần kết hợp với carboplatin và paclitaxel trong 6 đến 8 chu kỳ, tiếp theo tiếp tục sử dụng Avastin đơn trị liệu cho đến khi bệnh tiến triển.
- Cách khác, dùng 15 mg/kg cân nặng mỗi 3 tuần khi kết hợp với carboplatin và gemcitabin từ 6 đến 10 liệu trình, tiếp theo dùng Avastin đơn trị liệu cho đến khi bệnh tiến triển.

Kháng platin:
- 10 mg/kg cân nặng một lần mỗi hai tuần kết hợp với một trong các thuốc sau: paclitaxel, topotecan (dùng hàng tuần) hoặc doxorubicin liposom pegylat hóa *(xem mục 3.1.2, nghiên cứu MO22224 cho hóa trị liệu)*.
- Có thể dùng 15 mg/kg mỗi 3 tuần khi kết hợp với topotecan vào ngày 1-5, mỗi 3 tuần *(xem mục 3.1.2, nghiên cứu MO22224 cho hóa trị liệu)*.
- Khuyến cáo tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển.

Ung thư cổ tử cung
Avastin được dùng kết hợp với một trong các thuốc sau trong phác đồ hóa trị liệu: paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan *(xem mục 3.1.2 nghiên cứu GOG-0240 để biết thêm thông tin về phác đồ hóa trị liệu)*.

Liều được khuyến cáo của Avastin là 15 mg/kg cân nặng dùng một lần mỗi 3 tuần theo đường truyền tĩnh mạch.

Khuyến cáo tiếp tục điều trị Avastin cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không dung nạp được.

2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt

Trẻ em và thanh thiếu niên: Tính an toàn và hiệu quả của Avastin bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu (Xem mục 2.5.3 Sử dụng ở trẻ em).

Người già: Không cần phải điều chỉnh liều dùng cho người già.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Avastin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Tính an toàn và hiệu quả của Avastin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan.

2.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định Avastin trên bệnh nhân được biết là quá mẫn cảm với:
- Bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Những sản phẩm làm từ tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc hoặc các kháng thể người tái tổ hợp hay các kháng thể nhân hoá khác.
- Chống chỉ định Avastin trên bệnh nhân có di căn đến hệ thần kinh trung ương chưa được điều trị (xem phần 2.4.1 [Cảnh báo và Thận trọng chung] và phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]).
- Phụ nữ có thai.

2.4 Cảnh báo và Thận trọng

2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung

Để cải thiện khả năng truy nguyên nguồn gốc của các sản phẩm thuốc sinh học, tên thương mại và số lô của các sản phẩm nên được lưu lại rõ ràng (hoặc ghi chú) trong hồ sơ bệnh án.

Thủng đường và rò tiêu hoá
Bệnh nhân có thể tăng nguy cơ thủng đường tiêu hoá (xem phần 2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng [Các tác dụng không mong muốn]) và thủng túi mật (xem phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn, Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường) khi được điều trị Avastin. Nên ngừng hẳn Avastin trên những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hoá.

Bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn điều trị với Avastin có thể làm tăng nguy cơ bị rò âm đạo với bất cứ vị trí nào của đường tiêu hóa (lỗ rò đường tiêu hóa- âm đạo) (xem phần 2.6.1 Thủng và rò đường tiêu hóa).

Nghiêm trọng và đôi khi tử vong do thủng đường tiêu hóa xảy ra với một tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị Avastin so với đối chứng. Tỷ lệ thủng đường tiêu hóa dao động 0,3-3,2% trong các nghiên cứu lâm sàng [xem phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn).] Từ một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (Nghiên cứu 9), thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo trong 3,2% bệnh nhân điều trị Avastin, và tất cả bệnh nhân đó đều có một tiền sử chiếu xạ vùng chậu trước đó.

Tử vong đã được báo cáo với tỷ lệ <1% trong số bệnh nhân điều trị Avastin. Trong một thử nghiệm ung thư buồng trứng kháng platinum (Nghiên cứu 10), tỷ lệ bị thủng đường tiêu hóa là 1,7% (3/179). Trong thử nghiệm này, đã loại trừ bệnh nhân có triệu chứng liên quan đến đại tràng sigma-trực tràng qua khám vùng chậu hoặc triệu chứng liên quan đến ruột qua CT scan hoặc các triệu chứng lâm sàng của tắc ruột.

Các biểu hiện điển hình có thể bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón và sốt.

Thủng ruột có thể do biến chứng của áp xe trong ổ bụng, hình thành lỗ rò và cần thiết phải phẫu thuật nối ruột. Đa số các trường hợp xảy ra trong vòng 50 ngày đầu bắt đầu điều trị Avastin.

Khoảng thời gian hợp lý giữa liều Avastin cuối cùng và phẫu thuật chương trình không rõ; Tuy nhiên, thời gian bán thải của Avastin được ước tính là 20 ngày. Tạm ngừng Avastin trong ít nhất 28 ngày trước mổ chương trình. Không dùng Avastin cho đến khi vết thương lành hoàn toàn.

Viêm cân mạc hoại tử bao gồm cả các trường hợp tử vong, hiếm khi được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị với AVASTIN; thường thứ phát sau các biến chứng trong việc lành vết thương, thủng hoặc tạo đường dò đường tiêu hóa. Cần ngưng điều trị AVASTIN ở các bệnh nhân bị viêm cân cơ hoại tử và các trị liệu thích hợp phải được tiến hành ngay lập tức (xem phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn, sau khi thuốc lưu hành trên thị trường).

Protein niệu (xem phần 2.6 Tác dụng không mong muốn)
Trong những thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ xuất hiện protein niệu ở những bệnh nhân dùng Avastin phối hợp với hóa trị liệu cao hơn so với những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn thuần. Protein niệu độ 4 (hội chứng thận hư) đã được quan sát thấy ở 1,4% bệnh nhân điều trị bằng Avastin. Nên ngừng vĩnh viễn Avastin trên bệnh nhân bị hội chứng thận hư.

Ngừng Avastin khi protein niệu ≥ 2g/24h.

Những phản ứng quá mẫn, phản ứng khi truyền (xem phần 2.6 Tác dụng không mong muốn, những thử nghiệm lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành trên thị trường).

Bệnh nhân có thể có nguy cơ xuất hiện phản ứng khi truyền/ phản ứng quá mẫn. Quan sát kỹ bệnh nhân trong và sau khi tiêm truyền bevacizumab được khuyến cáo, như khi tiêm truyền bất kì một kháng thể đơn dòng nhân hóa nào khác. Nếu xảy ra phản ứng, việc truyền thuốc nên được dừng lại và sử dụng các biện pháp hỗ trợ phù hợp. Việc dùng thuốc phòng ngừa một cách hệ thống là không cần thiết.

Hoại tử xương hàm (ONJ) (xem phần 4.8)

Các trường hợp hoại tử xương hàm ở những bệnh nhân ung thư được điều trị bằng Avastin đã được báo cáo, phần lớn trong số đó đã được điều trị trước đó hoặc phối trị với các thuốc bisphosphonate truyền tĩnh mạch, mà hoại tử xương hàm là một nguy cơ đã được xác định. Cần thận trọng khi dùng đồng thời hoặc tuần tự Avastin và bisphosphonate truyền tĩnh mạch. Thủ thuật nha khoa can thiệp cũng là một yếu tố nguy cơ được xác định. Nên khám nha khoa và dự phòng nha khoa phù hợp trước khi bắt đầu điều trị với Avastin. Ở những bệnh nhân trước đó hoặc đang được truyền tĩnh mạch bisphosphonate, nên tránh can thiệp thủ thuật nha khoa nếu có thể.

Dùng trong dịch kính
Avastin không được bào chế để sử dụng cho tiêm vào trong dịch kính.

Rối loạn về thị giác
Các trường hợp riêng lẻ và nhóm các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở mắt đã được báo cáo sau khi tiêm vào trong dịch kính, là đường dùng không được chấp thuận với hỗn hợp Avastin từ lọ dùng cho truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư. Những phản ứng này bao gồm nhiễm trùng nội nhãn, viêm nội nhãn cầu như viêm nội nhãn vô trùng, viêm màng bồ đào và viêm dịch kính, bong võng mạc, rách biểu mơ sắc tố võng mạc, tăng nhãn áp, xuất huyết nội nhãn như xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết võng mạc và xuất huyết kết mạc. Một số các biến cố đã dẫn đến mất thị trường ở các mức độ khác nhau, bao gồm mù vĩnh viễn.

Các tác dụng ngoại ý toàn thân sau khi dùng trong dịch kính
Giảm nồng độ VEGF trong máu đã được chứng minh sau khi điều trị kháng VEGF qua đường tiêm nội nhãn. Các tác dụng ngoại ý toàn thân bao gồm cả xuất huyết ngồi mắt và các phản ứng huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm vào dịch kính các chất ức chế VEGF.

Suy giảm chức năng buồng trứng/ khả năng sinh sản (xem phần 2.5.1 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt, Phụ nữ có thai và 2.6.1 Tác dụng không mong muốn, các thử nghiệm lâm sàng)
Avastin có thể làm suy giảm khả năng sinh sản ở nữ. Vì vậy chiến lược bảo tồn chức năng sinh sản nên được thảo luận với những phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ trước khi bắt đầu điều trị Avastin.

2.4.2 Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa tiến hành nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, không có bằng chứng về việc điều trị Avastin làm tăng biến cố bất lợi có thể dẫn đến giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc suy giảm khả năng trí tuệ.

2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Tác động của thuốc chống ung thư lên dược động học của bevacizumab.
Không có tương tác liên quan đến lâm sàng của hóa trị liệu phối hợp lên dược động học của bevacizumab được ghi nhận, dựa trên các kết quả phân tích dược động học trên dân số.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cũng như lâm sàng về độ thanh thải của bevacizumab ở những bệnh nhân sử dụng Avastin đơn trị so với những bệnh nhân phối hợp Avastin với interferon alpha 2a, erlotinib hoặc các liệu pháp hóa trị khác (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabine doxorubicin hoặc cisplatin/gemcitabine).

Tác động của bevacizumab lên dược động học của những thuốc chống ung thư khác.
Không có tương tác liên quan đến lâm sàng của bevacizumab lên dược động học của các thuốc chống ung thư phối hợp như interferon alpha 2a, erlotinib (và chất chuyển hóa của nó OSI-420), hoặc các liệu pháp hóa trị irinotecan (và chất chuyển hóa hoạt động của nó SN38), capecitabine, oxaliplatin (được xác định bằng cách đo lượng platinum tự do và tổng cộng), và cisplatin. Không thể rút ra kết luận về ảnh hưởng của bevacizumab tới dược động học của gemcitabine.

Phối hợp giữa bevacizumab với sunitinib malate
Trong hai nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân ung thư thận đã ghi nhận 7 trong số 19 bệnh nhân có xuất hiện thiếu máu huyết tán bệnh lý vi mạch (microangiopathic hemolytic anemia viết tắt là MAHA) khi điều trị kết hợp bevacizumab (10mg/kg cân nặng mỗi 2 tuần) với sunitinib malate (50mg mỗi ngày).

MAHA là hiện tượng huyết tán có biểu hiện là hồng cầu bị vỡ, thiếu máu và giảm tiểu cầu. Thêm vào đó, một số những bệnh nhân này còn có các biểu hiện tăng huyết áp (bao gồm cả cơn tăng huyết áp), tăng creatinine và các triệu chứng của hệ thần kinh. Tất cả các triệu chứng trên cải thiện khi ngưng sử dụng bevacizumab và sunitinib malate (xem thêm phần Tăng huyết áp, Protein niệu, RPLS trong phần Cảnh báo và thận trọng chung 2.4.1).

Xạ trị
An toàn và hiệu quả khi điều trị đồng thời hóa trị (temozolomide), xạ trị và Avastin đã được đánh giá trong nghiên cứu BO21990, một nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược trên 921 bệnh nhân vừa được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh. Không biến cố bất lợi mới liên quan đến Avastin được ghi nhận trong nghiên cứu trên.

Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp xạ trị với Avastin vẫn chưa được xác lập.

Avastin® 10223110

Avastin® 10223110

2.5 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Sự sinh mạch được ghi nhận là có vai trò rất quan trọng cho sự phát triển của bào thai. Ức chế sinh mạch do sử dụng Avastin có thể gây hậu quả xấu trong thai sản.

Không có nghiên cứu kiểm chứng tốt và đầy đủ trên phụ nữ có thai (xem phần 3.3.4 Tính gây quái thai) Người ta biết rằng IgG qua được hàng rào nhau thai, và Avastin có thể ức chế sự sinh mạch ở bào thai.

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, các trường hợp thai nhi bất thường ở bệnh nhân nữ đơn trị bevacizumab hoặc điều trị kết hợp với các liệu pháp hóa trị gây độc cho thai đã được ghi nhận (xem phần 2.6.2 Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường).

Vì vậy, không nên sử dụng Avastin trong quá trình mang thai. Những phụ nữ có khả năng mang thai nên áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị Avastin. Dựa trên tính toán về dược động học, nên tiếp tục dùng các biện pháp tránh thai trong ít nhất 6 tháng kể từ khi sử dụng liều Avastin cuối cùng.

Khả năng sinh sản (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung và phần 2.6.1 Tác dụng không muốn, từ các thử nghiệm lâm sàng)

Các nghiên cứu về an toàn khi sử dụng liều lặp lại ở động vật đã chỉ ra rằng bevacizumab có thể có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của cá thể cái (xem phần 3.3 Tính an toàn tiền lâm sàng). Một nghiên cứu nhánh với 295 phụ nữ tiền mãn kinh cho thấy tỉ lệ các trường hợp suy giảm chức năng buồng trứng mới mắc cao hơn ở nhóm bevacizumab so với nhóm chứng. Sau khi ngưng điều trị bevacizumab, chức năng buồng trứng đã phục hồi ở phần lớn bệnh nhân. Ảnh hưởng lâu dài của điều trị bevacizumab lên chức năng sinh sản là chưa rõ.

2.5.2 Bà mẹ đang cho con bú

Không biết liệu bevacizumab có tiết qua sữa mẹ hay không. Vì IgG của mẹ được tiết qua sữa mẹ và Avastin có thể gây hại cho sinh trưởng và phát triển của trẻ, nên khuyên phụ nữ ngưng cho con bú trong khi điều trị Avastin và không cho con bú trong ít nhất 6 tháng kể từ liều Avastin cuối cùng.

2.5.3 Sử dụng ở trẻ em

Avastin không được chấp thuận trong việc sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên bệnh nhân dưới 18 tuổi vẫn chưa được nghiên cứu.

Việc sử dụng thêm Avastin trong điều trị đã không cho thấy lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân trẻ em trong hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II: một ở bệnh nhi u thần kinh đệm có độ biệt hóa cao và một ở bệnh nhi sarcoma cơ vân di căn hoặc sarcoma mô mềm không phải cơ vân. Trong các báo cáo đã công bố, đã ghi nhận các trường hợp hoại tử xương tại những vị trí ngoài xương hàm ở các bệnh nhân dưới 18 tuổi phơi nhiễm với Avastin *(xem phần 3.3.5 An toàn tiền lâm sàng, Khác (Phát triển sụn tăng trưởng))*.

2.5.4 Sử dụng ở người già

Tham khảo phần 2.4.1 ở mục: Thuyên tắc huyết khối động mạch.

2.5.5 Bệnh nhân suy thận

Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên bệnh nhân bị suy thận vẫn chưa được nghiên cứu.

2.5.6 Bệnh nhân suy gan

Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trên bệnh nhân bị suy gan vẫn chưa được nghiên cứu.

2.6 Tác dụng không mong muốn

Hãy thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng phụ nào có liên quan đến thuốc khi sử dụng.

2.6.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Những thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành trên những bệnh nhân bị nhiều loại khối u ác tính khác nhau được điều trị với Avastin, phần lớn là phối hợp với hóa trị. Những dữ liệu về tính an toàn của Avastin được lấy từ các thử nghiệm lâm sàng gồm hơn 5500 bệnh nhân được trình bày trong phần này. Về kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường, xin xem phần 2.6.2 bên dưới. Về chi tiết của những nghiên cứu chủ chốt, bao gồm đề cương và những kết quả về hiệu quả chính của nghiên cứu, xin xem phần 3.1.2 Những nghiên cứu về hiệu quả/ lâm sàng.

Những phản ứng có hại nghiêm trọng nhất của thuốc là:

- Thủng đường tiêu hoá (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)
- Xuất huyết kể cả xuất huyết phổi/ ho ra máu, thường xảy ra ở những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).
- Thuyên tắc huyết khối động mạch (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).

Các phân tích dữ liệu an toàn trên lâm sàng gợi ý rằng tăng huyết áp và protein niệu xảy ra khi điều trị với Avastin có thể phụ thuộc liều.

Các phản ứng có hại của thuốc thường được ghi nhận nhất trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân sử dụng Avastin là: tăng huyết áp, mệt mỏi hoặc suy nhược, tiêu chảy và đau bụng.

Bảng 1 liệt kê tất cả những phản ứng có hại của thuốc do sử dụng Avastin phối hợp với những phác đồ hóa trị khác nhau trong nhiều chỉ định. Những phản ứng này đã xảy ra, hoặc là với ít nhất 2% độ khác biệt so với nhóm chứng (phản ứng mức độ 3-5 theo NCI-CTC [Viện ung thư Quốc Gia-Tiêu chí độc tính thường gặp], hoặc là với ít nhất 10% độ khác biệt so với nhóm chứng (phản ứng mức độ 1-5 theo NCI-CTC), và chúng đã xảy ra ít nhất là ở một trong số các thử nghiệm lâm sàng chủ chốt. Những phản ứng có hại của thuốc được liệt kê trong bảng này nằm trong hai mức sau: Rất hay gặp (≥ 10%) và Hay gặp (≥ 1% - < 10%). Những phản ứng có hại của thuốc cũng đã được phân vào những nhóm phù hợp trong bảng dưới, theo tỷ lệ cao nhất mà chúng được quan sát thấy trong bất kỳ thử nghiệm lâm sàng chủ chốt nào. Trong mỗi nhóm theo tần suất xuất hiện này, những phản ứng có hại của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng. Một số những phản ứng có hại là những phản ứng thường được quan sát thấy khi dùng hóa trị. Tuy nhiên, Avastin có thể làm các phản ứng này nặng hơn khi kết hợp với các thuốc hóa trị. Ví dụ như hội chứng bàn tay- bàn chân gặp phải với doxorubicin liposom pegylat hóa hoặc capecitabin, bệnh lý cảm giác thần kinh ngoại vi gặp phải với paclitaxel hoặc oxaliplatin, các rối loạn móng hoặc rụng tóc gặp phải với paclitaxel và viêm quanh móng với erlotinib.

Bảng 1 Các phản ứng có hại của thuốc rất hay gặp và hay gặp

Nhóm hệ thống cơ quan	Các phản ứng mức độ 3-5 theo NCI-CTC (≥ 2% sự khác biệt giữa những nhóm nghiên cứu trong ít nhất một thử nghiệm lâm sàng.		Các phản ứng ở mọi mức độ (≥ 10% sự khác biệt giữa những nhóm nghiên cứu trong ít nhất một thử nghiệm lâm sàng
	Rất hay gặp	**Hay gặp**	**Rất hay gặp**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm khuẩn huyết Áp-xe Viêm mô tế bào Nhiễm trùng	Viêm quanh móng
[illegible]	[illegible]	Thiếu máu	

Rò ngoài đường tiêu hóa (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Sử dụng Avastin liên quan đến các trường hợp rò nghiêm trọng, một số dẫn đến tử vong.

Từ một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung di căn, tái phát hoặc di căn (GOG-240), 1,8% bệnh nhân điều trị bằng Avastin và 1,4% bệnh nhân ở nhóm chứng đã được báo cáo rò đường sinh dục nữ hoặc bàng quang, âm đạo- ngoài đường tiêu hóa.

Một số ít báo cáo (≥0,1% và <1%) là về các loại rò khác ở những cơ quan ngoài đường tiêu hóa (như rò phế quản màng phổi, rò đường niệu dục, rò đường mật) trong nhiều chỉ định khác nhau. Biến chứng rò cũng đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường.

Các biến cố này đã được báo cáo tại những thời điểm khác nhau trong suốt quá trình điều trị, từ 1 tuần cho đến hơn một năm kể từ lúc bắt đầu dùng Avastin, mà phần lớn là xảy ra trong vòng 6 tháng đầu của điều trị.

Xuất huyết

Trong những thử nghiệm lâm sàng ở mọi chỉ định, tỷ lệ toàn bộ những biến cố chảy máu độ 3-5 theo NCI-CTC là từ 0,4% đến 6,9% trên những bệnh nhân được điều trị với Avastin, so với tỷ lệ từ 0 đến 4,5% trên những bệnh nhân trong nhóm chứng chỉ dùng hóa trị. Các biến cố xuất huyết ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng về Avastin phần lớn là xuất huyết liên quan đến khối u (xem dưới đây) và xuất huyết da niêm mạc nhẹ (ví dụ chảy máu cam).

Xuất huyết liên quan đến khối u:

Xuất huyết phổi/ Ho ra máu nặng hoặc ồ ạt đã được ghi nhận chủ yếu trong những nghiên cứu ở những bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN). Những yếu tố nguy cơ bao gồm: có tế bào vảy trên mô học, được điều trị với thuốc chữa thấp khớp/ kháng viêm, được điều trị với thuốc kháng đông, được xạ trị trước đó, được dùng Avastin, có tiền sử bị xơ vữa động mạch, khối u nằm ở trung tâm và khối u tạo hang trước hoặc trong khi điều trị. Chỉ có hai biến số cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa về mặt thống kê đến sự chảy máu là: liệu pháp Avastin và tế bào vảy trên mô học. Những bệnh nhân bị UTPKTBN mà đã được biết là có tế bào vảy trên mô học hoặc có nhiều loại tế bào khác nhau nhưng tế bào vảy chiếm ưu thế trên mô học đã bị loại ra trong những nghiên cứu về sau; trong khi những bệnh nhân với mô học của khối u chưa được biết vẫn được thu nhận.

Ngoại trừ những trường hợp có tế bào vảy chiếm ưu thế trên mô học, ở những bệnh nhân bị UTPKTBN, các biến cố ở mọi mức độ đã được quan sát thấy với tỷ lệ lên đến 9,3% khi được điều trị với Avastin phối hợp hóa trị, trong khi tỷ lệ này là lên tới 5% ở những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị đơn thuần. Những biến cố độ 3-5 đã được ghi nhận ở 2,3% số bệnh nhân được điều trị với Avastin phối hợp hoá trị, so với <1% số bệnh nhân chỉ dùng hóa trị đơn thuần. Xuất huyết phổi/ Ho ra máu mức độ nặng hoặc ồ ạt có thể xảy ra đột ngột và có đến 2/3 những trường hợp xuất huyết phổi nặng đã bị tử vong (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).

Xuất huyết đường tiêu hóa, kể cả chảy máu trực tràng và tiêu phân đen đã được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng, và đã được đánh giá là xuất huyết liên quan đến khối u.

Xuất huyết liên quan khối u cũng đã xảy ra trên những loại khối u khác và trên khối u ở những vị trí khác, dù rất hiếm gặp, trong đó có một trường hợp chảy máu hệ thần kinh trung ương (TKTƯ) trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có di căn đến hệ thần kinh trung ương.

Tỷ lệ chảy máu TKTƯ trên bệnh nhân di căn TKTƯ không được điều trị và có dùng bevacizumab cũng chưa được đánh giá một cách tiền cứu trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên. Trong một phân tích thăm dò hồi cứu dựa trên số liệu của 13 thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có các loại khối u khác nhau, trong số bệnh nhân điều trị với bevacizumab có 3 bệnh nhân trong số 91 (3,3%) có di căn tới não có biểu hiện chảy máu TKTƯ (tất cả đều ở mức độ 4), so với 1 bệnh nhân (mức độ 5) trong 96 bệnh nhân (1%) trong nhóm không sử dụng bevacizumab.

Trong hai nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân được điều trị di căn não (trong đó bao gồm khoảng 800 bệnh nhân), một trường hợp bị xuất huyết hệ thần kinh trung ương độ 2 đã được ghi nhận.

Chảy máu nội sọ có thể gặp trên các bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tái phát. Trong nghiên cứu AVF3708g, chảy máu TKTƯ (mức độ 1) đã xuất hiện trên 2,4% (2/84) bệnh nhân trong nhóm đơn trị Avastin và 3,8% (3/97) trong nhóm điều trị kết hợp Avastin và irinotecan (ở các mức độ 1,2 và 4).

Qua tất cả các thử nghiệm lâm sàng, có đến 50% bệnh nhân được điều trị với Avastin bị ***chảy máu da niêm mạc***. Thường gặp nhất là chảy máu cam độ I theo NCI-CTC, kéo dài dưới 5 phút, tự khỏi không cần can thiệp y tế và không đòi hỏi phải thay đổi phác đồ điều trị Avastin. Những dữ liệu an toàn trên lâm sàng gợi ý rằng tỷ lệ bị chảy máu niêm mạc nhẹ (như chảy máu cam) có thể tùy thuộc vào liều dùng.

Cũng có những biến cố xuất huyết niêm mạc nhẹ ở những vị trí khác, tuy ít gặp hơn, như chảy máu nướu răng và chảy máu âm đạo.

***Tăng huyết áp* (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, với ngoại lệ nghiên cứu JO25567, tỷ lệ toàn bộ các trường hợp tăng huyết áp (với mọi mức độ) lên đến 42,1% ở các nhóm dùng Avastin, trong khi tỷ lệ này là 14% ở các nhóm chứng. Tỷ lệ toàn bộ các trường hợp tăng huyết áp độ 3-4 theo NCI-CTC ở những bệnh nhân dùng Avastin nằm trong khoảng từ 0,4% đến 17,9%. Tăng huyết áp độ 4 (cơn kịch phát tăng huyết áp) xảy ra ở 1,0% bệnh nhân dùng Avastin, trong khi chỉ xảy ra ở 0,2% bệnh nhân được dùng đơn thuần cùng loại hóa trị.

Trong nghiên cứu JO25567, tỷ lệ tăng huyết áp (tất cả các cấp độ) được quan sát thấy ở 77,3% số bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với erlotinib trong điều trị bước một đối với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy có các đột biến gen hoạt hóa EGFR, so với 14,3% số bệnh nhân điều trị với erloptinib đơn trị. Tăng huyết áp độ 3 ở 60,0% ở bệnh nhân điều trị bằng bevacizumab kết hợp với erlotinib so với 11,7% ở bệnh nhân điều trị với erlotinib đơn trị. Không có biến cố tăng huyết áp độ 4 hoặc 5.

Tăng huyết áp nói chung có thể được kiểm soát thỏa đáng bằng các thuốc chống tăng huyết áp dùng đường uống như thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh can-xi. Bệnh nhân hiếm khi phải ngừng điều trị Avastin hoặc phải nhập viện vì tăng huyết áp.

Rất hiếm trường hợp bệnh lý não do tăng huyết áp được báo cáo, vài trường hợp trong số này đã bị tử vong (xem thêm phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung). Nguy cơ tăng huyết áp khi sử dụng Avastin không tương quan với các đặc điểm ban đầu của bệnh nhân, bệnh đi kèm hoặc thuốc điều trị phối hợp.

Hội chứng chất trắng não sau có thể phục hồi (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung)

Hai trường hợp (0,8%) bị hội chứng chất trắng não sau có thể phục hồi đã được báo cáo trong một nghiên cứu lâm sàng. Những triệu chứng thường phục hồi hoặc cải thiện trong vài ngày, mặc dù một số bệnh nhân bị các di chứng thần kinh.

Thuyên tắc huyết khối

- ***Thuyên tắc huyết khối động mạch***

Trên những bệnh nhân được điều trị với Avastin ở tất cả các chỉ định, đã ghi nhận tăng tỉ lệ biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch, bao gồm tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, cơn thoáng thiếu máu não, và các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch khác.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ toàn bộ đã lên đến 5,9% trong nhóm dùng Avastin so với 1,7% trong nhóm chứng dùng hóa trị. Đã có 0,8% bệnh nhân dùng Avastin phối hợp hóa trị liệu bị tử vong và tỷ lệ này ở những bệnh nhân chỉ dùng hóa trị đơn thuần là 0,5%. Tai biến mạch máu não (kể cả cơn thoáng thiếu máu não) đã xảy ra tới 2,7% số bệnh nhân được điều trị Avastin so với 0,5% số bệnh nhân trong nhóm chứng. Nhồi máu cơ tim đã xảy ra tới 1,4% số bệnh nhân được điều trị Avastin so với 0,7% số bệnh nhân trong nhóm chứng.

Trong thử nghiệm lâm sàng AVF2192g, những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn mà không được điều trị với irinotecan đã được đưa vào nghiên cứu. Trong thử nghiệm này, những biến

Suy giảm chức năng buồng trứng/ Sinh sản (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung và phần 2.5.1 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt, phụ nữ có thai)

Tần suất của các trường hợp mới bị suy giảm chức năng buồng trứng, được xác định bằng vô kinh kéo dài 3 tháng hoặc hơn, FSH ≥30 mIU/mL và xét nghiệm huyết thanh β-HCG âm tính, đã được đánh giá. Những trường hợp mới suy giảm chức năng buồng trứng được báo cáo là thường gặp hơn ở những bệnh nhân điều trị với bevacizumab. Sau khi ngưng điều trị bevacizumab, chức năng buồng trứng phục hồi ở phần lớn phụ nữ. Ảnh hưởng lâu dài của điều trị bevacizumab lên chức năng sinh sản chưa được biết rõ.

Nhiễm trùng (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung)

Trong thử nghiệm lâm sàng BO21990, một nghiên cứu đa trung tâm pha III, có đối chứng giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên về điều trị Avastin phối hợp với hóa xạ trị cho những bệnh nhân vừa được chẩn đoán u nguyên bào đệm thần kinh, tỉ lệ nhiễm trùng ở tất cả các mức độ và mức độ 3-5 tương ứng là 54,4% và 12,8% đối với nhóm bệnh nhân điều trị bevacizumab kết hợp hóa xạ trị, so với nhóm bệnh nhân chỉ điều trị hóa xạ trị thì tỉ lệ theo thứ tự là 39,1% và 7,8 %.

Người già

Trong những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, những bệnh nhân ở độ tuổi > 65 thường tăng nguy cơ bị các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch bao gồm tai biến mạch máu não, cơn thoáng thiếu máu não và nhồi máu cơ tim so với những bệnh nhân ở độ tuổi ≤ 65 được điều trị với Avastin (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung và 2.6.1 Các tác dụng không mong muốn – Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng, phần *Thuyên tắc huyết khối*). Các phản ứng khác với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu độ 3-4; giảm bạch cầu trung tính ở mọi mức độ, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu và mệt mỏi.

Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn (nghiên cứu AVF2107), không thấy có sự gia tăng tỉ lệ các phản ứng khác bao gồm thủng đường tiêu hoá, các biến chứng lành vết thương, suy tim sung huyết và xuất huyết trên bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi) sử dụng Avastin so với những bệnh nhân ở độ tuổi ≤ 65 được điều trị với Avastin.

2.6.1.1 Các bất thường trên xét nghiệm

Giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu và protein niệu có thể liên quan đến việc điều trị với Avastin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm độ 3 và 4 được ghi nhận có tỷ lệ tăng (≥2%) trên bệnh nhân được điều trị Avastin so với bệnh nhân trong nhóm chứng là: tăng glucose huyết, giảm hemoglobin, giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm số lượng bạch cầu, tăng thời gian prothrombin (PT), tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế INR.

Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng sử dụng Avastin có liên quan đến sự gia tăng thoáng qua của creatinine huyết thanh (dao động cao hơn từ 1,5 -1,9 lần mức cơ bản), và có hoặc không có protein niệu. Sự gia tăng đã quan sát thấy của creatinine huyết thanh không liên quan với một tỷ lệ cao hơn các biểu hiện lâm sàng của suy thận ở những bệnh nhân đã điều trị với Avastin.

2.6.2 Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Bảng 2 Những phản ứng có hại ghi nhận sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Nhóm cơ quan	**Loại phản ứng (tần số*)**
Rối loạn di truyền, gia đình và bẩm sinh	Các trường hợp thai nhi bất thường ở bệnh nhân nữ đơn trị bevacizumab hoặc điều trị kết hợp với các liệu pháp hóa trị gây độc cho thai đã được ghi nhận (xem phần 2.5.1 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt, Phụ nữ có thai).
Hệ thần kinh	Bệnh não do tăng huyết áp (rất hiếm**) (xem thêm Cảnh báo và thận trọng 2.4, và Các thử nghiệm lâm sàng 2.6.1) Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục (PRES) *(hiếm***) (xem thêm Cảnh báo và thận trọng 2.4)*
Hệ mạch máu	Bệnh lý vi mạch huyết khối thận với biểu hiện lâm sàng là protein niệu (chưa rõ tỷ lệ). Thông tin chi tiết hơn xin xem phần Protein niệu trong phần Cảnh báo và thận trọng 2.4, và Protein niệu trong phần Các thử nghiệm lâm sàng (Tác dụng không mong muốn).
Những rối loạn về hơ hấp, lồng ngực và trung thất	Thủng vách ngăn mũi (chưa rõ tỷ lệ) Tăng áp mạch phổi (chưa rõ tỷ lệ) Khó phát âm (hay gặp****)
Những rối loạn về đường tiêu hóa	Loét đường tiêu hóa (chưa rõ tỉ lệ)
Những rối loạn về gan mật	Thủng túi mật (chưa rõ tỉ lệ)
Những rối loạn về miễn dịch	Quá mẫn, các phản ứng khi truyền thuốc (chưa rõ tỉ lệ); các dấu hiệu kèm theo có thể gồm: khó thở, phát ban, hạ hay tăng huyết áp, giảm oxy bão hòa, đau ngực, lạnh run và buồn nôn/nôn.
Những rối loạn về thị giác (được báo cáo từ việc sử dụng tim trong dịch kính - chưa được chấp thuận)	Nhiễm trùng nội nhãn[4] (một số trường hợp dẫn đến mù vĩnh viễn) (chưa rõ tỉ lệ); Viêm nội nhãn cầu[1-3] (một số trường hợp dẫn đến mù vĩnh viễn) như viêm nội nhãn vô trùng , viêm màng bồ đào, và viêm dịch kính; Bong võng mạc (chưa rõ tỉ lệ); rách biểu mô sắc tố võng mạc (chưa rõ tỉ lệ); Tăng nhãn áp (chưa rõ tỉ lệ); Xuất huyết nội nhãn như xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết võng mạc (chưa rõ tỉ lệ); Xuất huyết kết mạc (chưa rõ tỉ lệ) . Một nghiên cứu quan sát so sánh việc sử dụng Avastin tiêm trong dịch kính - chưa được chấp thuận so với một phương pháp điều trị[1] đã được chấp thuận ở những bệnh nhân thoái hóa điểm vàng do tuổi loại ướt đã được báo cáo tăng nguy cơ viêm nội nhãn cầu do Avastin (HR đã điều chỉnh : 1,82 ; KTC 99% : 1,20 , 2,76) (Tỷ lệ 0,46 trên 100 bệnh nhân mỗi năm ; so với 0,26 trên 100 bệnh nhân mỗi năm) cũng như tăng nguy cơ phẫu thuật đục thủy tinh thể (HR đã điều chỉnh : 1,11 ; 99% cl: 1,01 , 1,23) (tỉ lệ 6,33 trên 100 bệnh nhân mỗi năm ; so với 5,64 trên 100 bệnh nhân mỗi năm). Sau khi áp dụng nhiều phương pháp khác nhau và chưa được xác nhận giá trị trong pha chế, lưu trữ và bảo quản Avastin[5], các tác dụng phụ nghiêm trọng ở mắt (bao gồm cả viêm nội nhãn nhiễm trùng và các tình trạng viêm ở mắt khác) ảnh hưởng đến nhiều bệnh nhân đã được báo cáo.
Những biến cố toàn thân (được báo cáo từ việc sử dụng tiêm trong dịch kính - chưa được chấp thuận)	Một nghiên cứu quan sát so sánh việc sử dụng Avastin tiêm trong dịch kính - chưa được chấp thuận so với một phương pháp điều trị - đã được chấp thuận[1] ở những bệnh nhân thoái hóa điểm vàng theo tuổi loại ướt đã báo cáo là Avastin làm tăng nguy cơ đột quỵ do xuất huyết (HR hiệu chỉnh: 1,57; KTC 99%: 1,04, 2,37) (tỷ lệ 0,41 trên 100 bệnh nhân mỗi năm; so với 0,26 trên 100 bệnh nhân mỗi năm) cũng như tăng nguy cơ tử vong chung (HR hiệu chỉnh: 1,11; 99% CI: 1,01, 1,23) (Tỷ lệ 6,03 trên 100 bệnh nhân mỗi năm; so với 5,51 trên 100 bệnh nhân mỗi năm). Một nghiên cứu quan sát thứ hai tìm thấy kết quả tương tự đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân[2]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh việc sử dụng Avastin tiêm trong dịch kính - chưa được chấp thuận so với một phương pháp điều trị đã được chấp thuận ở những bệnh nhân thoái hóa điểm vàng loại ướt[3] đã báo cáo rằng Avastin làm tăng nguy cơ biến chứng toàn thân nghiêm trọng mà hậu quả thường là phải nhập viện (tỷ lệ nguy cơ hiệu chỉnh 1,29; KTC 95%: 1,01, 1,66) (Tỷ lệ 24,1%; so với 19,0%).
Những rối loạn cơ xương và mô liên kết	Một số trường hợp hoại tử xương hàm dưới đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với Avastin chủ yếu liên quan với sự sử dụng trước hoặc đồng thời với bisphosphonates.
	Các trường hợp hoại tử xương tại những vị trí ngoài xương hàm đã được ghi nhận ở các bệnh nhân nhi điều trị bằng Avastin (xem phần 2.5.3 Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt, sử dụng ở trẻ em) [6].
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm cân hoại tử, thường thứ phát sau biến chứng trong quá trình lành vết thương, thủng hoặc rò đường tiêu hóa (hiếm) (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

*nếu có, tần số này có được từ các thử nghiệm lâm sàng

[1] Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file
[2] Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for

bạch huyết	trung tính Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính Giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu lympho	
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Mất nước Hạ natri máu	Chán ăn Hạ magiê máu Hạ natri máu
Các rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên	Tai biến mạch máu não Ngất Tình trạng ngủ gà Nhức đầu	Loạn vị giác Nhức đầu Loạn vận ngôn
Các rối loạn ở mắt			Rối loạn về mắt Tăng tiết nước mắt
Các rối loạn ở tim		Suy tim sung huyết Nhịp tim nhanh trên thất	
Các rối loạn mạch	Tăng huyết áp	Thuyên tắc huyết khối (động mạch) Huyết khối tĩnh mạch sâu Xuất huyết	Tăng huyết áp
Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất		Tắc mạch phổi Khó thở Giảm oxy huyết Chảy máu cam	Khó thở Chảy máu cam Viêm mũi Ho
Các rối loạn đường tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn Nôn Đau bụng	Thủng ruột Liệt ruột Tắc ruột Rò âm đạo- hậu môn** Rối loạn tiêu hóa Viêm miệng Đau hậu môn	Táo bón Viêm miệng Xuất huyết trực tràng
Những rối loạn về nội tiết			Suy giảm chức năng buồng trứng*
Các rối loạn ở da và mô dưới da		Hội chứng loạn cảm giác đỏ lòng bàn tay-bàn chân	Viêm da tróc vảy Da khô Đổi màu da
Các rối loạn về xương, hệ thống cơ xương và mô liên kết		Yếu cơ Đau cơ Đau khớp Đau lưng	Đau khớp
Các rối loạn ở thận và tiết niệu		Protein niệu Nhiễm trùng tiết niệu	Protein niệu
Các rối loạn toàn thân và vị trí tiêm thuốc	Suy nhược Mệt mỏi	Đau Chứng ngủ lịm Viêm niêm mạc	Sốt Suy nhược Đau Viêm niêm mạc
Hệ sinh sản và tuyến vú		Đau vùng chậu	
Các xét nghiệm			Giảm cân

* Dựa trên một nghiên cứu nhánh từ nghiên cứu AVF3077s (NSABP C-08) với 295 bệnh nhân
** Rò âm đạo- hậu môn là phổ biến nhất trong các loại rò âm đạo- đường tiêu hóa

Thông tin thêm về những phản ứng có hại nghiêm trọng và có chọn lọc của thuốc
Những phản ứng ngoại ý dưới đây, được đánh giá độc tính theo NCI-CTC (tiêu chuẩn độc tính thường gặp), đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị với Avastin:

Thủng và rò đường tiêu hóa (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)
Nhiều trường hợp thủng đường tiêu hóa nghiêm trọng đã xảy ra do Avastin. Những trường hợp thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ dưới 1% trên những bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy; và lên đến 2% trên những bệnh nhân bị ung thư tế bào thận di căn, u nguyên bào đệm thần kinh vừa mới chẩn đoán, hoặc ung thư buồng trứng, và có thể lên đến 2,7% (bao gồm rò và áp xe đường tiêu hóa) ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Cũng đã thấy có trường hợp bị thủng đường tiêu hoá trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tái phát.

Từ một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (nghiên cứu GOG-0240), thủng đường tiêu hóa (tất cả các mức độ) đã được báo cáo ở 3,2% bệnh nhân, tất cả họ đều có tiền sử chiếu xạ vùng chậu trước.

Sự xuất hiện các biến cố này khác nhau về hình thức và độ nặng, thay đổi từ hơi tự do thấy trên phim X-quang bụng không cản quang, tự hồi phục không cần điều trị; cho đến thủng ruột với áp-xe ổ bụng và tử vong. Trong một vài trường hợp, đã có sẵn tình trạng viêm bên trong ổ bụng, hoặc là do bệnh loét dạ dày, hoại tử khối u, viêm túi thừa hoặc viêm đại tràng do hóa trị. Mối liên hệ nhân quả giữa tiến trình viêm bên trong ổ bụng và thủng đường tiêu hóa do Avastin vẫn chưa được xác lập.

Tử vong đã được báo cáo là khoảng một phần ba các trường hợp thủng đường tiêu hóa nghiêm trọng, tức khoảng từ 0,2% đến 1% số bệnh nhân điều trị Avastin.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với Avastin, rò đường tiêu hóa (tất cả các mức độ) đã được ghi nhận với tần suất lên tới 2% trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng và ung thư buồng trứng di căn, nhưng cũng được ghi nhận ít xảy ra hơn ở các bệnh nhân ung thư khác.

Trong một thử nghiệm của bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn, tỷ lệ bị rò đường tiêu hóa-âm đạo là 8,3% ở bệnh nhân điều trị Avastin và 0,9% ở nhóm bệnh nhân đối chứng, tất cả họ đều có tiền sử chiếu xạ vùng chậu trước. Bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa-âm đạo cũng có thể bị tắc ruột và đòi hỏi sự can thiệp bằng phẫu thuật cũng như là tạo hậu môn nhân tạo.

điều trị Avastin, so với 5,8% (6/104) số bệnh nhân trong nhóm chứng sử dụng hoá trị.

Trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, AVF3708g, những bệnh nhân bị u nguyên bào đệm thần kinh tái phát, các biến cố huyết khối thuyên tắc động mạch được ghi nhận lên tới 6,3% (5/79) ở những bệnh nhân điều trị Avastin phối hợp với irinotecan so với lên tới 4,8% (4/84) ở những bệnh nhân dùng Avastin đơn trị.

- ***Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch***

Trong những thử nghiệm lâm sàng cho mọi chỉ định, tỷ lệ toàn bộ các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nằm trong khoảng từ 2,8% đến 17,3% trong nhóm bệnh nhân dùng Avastin, so với từ 3,2% đến 15,6% trong nhóm chứng đùng hóa trị. Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạc bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi.

Các biến cố huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch mức độ 3-5 đã được báo cáo lên đến 7,8% ở những bệnh nhân điều trị hóa trị kết hợp bevacizumab so với 4,9% ở những bệnh nhân chỉ điều trị hóa trị đơn thuần. Những bệnh nhân đã bị biến cố huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch có thể có nguy cơ tái phát cao hơn nếu điều trị Avastin phối hợp hóa trị so với hóa trị đơn thuần.

Từ một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (nghiên cứu GOG-0240), biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch độ 3-5 đã được ghi nhận trên 10,6 % bệnh nhân điều trị bằng hóa trị liệu và bevacizumab so với 5,4% bệnh nhân chỉ dùng hóa trị liệu đơn độc.

Trong thử nghiệm lâm sàng BO21990, các biến cố huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch mức độ 3-5 đã được báo cáo trong 7,6% các trường hợp được điều trị Avastin phối hợp với hóa xạ trị, so với 8,0% các trường hợp được điều trị hóa trị và xạ trị đơn thuần ở bệnh nhân mới được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm.

Suy tim sung huyết
Trong những thử nghiệm lâm sàng với Avastin, suy tim sung huyết đã được quan sát thấy ở tất cả các chỉ định điều trị ung thư được nghiên cứu cho đến hiện nay, nhưng phần lớn là xảy ra ở những bệnh nhân bị ung thư vú di căn.

Trong 5 nghiên cứu pha III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g và AVF3693g) trên bệnh nhân ung thư vú di căn, suy tim sung huyết độ 3 hoặc hơn đã được báo cáo lên tới 3,5% ở nhóm bệnh nhân điều trị Avastin phối hợp với hóa trị so với 0,9% ở nhóm chứng. Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu AVF3694g được điều trị anthracylines phối hợp đồng thời với bevacizumab, tỉ lệ suy tim sung huyết độ 3 hoặc hơn ở nhóm bevacizumab và nhóm chứng là tương đương với các nghiên cứu khác trên bệnh nhân ung thư vú di căn: 2,9% ở nhóm sử dụng anthracylines phối hợp với bevacizumab và 0% ở nhóm sử dụng anthracylines kết hợp với giả dược. Hơn thế, trong nghiên cứu AVF3694g tỉ lệ suy tim sung huyết ở tất cả các mức độ là tương đương nhau giữa nhóm anthracycline phối hợp Avastin (6,2%) và nhóm anthracycline phối hợp giả dược (6,0%).

Hầu hết những bệnh nhân bị suy tim sung huyết trong các thử nghiệm về ung thư vú di căn đã cải thiện các triệu chứng và/ hoặc chức năng thất trái sau khi được điều trị thích hợp.

Trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng với Avastin, không có thông tin về nguy cơ bị suy tim sung huyết ở những bệnh nhân đang bị suy tim sung huyết độ II-IV theo NYHA, vì những bệnh nhân này đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng.

Việc điều trị với anthracycline và/ hoặc xạ trị vào thành ngực trước đó có thể là những yếu tố nguy cơ dẫn đến suy tim sung huyết (Xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung).

Xuất độ suy tim sung huyết tăng cao được ghi nhận trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân bị lymphoma tế bào B lớn lan tỏa khi được điều trị bevacizumab phối hợp với doxorubicin với liều tích lũy lớn hơn 300mg/m². Nghiên cứu lâm sàng pha III này so sánh phác đồ rituximab/ cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/ prednisone (R-CHOP) kết hợp bevacizumab với phác đồ R-CHOP đơn thuần. Trong khi tỉ lệ suy tim sung huyết ở cả 2 nhóm đều cao hơn so với những gì đã được quan sát thấy trong liệu pháp doxorubicin trước đây, tỉ lệ suy tim sung huyết ở nhóm R-CHOP kết hợp với bevacizumab cao hơn.

Phẫu thuật và quá trình lành vết thương (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)
Vì Avastin có thể tác động bất lợi lên quá trình lành vết thương, những bệnh nhân vừa qua đại phẫu trong vòng 28 ngày trước khi bắt đầu điều trị Avastin đã bị loại không được tham gia vào những thử nghiệm pha III.

Trong tất cả những thử nghiệm lâm sàng về ung thư đại trực tràng di căn, không ghi nhận tăng nguy cơ bị chảy máu hậu phẫu hoặc bị những biến chứng trong quá trình lành vết thương trên những bệnh nhân vừa được đại phẫu trong vòng từ 28 đến 60 ngày trước khi bắt đầu dùng Avastin. Đã ghi nhận được sự tăng tỷ lệ bị chảy máu hậu phẫu hoặc bị những biến chứng trong quá trình lành vết thương xảy ra trong vòng 60 ngày sau khi đại phẫu, nếu đến khi phẫu thuật bệnh nhân vẫn được điều trị với Avastin. Tỷ lệ này biến thiên từ 10% (4/40) đến 20% (3/15).

Các trường hợp biến chứng nặng trong quá trình lành vết thương đã được báo cáo trong khi sử dụng Avastin, trong đó một số đã tử vong (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

Trong ung thư vú di căn và tái phát tại chỗ, những biến chứng trong quá trình lành vết thương độ 3-5 đã xảy ra ở 1,1% số bệnh nhân được điều trị với Avastin so với 0,9% ở nhóm chứng. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm tái phát (nghiên cứu AVF3708g) tỷ lệ bị biến chứng lành vết thương sau phẫu thuật là 3,6% (hở vết mổ sọ hoặc rò dịch não tuỷ) trong nhóm bệnh nhân sử dụng Avastin đơn thuần và 1,3% trong nhóm kết hợp Avastin với irinotecan.

Ở những bệnh nhân vừa được chẩn đoán u nguyên bào đệm thần kinh (nghiên cứu BO21990), tỉ lệ các biến chứng trong quá trình lành vết thương hậu phẫu mức độ 3-5 (bao gồm các biến chứng sau mở hộp sọ) là 3,3% khi điều trị Avastin phối hợp với hóa trị và xạ trị, so với 1,6% khi điều trị hóa trị và xạ trị đơn thuần.

Protein niệu (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)
Trong những thử nghiệm lâm sàng, protein niệu đã được báo cáo trong khoảng từ 0,7% đến 54,7% bệnh nhân được điều trị Avastin. Về mức độ trầm trọng, protein niệu có thể thay đổi từ không có triệu chứng lâm sàng, thoáng qua, protein niệu dạng vết cho đến hội chứng thận hư. Protein niệu độ 3 được ghi nhận lên đến 8,1% ở bệnh nhân được điều trị. Protein niệu độ 4 (hội chứng thận hư) đã được quan sát thấy ở 1,4% bệnh nhân được điều trị.

Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp có thể tăng nguy cơ protein niệu khi điều trị với Avastin. Có bằng chứng gợi ý protein niệu độ 1 có thể liên quan với liều lượng Avastin. Nên tiến hành xét nghiệm phát hiện protein niệu trước khi bắt đầu điều trị Avastin. Trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng, mức protein niệu ≥2g/24giờ dẫn đến việc tạm ngưng Avastin cho đến khi hồi phục về mức <2g/24 giờ.

Quá mẫn cảm, các phản ứng khi truyền (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung và phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn, sau khi lưu hành trên thị trường)
Trong một số thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng phản vệ và dạng phản vệ đã được báo cáo là thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân điều trị Avastin phối hợp với hóa trị hơn so với hóa trị đơn thuần. Tỉ lệ của các phản ứng trên trong một số thử nghiệm của Avastin là phổ biến (lên đến 5% ở những bệnh nhân được điều trị bevacizumab).

age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1272-1274.
[2] CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673
[3] Một trường hợp đã báo cáo về sự nhiễm trùng lan rộng từ ngồi mắt dẫn đến viêm não màng não
[4] Bao gồm một nhóm các tình trạng viêm mắt nghiêm trọng dẫn đến mù lòa sau khi kết hợp một loại thuốc hóa trị chống ung thư cho tiêm tĩnh mạch
[5] Hoạt tử võng đã được ghi nhận ở đối tượng trẻ em trong các thử nghiệm lâm sàng không thuộc công ty đã được xác định qua việc theo dõi thuốc sau khi lưu hành trên thị trường và vì vậy nó đã được thêm vào mục kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường vì không có cấp độ tiêu chuẩn độc tính chung cũng như không có tỷ lệ báo cáo nào thu được từ dữ liệu đã công bố
** rất hiếm (< 1/10,000)
*** hiếm (≥1/10,000 to < 1/1,000)
**** phổ biến (≥1/100 to <1/10)

2.7 Quá liều

Liều cao nhất được thử nghiệm trên người (20mg/kg cân nặng, tiêm tĩnh mạch mỗi 2 tuần) có liên quan đến tình trạng đau nửa đầu nặng trên một vài bệnh nhân.

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC LÝ

3.1 Các đặc tính dược lực

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Avastin (bevacizumab) là một kháng thể đơn dòng nhân hóa tái tổ hợp gắn chọn lọc với và trung hoà hoạt tính sinh học của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu người (VEGF). Bevacizumab gồm những vùng khung cấu trúc của người kết hợp những vùng gắn kháng nguyên của một kháng thể chuột nhân hóa gắn được với VEGF. Bevacizumab được sản xuất bởi kỹ thuật tái tổ hợp DNA trong hệ thống biểu hiện tế bào động vật hữu nhũ ở buồng trứng chuột lang Trung Quốc trong môi trường dinh dưỡng có chứa kháng sinh gentamicin và được tinh lọc bởi quá trình bao gồm bất hoạt vi rút đặc hiệu và nhiều bước loại bỏ. Chỉ có thể phát hiện Gentamicin trong sản phẩm cuối cùng ở nồng độ < 0,35 ppm. Bevacizumab gồm có 214 amino acid và trọng lượng phân tử khoảng 149.000 dalton.

Avastin ngăn không cho VEGF gắn với các thụ thể của nó, Flt-1 và KDR, trên bề mặt tế bào nội mạc. Sự trung hoà hoạt tính sinh học của VEGF làm giảm sinh mạch của khối u, vì vậy ức chế sự tăng trưởng của khối u. Sử dụng bevacizumab hoặc kháng thể chuột tiền thân của nó trên các mẫu ung thư dị ghép ở chuột trụi lông tạo ra hoạt tính kháng u mạnh trên những khối ung thư của người, bao gồm đại tràng, vú, tụy và tiền liệt tuyến. Thuốc ngăn chặn diễn tiến bệnh di căn và làm giảm tính thâm vi mạch.

3.1.2 Các nghiên cứu về Hiệu quả/ Lâm sàng

Ung thư đại trực tràng di căn (mCRC)
Người ta nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của liều Avastin khuyến cáo (5mg/kg cân nặng mỗi hai tuần) trên ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn trong ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có kiểm chứng với hoạt chất, trong phối hợp với hoá trị bước một có fluoropyrimidine. Avastin được kết hợp với hai phác đồ hoá trị sau:

- **AVF2107g**: sử dụng irinotecan/ 5-fluorouracil/leucovorin tiêm nhanh mỗi tuần (phác đồ IFL) trong tổng cộng 4 tuần cho mỗi chu kỳ 6 tuần.
- **AVF0780g**: Phối hợp với tiêm nhanh 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) trong tổng cộng 6 tuần cho mỗi chu kỳ 8 tuần (phác đồ Roswell Park).
- **AVF2192g**: Phối hợp với tiêm nhanh 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) trong tổng cộng 6 tuần cho mỗi chu kỳ 8 tuần (phác đồ Roswell Park) trên những bệnh nhân không phải là đối tượng tối ưu để điều trị irinotecan bước một.

Ba nghiên cứu bổ sung với Avastin đã được thực hiện trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn (mCRC): điều trị bước 1 (NO16966), điều trị bước hai cho bệnh nhân chưa điều trị bằng Avastin trước đó (E3200), và điều trị bước hai cho bệnh nhân đã tiến triển bệnh sau phác đồ bước 1 có Avastin (ML18147). Trong các nghiên cứu này, Avastin được dùng theo chế độ liều sau đây, kết hợp với FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabin/oxaliplatin), và fluoropyrimidin/ irinotecan và fluoropyrimidin/oxaliplatin:

- **NO16966:** Avastin 7,5mg/kg cân nặng, mỗi 3 tuần, phối hợp với capecitabine đường uống và oxaliplatin tiêm tĩnh mạch (XELOX); hoặc Avastin 5mg/kg cân nặng, mỗi 2 tuần, phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm nhanh, sau đó truyền 5-fluorouracil với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4).
- **E3200:** Avastin 10mg/kg cân nặng, mỗi 2 tuần, phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm nhanh, sau đó truyền 5-fluorouracil với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4) trên bệnh nhân chưa từng dùng Avastin trước đó.
- **ML18147:** Avastin 5,0 mg/kg cân nặng cơ thể mỗi 2 tuần hoặc Avastin 7,5 mg/kg cân nặng cơ thể mỗi 3 tuần kết hợp với fluoropyrimidine/irinotecan hoặc fluoropyrimidine/oxaliplatin ở bệnh nhân bệnh tiến triển sau khi điều trị bằng Avastin trong bước một. Việc sử dụng phác đồ có chứa irinotecan hay oxaliplatin có thể thay đổi qua lại tùy thuộc vào lúc điều trị bước một đã sử dụng oxaliplatin hay irinotecan.

AVF2107g:
Đây là thử nghiệm lâm sàng pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng dùng hoạt chất, nhằm đánh giá phối hợp Avastin với IFL trong điều trị bước đầu cho ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn. 813 bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên cho sử dụng IFL + giả dược (Nhóm 1) hoặc IFL + Avastin (5mg/kg mỗi 2 tuần, Nhóm 2). Nhóm thử ba có 110 bệnh nhân được tiêm nhanh 5-FU/LV + Avastin (nhóm 3). Nhóm 3 ngừng nhận bệnh, như đã xác định trước, một khi tính an toàn của phác đồ Avastin kèm IFL được xác lập và xem như có thể chấp nhận được.

Thông số về hiệu quả chính của thử nghiệm này là sống thêm toàn bộ. Sử dụng Avastin cùng với IFL làm tăng có ý nghĩa thống kê sống thêm toàn bộ, sống không bệnh tiến triển và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (xem bảng 3 để biết chi tiết). Lợi ích lâm sàng của Avastin, được đánh giá bằng thời gian sống thêm, được ghi nhận trên tất cả các phân nhóm bệnh nhân được xác định từ trước, bao gồm những nhóm được xác định bởi tuổi, giới tính, tình trạng hoạt động cơ thể, vị trí khối u nguyên phát, số cơ quan bị ảnh hưởng, và thời gian bệnh di căn.

Bảng 3 Các kết quả về Hiệu quả trong nghiên cứu AVF2107g

	AVF2107g	
	Nhóm 1 IFL + Giả dược	Nhóm 2 IFL + Avastin[a]
Số bệnh nhân	411	402
Tổng thời gian sống thêm		
Trung vị (tháng)	15,6	20,3
Khoảng tin cậy 95%	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Tỉ số nguy hại[b]	0,660 (giá trị p = 0,00004)	
Tiêu chí đánh giá phụ: Thời gian sống không bệnh tiến triển		
Trung vị (tháng)	6,2	10,6
Tỉ số nguy hại	0,54 (giá trị p < 0,00001)	
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỉ lệ phần trăm	34,8%	44,8%
	(giá trị p = 0,0036)	

[a] 5 mg/kg mỗi hai tuần
[b] So với nhóm chứng

Trong số 110 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào Nhóm 3 (5-FU/LV + Avastin) trước khi ngừng nhận bệnh vào nhóm này, người ta thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 18,3 tháng và trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển là 8,8 tháng.

AVF2192g:
Đây là thử nghiệm lâm sàng pha II ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng dùng hoạt chất, nhằm nghiên cứu Avastin trong phối hợp với 5-FU/Leucovorin để điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn trên bệnh nhân không phải là đối tượng tối ưu cho điều trị irinotecan bước một. 105 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm 5-FU/LV + giả dược và 104 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm 5-FU/LV + Avastin (5mg/kg mỗi 2 tuần). Tất cả các điều trị được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển.

Sử dụng phối hợp Avastin 5mg/kg mỗi hai tuần với 5-FU/LV cho tỉ lệ đáp ứng khách quan cao hơn, thời gian sống không bệnh tiến triển dài hơn đáng kể, và có xu hướng sống thêm lâu hơn, so với hoá trị 5-FU/LV đơn thuần.

NO16966:
Đây là thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, mù đôi (cho bevacizumab), nhằm nghiên cứu Avastin 7,5mg/kg dùng phối hợp với capecitabine đường uống và oxaliplatin truyền tĩnh mạch (XELOX) trong một chu kỳ mỗi 3 tuần; hoặc Avastin 5mg/kg dùng phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm mạch 5-fluorouracil cùng với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4) trong một chu kỳ mỗi 2 tuần. Nghiên cứu này gồm hai phần: Phần I là phần ban đầu, không mù, hai nhóm, trong đó các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm trị liệu khác nhau là XELOX hoặc FOLFOX-4. Phần II là phần tiếp theo, có 4 nhóm theo thiết kế giai thừa 2x2, trong đó các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào bốn nhóm trị liệu khác nhau là XELOX + giả dược, FOLFOX-4 + giả dược, XELOX + Avastin và FOLFOX-4 + Avastin. Trong phần II này, chỉ định điều trị là mù đôi đối với Avastin.

Có khoảng 350 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào trong mỗi nhóm của bốn nhóm nghiên cứu trong phần II của thử nghiệm này.

Bảng 4 Các phác đồ điều trị trong nghiên cứu N016966 (ung thư đại trực tràng di căn)

	Điều trị	Liều khởi đầu	Lịch điều trị
FOLFOX-4 hoặc FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatin	85mg/m² TTM 2g	Oxaliplatin vào ngày 1
	Leucovorin	200mg/m² TTM 2g	Leucovorin vào ngày 1 và 2
	5-Fluorouracil	400mg/m² TM, 600mg/m² TTM 22g	5-fluorouracil tiêm TM nhanh/truyền, mỗi liều một lần vào ngày 1 và 2
	Giả dược hoặc Avastin	5mg/kg TTM 30-90 phút	Ngày 1, trước khi dùng FOLFOX-4, mỗi 2 tuần
XELOX hoặc XELOX + Avastin	Oxaliplatin	130mg/m² TTM 2 g	Oxaliplatin vào ngày 1
	Capecitabine	1000 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày.	Capecitabine, mỗi ngày uống 2 lần trong 2 tuần (sau đó nghỉ điều trị một tuần)
	Giả dược hoặc Avastin	7,5 mg/kg TTM 30-90 phút	Ngày 1, trước khi dùng XELOX, mỗi 3 tuần.

5-Fluorouracil: tiêm tĩnh mạch nhanh ngay sau leucovorin

Thông số về hiệu quả chính của thử nghiệm này là thời gian sống không bệnh tiến triển. Trong nghiên cứu này, có hai mục đích chính là: chứng tỏ XELOX không kém hơn FOLFOX-4; và Avastin khi phối hợp với hoá trị FOLFOX-4 hoặc XELOX thì tốt hơn so với hóa trị đơn thuần. Cả hai mục đích chính này đều đã đạt được:

i) Sự không thua kém ở nhóm sử dụng XELOX và nhóm sử dụng FOLFOX-4 trong so sánh tổng thể đã được chứng minh qua số liệu về thời gian sống không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ trong dân số theo phác đồ thỏa tiêu chí.
ii) Sự ưu thế của nhóm sử dụng Avastin so với nhóm chỉ dùng hóa trị đơn thuần trong so sánh tổng thể đã được chứng minh qua số liệu về thời gian sống không bệnh tiến triển trong dân số theo chủ định điều trị (ITT) (Bảng 5).

Những phân tích phụ về thời gian sống không bệnh tiến triển, dựa vào những đánh giá đáp ứng từ Ủy ban xem xét độc lập và 'trong quá trình điều trị', đã xác nhận rằng những bệnh nhân dùng Avastin đã đạt được những lợi ích cao đáng kể về mặt lâm sàng (những phân tích nhóm phụ được trình bày ở Bảng 5), điều này nhất quán với những lợi ích có ý nghĩa về mặt thống kê đã được quan sát thấy trong phân tích gộp chung.

Bảng 5 Những kết quả về hiệu quả chính trong những phân tích về tính vượt trội của thuốc (Nhóm đối tượng ITT, Nghiên cứu NO16966)

Kết quả (tháng)	FOLFOX-4 Hoặc XELOX+ Placebo (n=701)	FOLFOX-4 hoặc XELOX+ Bevacizumab (n=699)	Giá trị P
Kết quả chính			
Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)**	8,0	9,4	0,0023
Tỉ số nguy hại (KTC 97,5%)[a]	0,83 (0,72–0,95)		
Kết quả phụ			
Trung vị PFS (trong quá trình điều trị)**	7,9	10,4	<0,0001
Tỉ số nguy hại (KTC 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Trung vị PFS (đánh giá của nhóm độc lập)**	8,5	11,0	<0,0001
Tỉ số nguy hại (KTC 97,5%)	0,70 (0,58-0,83)		
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đánh giá của nhóm nghiên cứu)**	49,2%,	46,5%	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đánh giá của nhóm độc lập)**	37,5%	37,5%	
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ*	19,9	21,2	0,0769
Tỉ số nguy hại (KTC 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ tính trên lâm sàng tại thời điểm 31 tháng 1 năm 2007
** Phân tích chính dựa trên lâm sàng tại thời điểm 31 tháng 1 năm 2007
[a] So với nhóm chứng

ECOG E3200:
Đây là một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, có nhóm chứng dùng hoạt chất, nhãn mở, nhằm đánh giá về liệu pháp Avastin 10mg/kg dùng phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm nhanh, sau đó truyền 5-fluorouracil cùng với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4) trong chu kỳ mỗi 2 tuần ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiến triển đã được điều trị trước đó (bước hai). Trong những nhóm dùng hóa trị, FOLFOX-4 được dùng với cùng liều lượng và chu kỳ như đã được trình bày ở Bảng 5 của nghiên cứu NO16966.

Tỷ lệ tử vong và tái phát do tiến triển bệnh cao hơn đã được ghi nhận ở cả hai nhóm dùng Avastin so với nhóm chứng. Mục tiêu chính là kéo dài thời gian sống không bệnh (DFS) ở bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III (n = 2867) bằng cách thêm Avastin vào phác đồ hóa trị liệu đã không đạt được. Tỷ số nguy hại (HR) về thời gian sống không bệnh (DFS) là 1,17 (khoảng tin cậy 95%: 0,98 – 1,39) đối với nhóm FOLFOX4 + Avastin và 1,07 (khoảng tin cậy 95%: 0,90-1,28) đối với nhóm XELOX + Avastin.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, tiến triển, tái phát hoặc di căn (UTPKTBN)
Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trong điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) và không có tế bào vảy chiếm phần lớn về mô học, đã được nghiên cứu kết hợp hóa trị có platin trong nghiên cứu E4599 và BO17704.

E4599
E4599 là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên, có nhóm chứng dùng hoạt chất, nhằm đánh giá việc sử dụng Avastin trong điều trị bước một cho những bệnh nhân UTPKTBN, không có tế bào vảy chiếm phần lớn về mô học, tiến triển tại chỗ, di căn hoặc tái phát. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với hoá trị liệu có platin (truyền tĩnh mạch paclitaxel 200mg/m² và carboplatin AUC=6,0) vào ngày 1 của chu kỳ mỗi 3 tuần, kéo dài đến 6 chu kỳ; hoặc điều trị như trên phối hợp với Avastin 15mg/kg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ mỗi 3 tuần. Sau khi hoàn tất 6 chu kỳ với hoá trị carboplatin-paclitaxel hoặc vào lúc phải ngưng sớm hóa trị liệu, bệnh nhân trong nhóm dùng Avastin+carboplatin-paclitaxel vẫn tiếp tục được dùng Avastin đơn trị mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển. Có 878 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào trong hai nhóm của thử nghiệm này.

Trong suốt quá trình nghiên cứu, trong số những bệnh nhân được điều trị theo phác đồ của thử nghiệm có 32,2% (136/422) bệnh nhân được dùng Avastin từ 7-12 lần và 21,1% (89/422) bệnh nhân được dùng Avastin từ 13 lần trở lên. Kết cuộc chính của thử nghiệm này là khoảng thời gian sống thêm. Kết quả được trình bày ở Bảng 8.

Bảng 8 Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu E4599

	Nhóm 1 Carboplatin/ Paclitaxel	Nhóm 2 Carboplatin/ Paclitaxel + Avastin 15mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	444	434
Tổng thời gian sống thêm		
Trung vị (tháng)	10,3	12,3
Tỷ số nguy hại		0,80 (p=0,003) Khoảng tin cậy 95% (0,69; 0,93)
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị (tháng)	4,8	6,4
Tỷ số nguy hại		0,65 (p<0,0001) Khoảng tin cậy 95% (0,56, 0,76)
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

BO17704
Nghiên cứu BO17704 là một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi so sánh giữa Avastin và giả dược khi dùng phối hợp với cisplatin và gemcitabin để điều trị cho những bệnh nhân NSCLC, không phải tế bào vảy, tiến triển tại chỗ, di căn hoặc tái phát mà chưa được hóa trị trước đó. Kết cuộc chính của nghiên cứu này là thời gian sống không bệnh tiến triển.
Bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên với hóa trị có platin là cisplatin 80mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và gemcitabine 1250mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ mỗi 3 tuần, kéo dài đến 6 chu kỳ cùng với giả dược; hoặc cùng với Avastin 7,5mg hoặc 15mg/kg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ mỗi 3 tuần. Trong nhóm dùng Avastin, bệnh nhân có thể được dùng Avastin đơn trị mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc khi xuất hiện độc tính nguy hiểm. Những kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng 94% (277/296) những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí đã được tiếp tục sử dụng các phương pháp điều trị ung thư đặc biệt không theo quy trình, điều này có thể ảnh hưởng đến phân tích về tổng thời gian sống còn toàn bộ.
Kết quả về hiệu quả được trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9 Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu BO17704

	Cisplatin/ Gemcitabine + giả dược	Cisplatin/ Gemcitabine + Avastin 7.5 mg/kg mỗi 3 tuần	Cisplatin/ Gemcitabine + Avastin 15 mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	347	345	351
Thời gian sống bệnh không tiến triển			
Trung vị (tháng)	6,1	6,7 (p = 0,0024)	6,5 (p = 0,0301)
Tỷ số nguy hại (HR)		0,75 [0,62;0,90]	0,82 [0,68;0,98]
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) tốt nhất [a]	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

[a] Những bệnh nhân có u đánh giá được lúc ban đầu.

Sống còn toàn bộ			
Trung vị (tháng)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
HR		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1.23]

JO25567
Nghiên cứu JO25567 là một nghiên cứu pha II đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở được thực hiện tại Nhật để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab được sử dụng cùng erlotinib ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không vảy có đột biến gen kích hoạt EGFR trước đó chưa được điều trị toàn thân cho giai đoạn IIIB/IV hoặc bệnh tái phát.

Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) dựa trên đánh giá độc lập. Tiêu chí đánh giá phụ là thời gian sống còn toàn bộ, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian đáp ứng, tính an toàn và đánh giá chất lượng sống liên quan sức khỏe dựa trên bộ câu hỏi FACT-L (đánh giá chức năng điều trị ung thư cho bệnh nhân ung thư phổi).

Tình trạng đột biến gen EGFR được xác định ở mỗi bệnh nhân trước khi sàng lọc và 154 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng erlotinib + bevacizumab [erlotinib 150 mg uống hàng ngày + bevacizumab (15 mg/kg truyền tĩnh mạch 3 tuần/lần)] hoặc đơn trị liệu với erlotinib (150 mg uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được độc tính của thuốc). Trong trường hợp bệnh không tiến triển, dừng một thành phần trong điều trị nghiên cứu ở nhóm erlotinib + bevacizumab không dẫn đến ngừng các thành phần khác trong điều trị nghiên cứu như quy định trong quy trình nghiên cứu.

thời gian từ lúc được chọn ngẫu nhiên cho đến lúc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. 829 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên cho thử nghiệm này, trong đó có 292 bệnh nhân được dùng FOLFOX-4, 293 bệnh nhân được dùng Avastin + FOLFOX-4 và 244 bệnh nhân được dùng Avastin đơn trị. Kết quả cho thấy dùng phối hợp Avastin với FOLFOX-4 kéo dài thời gian sống thêm có ý nghĩa về mặt thống kê. Đồng thời cũng ghi nhận được sự cải thiện có ý nghĩa về mặt thống kê của thời gian sống không bệnh tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khách quan (xem Bảng 6).

Bảng 6 Những kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin[a]
Số lượng bệnh nhân	292	293
Thời gian sống thêm toàn bộ		
Trung vị (tháng)	10,8	13,0
Khoảng tin cậy 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Tỷ số nguy hại [b]	0,751 (giá trị p = 0,0012)	
Thời gian sống không bệnh tiến triển		
Trung vị (tháng)	4,5	7,5
Tỷ số nguy hại	0,518 (giá trị p < 0,0001)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan		
Tỷ lệ	8,6 %	22,2 %
	(giá trị p < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg mỗi 2 tuần
[b] So với nhóm chứng

Không ghi nhận được sự khác biệt đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ giữa những bệnh nhân được dùng Avastin đơn trị với những bệnh nhân được điều trị FOLFOX-4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm dùng Avastin đơn trị kém hơn so với nhóm dùng FOLFOX-4.

ML18147

Đây là nghiên cứu lâm sàng pha III nhãn mở, phân nhóm ngẫu nhiên, có đối chứng với Avastin 5,0 mg/kg mỗi 2 tuần/lần hoặc 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần/lần kết hợp với hóa trị liệu dùng fluoropyrimidin so với hóa trị liệu dùng fluoropyrimidin đơn độc trên bệnh nhân ung thư đại tràng di căn đã tiến triển với phác đồ điều trị ban đầu dùng Avastin.

Bệnh nhân có tiền sử ung thư đại trực tràng di căn đã được xác định và tiến triển bệnh được phân nhóm ngẫu nhiên 1:1 trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị bước đầu bằng Avastin để chuyển sang phác đồ hóa trị liệu dùng fluoropyrimidin/oxaliplatin hoặc fluoropyrimidin/irinotecan (thay đổi phác đồ hóa trị liệu phụ thuộc vào hóa trị liệu bước đầu) kết hợp hoặc không kết hợp với Avastin. Điều trị được duy trì cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được độc tính của thuốc. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống còn toàn bộ (OS) được định nghĩa là thời gian từ khi phân nhóm ngẫu nhiên cho đến khi bệnh nhân tử vong do bất cứ nguyên nhân nào.

Tổng số 820 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên. Bổ sung Avastin vào phác đồ hóa trị liệu dùng fluoropyrimidin giúp kéo dài thời gian sống có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, đã tiến triển bệnh khi điều trị bước đầu bằng phác đồ có Avastin (ITT = 819) (xem Bảng 7).

Bảng 7 Đánh giá hiệu quả của nghiên cứu ML18147

	ML18147	
	Phác đồ hóa trị liệu có fluoropyrimidin/ irinotecan hoặc fluoropyrimidin/ oxaplatin	Phác đồ hóa trị liệu có fluoropyrimidin/ irinotecan hoặc fluoropyrimidin/oxaplatin + Avastin[a]
Số bệnh nhân	410	409
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị (tháng)	9,8	11,2
Khoảng tin cậy 95%	9-11	10-12
Tỷ số nguy hại (HR)	0,81 (giá trị p = 0,0062)	
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị (tháng)	4,1	5,7
Tỷ số nguy hại (HR)	0,68 (giá trị p < 0,0001)	
Tỷ lệ đáp ứng mục tiêu (ORR)		
Tỷ lệ	3,9%	5,4%
	(giá trị p = 0,3113)	

[a] 2,5 mg/kg/tuần

Cải thiện thời gian sống bệnh không tiến triển có ý nghĩa thống kê cũng đã được ghi nhận. Tỷ lệ đáp ứng mục tiêu thấp ở cả hai nhóm điều trị và khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Điều trị bổ trợ ung thư đại tràng (aCC)

BO17920

Đây là nghiên cứu lâm sàng pha III, ngẫu nhiên, nhãn mở gồm 3 nhóm để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Avastin dùng với liều tương đương 2,5 mg/kg/tuần trong phác đồ điều trị 2 tuần kết hợp với FOLFOX4, hoặc trong phác đồ điều trị 3 tuần kết hợp với XELOX so với sử dụng FOLFOX4 đơn độc để điều trị bổ trợ trên 3451 bệnh nhân ung thư biểu mô đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III .

Bảng 10 Kết quả nghiên cứu JO25567 về hiệu quả của thuốc

	Erlotinib N = 77#	Erlotinib + Bevacizumab N = 75#
PFS^ (tháng) Trung vị	9,7	16,0
HR (khoảng tin cậy 95%) Giá trị p	0,54 (0,36; 0,79) 0,0015	
Tỷ lệ đáp ứng toàn thể (ORR) Tỷ lệ	63,6%	69,3%
Giá trị p	0,4951	
Thời gian đáp ứng (tháng) Trung vị	9,3	13,3
HR (khoảng tin cậy 95%) Giá trị p	0,68 (0,43; 1,10) 0,118	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) Tỷ lệ	88,3%	98,7%
Giá trị p	0,0177	
Thời gian sống còn toàn bộ* (tháng) Trung vị	NR	NR
HR (khoảng tin cậy 95%) Giá trị p	1,04 (0,61- 1,77) 0,8926	

Tổng số 154 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên. Tuy nhiên 2 trong tổng số các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên bị ngừng nghiên cứu trước khi nhận được bất cứ điều trị theo nghiên cứu nào.
^ đánh giá mù độc lập (phân tích chính đã được xác định trong quy trình nghiên cứu)
* Phân tích thăm dò; phân tích về thời gian sống còn toàn bộ được cập nhật đến tháng 11 năm 2014, khoảng 35% đã tử vong và do đó thời gian sống còn toàn bộ được xem như chưa đầy đủ.
CI, khoảng tin cậy; HR, Tỷ suất ngẫu nhiên từ phân tích hồi quy Cox không phân tầng; NR, không xác định được.

Trong nghiên cứu nhãn mở JO25567, chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) được đánh giá bằng tổng điểm FACT-L và điểm chỉ số kết quả thử nghiệm (TOI) và các triệu chứng ung thư phổi, được đánh giá bởi thang điểm phân nhóm về triệu chứng ung thư phổi (LCS). Trong thời gian bệnh không tiến triển, điểm FACT-L trung bình ban đầu được duy trì trong cả hai nhóm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về điểm FACT-L trong đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe được ghi nhận giữa 2 nhóm điều trị. Đáng chú ý bệnh nhân trong nhóm dùng erlotinib + bevacizumab được điều trị trong thời gian dài hơn và dùng bevacizumab truyền tĩnh mạch, trong khi bệnh nhân ở nhóm chứng dùng erlotinib đơn trị liệu đường uống.

Ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (UTTBTdc)

BO17705

BO17705 là một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, được tiến hành để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của Avastin khi phối hợp với interferon alfa 2a (Roferon®) so với interferon alfa 2a đơn trị trong điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn. 649 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (641 bệnh nhân được điều trị) trong thử nghiệm này đều bị UTTBTdc dạng tế bào sáng, tình trạng hoạt động theo Karnofsky (KPS) ≥ 70%, không có di căn đến hệ thần kinh trung ương và chức năng của thận chưa bị suy giảm. Interferon alfa 2a (x 3 lần mỗi tuần với liều khuyên dùng 9MIU) phối hợp Avastin (10mg/kg mỗi 2 tuần) hoặc giả dược đã được dùng cho đến khi bệnh tiến triển. Những bệnh nhân này lại được phân tầng theo quốc gia và theo thang điểm Motzer và người ta thấy rằng những nhóm được điều trị có sự cân bằng về những yếu tố tiên lượng.

Tiêu chí đánh giá (kết cuộc) chính là thời gian sống còn toàn bộ, tiêu chí đánh giá (kết cuộc) phụ trong nghiên cứu bao gồm thời gian sống bệnh không tiến triển. Kết hợp Avastin với IFN-alfa-2a làm tăng có ý nghĩa thời gian sống bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khối u khách quan. Kết quả này đã được khẳng định thông qua phân tích X quang độc lập. Tuy nhiên, việc tăng thêm 2 tháng trong kết cuộc chính về thời gian sống còn toàn bộ là không có ý nghĩa (HR = 0,91). Một tỷ lệ cao các bệnh nhân (khoảng 63% dùng IFN/giả dược; 55% Avastin/IFN) đã dùng nhiều biện pháp điều trị ung thư không đặc hiệu sau khi theo liệu trình điều trị của nghiên cứu, bao gồm cả các thuốc chống ung thư, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích về thời gian sống còn toàn bộ.

Kết quả đánh giá hiệu quả điều trị được trình bày trong Bảng 11.

Bảng 11 Kết quả hiệu quả trong nghiên cứu BO17705

	BO17705	
	Interferon + giả dược	Interferon + Avastin
Số lượng bệnh nhân	322	327
Thời gian sống không bệnh tiến triển		
Trung vị (tháng)	5,4	10,2
Tỷ số nguy hại	0,63 [0,52; 0,75] (giá trị p < 0,0001)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%) ở những bệnh nhân có u đánh giá được		
n	289	306
Tỷ lệ đáp ứng	12,8 %	31,4 %
	(giá trị p < 0,0001)	
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị (tháng)	21,3	23,3
Tỷ suất nguy cơ [khoảng tin cậy 95%)	0,91 [0,76; 1,10] (giá trị p 0,3360)	

Mô hình hồi quy Cox đa biến thăm dò sử dụng lựa chọn biến số ngược cho thấy các yếu tố chẩn đoán cơ bản dưới đây liên quan chặt chẽ đến sự sống còn độc lập với điều trị: giới tính, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, giảm cân trong 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu, số lượng các vị trí di căn, đường kính tổng dài nhất của tổn thương đích, điểm Motzer. Hiệu chỉnh các yếu tố ban đầu này cho thấy tỷ suất ngẫu nhiên của điều trị là 0,78 (khoảng tin cậy 95% [0,63;0,96], p = 0,0219), cho thấy giảm 22% nguy cơ tử vong ở bệnh nhân trong nhóm dùng Avastin+ IFN alfa-2a so với nhóm dùng IFN alfa-2a.

97 bệnh nhân trong nhóm dùng IFN alfa-2a và 131 bệnh nhân trong nhóm dùng Avastin đã giảm liều IFN alfa-2a từ 9 MIU xuống còn 6 hoặc 3 MIU, 3 lần/tuần như liệu trình đã xác định trước trong kế hoạch nghiên cứu. Giảm liều IFN alfa-2a không ảnh hưởng đến hiệu quả kết hợp Avastin và IFN alfa-2a dựa trên tỷ lệ không có biến cố về thời gian sống bệnh không tiến triển theo thời gian, cũng như khi phân tích dưới nhóm. 131 bệnh nhân trong nhóm dùng Avastin + IFN alfa-2a giảm và duy trì liều IFN alfa-2a ở 6 hoặc 3 MIU trong quá trình nghiên cứu, sau 6, 12 và 18 tháng nghiên cứu, tỷ lệ không biến cố về thời gian sống bệnh không tiến triển tương ứng là 73, 52 và 21%, so với 61, 43 và 17% trong tổng số quần thể bệnh nhân dùng Avastin + IFN alfa-2a.

AVF2938:
Đây là thử nghiệm lâm sàng pha II ngẫu nhiên, mù đôi nhằm đánh giá Avastin 10mg/kg dùng trong chu kỳ mỗi 2 tuần so với cùng liều Avastin dùng phối hợp với erlotinib 150mg hàng ngày để điều trị bệnh nhân ung thư tế bào thận đã căn dặng tế bào sáng. Tổng cộng có 104 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong nghiên cứu này, 53 bệnh nhân được dùng Avastin 10mg/kg mỗi 2 tuần cùng với giả dược, 51 bệnh nhân được dùng Avastin 10mg/kg mỗi hai tuần cùng với erlotinib 150mg hàng ngày. Phân tích kết cuộc chính của thử nghiệm này cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm dùng Avastin + giả dược so với nhóm dùng Avastin + Erlotinib (trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển là 8,5 tháng so với 9,9 tháng). Có 7 bệnh nhân trong mỗi nhóm đã đạt được đáp ứng khách quan.

U nguyên bào thần kinh đệm và U tế bào thần kinh đệm ác tính

AVF3708g
Hiệu quả và tính an toàn của Avastin trong điều trị cho bệnh nhân U nguyên bào thần kinh đệm đã được nghiên cứu trong 1 nghiên cứu mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, không đối chứng (nghiên cứu AVF3708g).

Bệnh nhân U nguyên bào thần kinh đệm tái phát lần đầu hoặc lần hai sau khi được xạ trị trước đó (hoàn tất ít nhất 8 tuần trước khi điều trị với Avastin) và temozolomide, được chia ngẫu nhiên sử dụng Avastin (10mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần) hoặc Avastin và irinotecan (125mg/m² truyền tĩnh mạch hoặc 340 mg/m² truyền tĩnh mạch trên bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng men, mỗi 2 tuần) cho tới khi bệnh tiến triển hoặc không thể dung nạp do độc tính. Kết quả chính của nghiên cứu là đánh giá tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển 6 tháng và tỷ lệ đáp ứng khách quan theo đánh giá của nhóm xem xét độc lập. Các kết quả khác là thời gian không bệnh tiến triển, thời gian đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ.

Kết quả của nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 12.

Bảng 12. Kết quả của nghiên cứu AVF3708g

	Avastin		**Avastin + Irinotecan**	
Số bệnh nhân	85		82	
	Nghiên cứu viên	IRF	Nghiên cứu viên	IRF
Tiêu chí đánh giá chính				
6 tháng sống bệnh không tiến triển Khoảng tin cậy 95% (Inv) Khoảng tin cậy 97,5% (IRF)	43,6% (33,0; 54,3) -	42,6% - (29,6; 55,5)	57,9% (46,6; 69,2) -	50,3% - (36,8; 63,9)
Tỷ lệ đáp ứng khách quan Khoảng tin cậy 95% (Inv) Khoảng tin cậy 97,5% (IRF)	41,2% (30,6; 52,3) -	28,2% - (18,5; 40,3)	51,2% (39,9; 62,4) -	37,8% - (26,5; 50,8)
Tiêu chí đánh giá phụ				
Thời gian sống bệnh không tiến triển (tháng) Trung vị (Khoảng tin cậy 95%)	4,2 (3,0; 6,9)	4,2 (2,9; 5,8)	6,8 (5,0; 8,2)	5,6 (4,4; 6,2)
Thời gian đáp ứng khách quan (tháng) Trung vị (khaongr tin cậy 95%)	8,1 (5,5; *)	5,6 (3,0; 5,8)	8,3 (5,5; *)	4,3 (4,2; *)
Thời gian sống còn toàn bộ (tháng) Trung vị (Khoảng tin cậy 95%)	9,3 (8,2; *)		8,8 (7,8; *)	

Tỷ lệ đáp ứng khách quan được xác định sử dụng tiêu chí Mcdonald sửa đổi; Inv = đánh giá của nghiên cứu viên; IRF = Ủy ban đánh giá độc lập
* Không xác định được giới hạn trên của độ tin cậy

Trong nghiên cứu AVF3708g, thời gian sống 6 tháng bệnh không tiến triển trong cả 2 nhóm điều trị dựa trên đánh giá của ủy ban đánh giá độc lập cao hơn có ý nghĩa thống kê (p< 0,0001) so với các nhóm đối chứng trước đây: 42,6% ở nhóm dùng Avastin và 50,3% ở nhóm dùng Avastin kết hợp irinotecan (đánh giá của nghiên cứu viên: 43,6% ở nhóm dùng Avastin và 57,9% ở nhóm dùng Avastin kết hợp irinotecan). Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở cả hai nhóm điều trị cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê (p< 0,0001) so với các nhóm đối chứng trước đây: 28,2% ở nhóm dùng Avastin và 37,8% ở nhóm dùng Avastin kết hợp irinotecan (đánh giá của nghiên cứu viên: 41,2% ở nhóm dùng Avastin và 51,2% ở nhóm dùng Avastin kết hợp irinotecan).

Phần lớn bệnh nhân đã dùng các thuốc steroid trước điều trị, bao gồm cả các bệnh nhân có đáp ứng và không có đáp ứng, có thể giảm lượng steroid sử dụng theo thời gian trong quá trình điều trị bằng bevacizumab. Phần lớn bệnh nhân có đáp ứng khách quan hoặc kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển (ở tuần 24) có thể duy trì hoặc cải thiện chức năng thần kinh nhận thức trong quá trình điều trị so với trước điều trị. Phần lớn bệnh nhân vẫn tiếp tục tham gia nghiên cứu và bệnh không tiến triển sau 24 tuần có tình trạng hoạt động theo thang điểm Karnofsky (KPS) vẫn ổn định.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát

Điều trị bước một ung thư buồng trứng
Tính an toàn và hiệu quả của Avastin trong điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát đã được nghiên cứu ở hai thử nghiệm lâm sàng pha III (GOG-0218 v BO17707) so sánh tác dụng của việc kết hợp Avastin với carboplatin và paclitaxel so với chỉ điều trị bằng hóa trị.

GOG-0218
GOG-0218 là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả dược, 3 nhánh nghiên cứu, nhằm đánh giá tác dụng của việc kết hợp Avastin với một chế độ hóa trị đã được chấp thuận (carboplatin và paclitaxel) ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn 3 hoặc 4 đã được phẫu thuật cắt bỏ một phần lớn khối u ác tính một cách tối ưu hoặc gần tối ưu.

Tổng cộng 1873 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ bằng nhau cho ba nhánh sau đây:

Nhánh CPP: Giả dược kết hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ, sau đó đơn trị liệu bằng giả dược, tổng thời gian điều trị lên tới 15 tháng.

Nhánh CPB15: 5 chu kỳ điều trị Avastin (15 mg/kg mỗi 3 tuần) kết hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ (bắt đầu dùng Avastin ở chu kỳ 2 của hóa trị liệu), sau đó đơn trị liệu bằng giả dược, tổng thời gian điều trị lên tới 15 tháng.

Nhánh CPB15+: 5 chu kỳ điều trị Avastin (15 mg/kg mỗi 3 tuần) kết hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ (bắt đầu dùng Avastin ở chu kỳ 2 của hóa trị liệu), sau đó tiếp tục dùng Avastin đơn trị (15 mg/kg mỗi 3 tuần) trong thời gian điều trị tổng cộng lên tới 15 tháng.

Thử nghiệm đáp ứng mục tiêu chính của nó là cải thiện PFS. So với bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị đơn thuần (carboplatin và paclitaxel), ở bệnh nhân đã được điều trị bằng bevacizumab ở liều 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần kết hợp với hóa trị và tiếp tục dùng bevacizumab cho tới 18 liệu trình đã có một sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS .

Ung thư buồng trứng tái phát

GOG-0213
GOG-0213 là một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên có đối chứng, nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của Avastin trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát, ống dẫn trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát nhạy cảm với platin, chưa được điều trị hóa trị trước đó trong phác đồ điều trị tái phát. Không có tiêu chí loại trừ cho điều trị kháng sinh mạch trước đó. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc thêm Avastin vào phác đồ carboplatin + paclitaxel và tiếp tục dùng Avastin đơn trị liệu so với dùng carboplatin + paclitaxel đơn thuần.

Tổng cộng có 673 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ cân bằng vào hai nhóm điều trị sau.

Nhóm CP: Carboplatin (AUC5) và paclitaxel (175 mg/m2 IV hơn 3 giờ) mỗi 3 tuần trong 6 đến 8 chu kỳ.

Nhóm CPB: Carboplatin (AUC5) và paclitaxel (175 mg/m2 IV hơn 3 giờ) và dùng đồng thời Avastin (15 mg/kg cân nặng) mỗi 3 tuần trong 6 đến 8 chu kỳ, sau đó dùng Avastin (15 mg/kg mỗi 3 tuần) đơn trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu được độc tính.

Kết cuộc hiệu quả chính là thời gian sống còn toàn bộ (OS). Kết cuộc hiệu quả phụ là thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) cũng đã được thẩm định. Kết quả được trình bày trong Bảng 15.

Bảng 15 Kết quả từ nghiên cứu GOG-0213

Kết quả chính		
Tổng thời gian sống còn toàn bộ (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Trung vị OS (tháng)	37,3	42,6
Tỷ suất nguy cơ [Khoảng tin cậy 95%]	0,823 (CI: 0,680, 0,996)	
Giá trị p	0.0447	
Kết quả phụ		
Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Trung vị PFS (tháng)	10.2	13.8
Tỷ suất nguy cơ [Khoảng tin cậy 95%]	0.613 (CI: 0.521, 0.721)	
Giá trị p	<0.0001	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan	CP* (n=286)	CPB* (n=274)
Số lượng bệnh nhân có đáp ứng khách quan (CR, PR) (%)	159 (55,6%)	213 (77,7%)
Giá trị p	<0,0001	

*** Tổng số bệnh nhân được tuyển vào nghiên cứu có u đánh giá được lúc ban đầu**

Điều trị bằng Avastin với liều 15 mg/kg cân nặng mỗi 3 tuần kết hợp với hóa trị liệu (carboplatin và paclitaxel) trong 6 đến 8 chu kỳ, tiếp theo dùng Avastin đơn trị, giúp cải thiện tổng thời gian sống còn toàn bộ có ý nghĩa lâm sàng và thống kê so với điều trị bằng carboplatin và paclitaxel đơn thuần.

AVF4095g
Độ an toàn và hiệu quả của Avastin trong điều trị cho bệnh nhân ung thư buồng trứng, ống dẫn trứng tái phát hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát nhạy cảm với platin chưa dùng hóa trị để ngăn tái phát trước đó hoặc trước đó đã được điều trị bằng bevacizumab, đã được đánh giá trong một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo (AVF4095g). Nghiên cứu so sánh hiệu quả khi bổ sung Avastin vào phác đồ hóa trị liệu dùng carboplatin và gemcitabine và tiếp tục dùng Avastin đơn trị liệu tiến tới dùng carboplatin và gemcitabin đơn độc.

Tổng số có 484 bệnh nhân với mức độ bệnh đo lường được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm tương đương dùng một trong 2 phác đồ sau:

- Carboplatin (AUC4, Ngy 1) và gemcitabin (1000 mg/m² vào ngày 1 và 8) và đồng thời với placebo mỗi 3 tuần một lần trong 6 đến 10 liệu trình sau khi dùng placebo đơn độc cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được độc tính của thuốc.
- Carboplatin (AUC4, Ngy 1) và gemcitabin (1000 mg/m² vào Ngày 1 và 8) và đồng thời với Avastin (15 mg/kg Ngày 1) 3 tuần một lần trong 6 đến 10 liệu trình, tiếp theo dùng Avastin đơn độc (15 mg/kg mỗi 3 tuần) cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được độc tính của thuốc.

Chỉ tiêu đánh giá chủ yếu là thời gian sống bệnh không tiến triển dựa trên đánh giá của nghiên cứu viên sử dụng tiêu chí RECIST. Chỉ tiêu đánh giá bổ sung bao gồm đáp ứng mục tiêu, thời gian đáp ứng, độ an toàn và thời gian sống toàn bộ. Một đánh giá độc lập về các tiêu chí chính cũng được thực hiện.

Kết quả của nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 16.

Bảng 16 Kết quả đánh giá hiệu quả của thuốc từ nghiên cứu AVF4095g

Thời gian sống bệnh không tiến triển				
	Đánh giá của nghiên cứu viên*		Đánh giá của Ủy ban độc lập	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình (tháng)	8,4	12,4	8,6	12,3
Tỷ suất ngẫu nhiên (Khoảng tin cậy 95%)	0,484 [0,388 ; 0,605]		0,451 [0,351 ; 0,580]	
Giá trị p	<0,0001		<0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng				
	Đánh giá của nghiên cứu viên		Đánh giá của Ủy ban độc lập	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% bệnh nhân có đáp ứng khách quan	57,4 %	78,5%	53,7 %	74,8%
Giá trị p	<0,0001		<0,0001	
Thời gian sống tổn bộ**				
	Placebo + C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
OS trung bình (tháng)	32,9		33,6	
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			
Giá trị p	0,6479			

* Phân tích chính
** Phân tích thời gian sống toàn bộ được thực hiện khi khoảng 73% bệnh nhân đã tử vong.

MO22224 (AURELIA)
Nghiên cứu MO22224 đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab kết hợp với hóa trị liệu để điều trị ung thư buồng trứng tái phát kháng platin. Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, nhãn mở bao gồm 2 nhóm được thiết kế để đánh giá bevacizumab kết hợp hóa trị liệu (CT+BV) so với hóa trị liệu đơn độc (CT).

Tổng số có 361 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu sử dụng hoặc hóa trị liệu đơn độc (paclitaxel, topotecan, hoặc PLD) hoặc kết hợp với bevacizumab:

- Nhóm CT (hóa trị liệu đơn độc):
  - Paclitaxel 80 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1, 8, 15 và 22 bốn tuần một lần.
  - Topotecan 4 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1, 8 và 15 bốn tuần một lần. Ngoài ra, có thể dùng liều 1,25 mg/m² truyền trong vòng 30 phút vào ngày 1-5 ba tuần một lần.
  - PLD 40 mg/m² truyền tĩnh mạch tốc độ 1 mg/phút vào Ngày 1 mỗi 4 tuần một lần. Sau liệu trình 1, thuốc có thể được truyền trong 1 giờ.
- Nhóm dùng CT+BV (hóa trị liệu kết hợp với bevacizumab):
  - Hóa trị liệu được lựa chọn kết hợp với bevacizumab 10 mg/kg truyền tĩnh mạch hai tuần một lần, sau đó dùng bevacizumab 15 mg/kg mỗi 3 tuần nếu dùng kết hợp với topotecan 1,25 mg/m²

	Hóa trị (n=225)	Hóa trị + BV (n=227)
Đáp ứng tổng thể tốt nhất		
Tỷ lệ đáp ứng	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Khoảng tin cậy 95% cho tỷ lệ đáp ứng[3]	[27,6; 40,4]	[38,8; 52,1]
Sự khc biệt về tỷ lệ đáp ứng	11,60	
Khoảng tin cậy 95% cho sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng[4]	[2,4; 20,8]	
Giá trị p (thử nghiệm Chi-squared)	0,0117	

[1] Ước tính Kaplan-Meier
[2] Bệnh nhân có đáp ứng tổng thể tốt nhất dựa trên đáp ứng toàn bộ hoặc đáp ứng một phần
[3] Khoảng tin cậy 95% cho một mẫu kép sử dụng phương pháp Pearson-Clopper
[4] Khoảng tin cậy khoảng 95% cho sự khác biệt giữa hai tỷ lệ sử dụng phương pháp Hauck-Anderson
[5] log-rank test (phân tầng)

3.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của bevacizumab được mô tả trên những bệnh nhân có các loại khối u đặc khác nhau. Những liều được thử nghiệm là 0,1-10mg/kg mỗi tuần trong nghiên cứu pha I; 3-20mg/kg mỗi 2 tuần hoặc mỗi 3 tuần trong nghiên cứu pha II; 5mg/kg (mỗi 2 tuần) hoặc 15mg/kg mỗi 3 tuần trong nghiên cứu pha III. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bevacizumab được sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch.

Như đã được ghi nhận ở các kháng thể khác, dược động học của bevacizumab được biểu thị rõ qua mô hình kiểu hai khoang. Nhìn chung, trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bevacizumab có đặc điểm là có độ thanh thải thấp, thể tích giới hạn ở khoang trung tâm (Vc) và thời gian bán thải dài. Điều này giúp cho nồng độ của bevacizumab trong huyết tương ở mức đạt mục tiêu điều trị có thể được duy trì trong các loại chu kỳ điều trị (ví dụ như dùng một lần mỗi 2 tuần hoặc dùng một lần mỗi 3 tuần).

Trong phân tích dược động học theo quần thể, không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của bevacizumab liên quan đến cân nặng hoặc tuổi tác (không có sự tương quan giữa độ thanh thải bevacizumab và độ tuổi của đối tượng nghiên cứu [trung vị của độ tuổi là 59, với bách phân vị thứ 5 và thứ 95 của độ tuổi là 37 đến 76 tuổi]).

Nhìn chung, nồng độ albumin thấp và tổng khối u cao biểu thị mức độ nặng của bệnh. Độ thanh thải Bevacizumab nhanh hơn khoảng 30% ở những bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh thấp và nhanh hơn 7% ở những bệnh nhân có tổng khối u cao hơn, khi so sánh với những bệnh nhân điển hình có giá trị albumin và tổng khối u ở mức trung bình.

3.2.1 Phân bố

Giá trị điển hình của thể tích khoang trung tâm (V_c) lần lượt là 2,73l và 3,28l trên đối tượng nữ và nam, giá trị này nằm trong phạm vi đã được xác định cho IgG và các kháng thể đơn dòng khác. Giá trị điển hình của thể tích ngoại biên (V_p) lần lượt là 1,69 l và 2.35 l trên đối tượng nữ và nam, khi dùng đồng thời bevacizumab với các tác nhân chống ung thư khác. Sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, những đối tượng nam giới có V_c lớn hơn (+22%) những đối tượng nữ giới.

3.2.2 Chuyển hoá

Đánh giá chuyển hoá bevacizumab ở thỏ sau một liều truyền tĩnh mạch ^{125}I-bevacizumab đã cho thấy đường biểu diễn chuyển hoá của nó cũng tương tự như đường biểu diễn có thể xảy ra với một phần tử IgG tự nhiên không gắn VEGF.

3.2.3 Đào thải

Dược động học của bevacizumab là một đường tuyến tính theo sự biến thiên của liều dùng từ 1,5 đến 10mg/kg/tuần.

Về trung bình, độ thanh thải bevacizumab là 0,188l/ngày đối với nữ và 0,220l/ngày đối với nam. Sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, đối tượng nam giới có độ thanh thải bevacizumab cao hơn (+ 17%) đối tượng nữ giới. Theo mô hình kiểu hai khoang thời gian bán huỷ đầu (α) là 18 ngày cho bệnh nhân nữ điển hình và cho bệnh nhân nam điển hình là 20 ngày.

3.2.4 Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Dược động học của các đối tượng nghiên cứu của bevacizumab đã được phân tích để đánh giá tác động của các đặc tính dân số học. Trên đối tượng người lớn, kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của bevacizumab liên quan tới lứa tuổi.

Trẻ em và vị thành niên: Dược động học của bevacizumab được đánh giá trên 152 bệnh nhân (từ 7 tháng đến 21 tuổi; từ 5,9 đến 125kg) qua 4 thử nghiệm lâm sàng trên mô hình dược động học của đối tượng nghiên cứu. Kết quả dược động học cho thấy độ thanh thải và thể tích phân bố của bevacizumab tương đương giữa bệnh nhân trẻ em và bệnh nhân người lớn khi tính theo cân nặng cơ thể. Dược động học của bevacizumab không liên quan đến độ tuổi nếu tính theo cân nặng cơ thể.

Suy thận: Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để tìm hiểu về dược động học của bevacizumab trên bệnh nhân suy thận do thận không phải là cơ quan chính tham gia vào chuyển hoá và thải trừ bevacizumab.

Suy gan: Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để tìm hiểu về dược động học của bevacizumab trên bệnh nhân suy gan do gan không phải là cơ quan chính tham gia vào chuyển hoá và thải trừ bevacizumab.

3.3 Tính an toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Tính sinh ung thư

Chưa tiến hành các nghiên cứu để đánh giá khả năng gây ung thư của Avastin.

3.3.2 Tính gây đột biến

Chưa tiến hành các nghiên cứu để đánh giá khả năng gây đột biến của Avastin.

3.3.3 Tính gây suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu tiến hành trên động vật để đánh giá tác động của Avastin lên khả năng sinh sản. Không ghi nhận tác động bất lợi trên cơ quan sinh sản của con đực trong các nghiên cứu độc tính liều nhắc lại trên khỉ cynomolgus.

Ức chế chức năng buồng trứng được đặc trưng bởi giảm trọng lượng buồng trứng và/hoặc tử cung và giảm số lượng hoàng thể, giảm tăng sinh nội mạc tử cung và ức chế sự trưởng thành của nang trứng trên khỉ cynomolgus được điều trị với Avastin trong 13 hoặc 26 tuần. Liều dẫn tới tác động này ≥ 4 lần liều điều trị cho người hoặc ≥ 2 lần độ phơi nhiễm có thể đạt được trên người tính theo nồng độ huyết thanh trung bình trên khỉ cái. Trên thỏ, sử dụng 50mg/kg Avastin làm giảm đáng kể trọng lượng buồng trứng và số lượng hoàng thể. Những hậu quả này trên cả khỉ và thỏ đều hồi phục được sau khi ngừng điều trị. Ức chế sinh mạch sau khi sử dụng Avastin có thể tác động bất lợi lên khả năng sinh sản của nữ.

3.3.4 Tính gây quái thai

Avastin có thể gây độc cho phôi và gây quái thai khi được dùng ở thỏ. Những tác động ghi nhận được bao gồm làm giảm trọng lượng của cá mẹ lần bào thai, tăng số lượng tiêu thai và tăng tỷ lệ những biến đổi về cấu trúc xương cũng như đại thể của bào thai. Những tác động bất lợi trên bào thai được quan sát thấy ở tất cả các liều thử nghiệm từ 10mg/kg đến 100mg/kg. Thông tin về dị tật thai nhi đã quan sát thấy sau khi thuốc lưu hành trên thị trường được thể hiện ở *phần 2.5 I Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt, Phụ nữ có thai và phần 2.6.2 Tác dụng không mong muốn, Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường*

3.3.5 Tính an toàn tiền lâm sàng khác

Phát triển sụn tăng trưởng:
Trong các nghiên cứu trong thời gian lên tới 26 tuần trên khỉ cynomolgus, Avastin gây loạn sản sụn tăng trưởng. Loạn sản sụn tăng trưởng đặc trưng chủ yếu bởi sụn đĩa tăng trưởng dày đặc, hình thành đĩa xương dưới lớp sụn và ức chế xâm nhập mạch máu vào các đĩa sụn tăng trưởng. Tác động này xảy ra tại liều ≥ 0,8 lần liều điều trị trên người và độ phơi nhiễm hơi thấp hơn độ phơi nhiễm lâm sàng có thể xảy ra trên người, dựa trên nồng độ huyết thanh trung bình. Tuy nhiên, cũng nên ghi nhận loạn sản sụn tăng trưởng chỉ xảy ra trên những động vật đang tăng trưởng nhanh với các đĩa sụn tăng trưởng mở.

Quá trình lành vết thương:
Người ta đã nghiên cứu trên thỏ về tác động của Avastin lên quá trình lành vết thương dạng vòng. Quá trình tái biểu mô hoá vết thương bị chậm lại trên thỏ sau khi sử dụng 5 liều Avastin, trong khoảng từ 2-50mg/kg, trong thời gian hai tuần. Ghi nhận khuynh hướng có liên quan phụ thuộc liều. Mức độ tác động trên quá trình lành vết thương tương đương tác động ghi nhận được với sử dụng corticosteroid. Sau khi ngừng điều trị Avastin với liều hoặc 2mg/kg hoặc 10mg/kg, vết thương kín miệng hoàn toàn. Liều thấp 2mg/kg cũng gần tương đương với liều đề nghị trên lâm sàng. Một mô hình thử nghiệm trên quá trình lành vết thương thẳng có độ nhạy cao hơn cũng được nghiên cứu trên thỏ. Ba liều Avastin từ 0,5-2 mg/kg làm giảm sức căng của vết thương một cách đáng kể và phụ thuộc liều, nhất quán với sự làm chậm quá trình lành vết thương. Liều thấp 0,5mg/kg thấp hơn liều đề nghị trên lâm sàng 5 lần.

Vì tác động lên quá trình lành vết thương được ghi nhận trên thỏ với liều thấp hơn liều đề nghị trên lâm sàng, nên xem xét khả năng Avastin tác động bất lợi lên quá trình lành vết thương trên người.

Chặp A đã được chứng minh là tương đương về mặt thống kê với chặp control được tiến hành.

Các kết quả của nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 13.

Bảng 13 Các kết quả về hiệu quả điều trị trong nghiên cứu GOG-0218

Thời gian sống bệnh không tiến triển						
	Đánh giá của điều tra viên[1]			Đánh giá độc lập		
	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248)[2]	CPB15+ (n=1248)[2]	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248)[2]	CPB15+ (n=1248)[2]
Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển (tháng)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 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)
Giá trị p[4]		0,0204[5]	< 0,0001[5]		0,2663	< 0,0001
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [5]						
	Đánh giá của điều tra viên			Đánh giá độc lập		
	CPP (n= 396)	CPB15 (n= 393)	CPB15+ (n=403)	CPP (n= 474)	CPB15 (n=460)	CPB15+ (n=499)
% bệnh nhân đáp ứng khách quan	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
Giá trị p[4]		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012
Tổng thời gian sống thêm[7]						
	CPP (n= 625)		CPB15 (n= 625)[2]		CPB15+ (n= 623)[2]	
Trung vị tổng thời gian sống thêm (tháng)	40,6		38,8		43,8	
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%) [3]			1,065 (0,908; 1,249)		0,879 (0,745; 1,038)	
Giá trị p [4]			0,2197		0,0641	

[1] Phân tích PFS chính
[2] Các biến cố xảy ra trước chu kỳ 7 từ các nhánh CPB15 và CPB15+ được gộp chung trong phân tích
[3] Có liên quan đến nhóm chứng; tỷ suất nguy cơ phân tầng
[4] Giá trị p log-rank một chiều
[5] Tùy theo ranh giới giá trị p 0,0116
[6] Những bệnh nhân có tình trạng bệnh lúc đầu có khả năng đánh giá được
[7] Phân tích cuối cùng về tổng thời gian sống còn

Thử nghiệm đáp ứng mục tiêu chính của nó là cải thiện PFS. So với bệnh nhân được điều trị bằng đơn hóa trị (carboplatin và paclitaxel), ở bệnh nhân đã được điều trị bước một bằng bevacizumab ở liều 15 mg/kg mỗi 3 tuần kết hợp với hóa trị và tiếp tục dùng bevacizumab đơn độc đã có một sự cải thiện có ý nghĩa trên lâm sàng và có ý nghĩa thống kê về PFS.
Mặc dù đã có sự cải thiện về PFS ở những bệnh nhân nhận đã được điều trị bước một bằng bevacizumab kết hợp với hóa trị và đã không tiếp tục dùng bevacizumab đơn độc, sự cải thiện là không có ý nghĩa lâm sàng, cũng như không có ý nghĩa về mặt thống kê so với bệnh nhân đã đơn hóa trị.

BO17707 (ICON7)
BO17707 là một nghiên cứu pha III, 2 nhánh, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có kiểm chứng, nhãn mở so sánh với hiệu quả của việc kết hợp Avastin với carboplatin và paclitaxel ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát FIGO giai đoạn I hoặc IIA (Giai đoạn 3 hoặc chỉ những mô tế bào ung thư rõ ràng), hoặc FIGO giai đoạn IIB - IV (tất cả các giai đoạn và tất cả các loại mô) sau phẫu thuật và ở bệnh nhân không có kế hoạch phẫu thuật trước khi bệnh tiến triển.

Tổng cộng 1528 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ bằng nhau cho 2 nhánh sau:

Nhánh CP: Carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 liệu trình
Nhánh CPB7,5+: Carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 liệu trình có thêm Avastin (7,5 mg/kg mỗi 3 tuần) lên tới 18 liệu trình.

Kết quả chính là thời gian sống còn mà bệnh không tiến triển (PFS) dựa trên việc đánh giá của điều tra viên.

Các kết quả của nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 14.

Bảng 14 Các kết quả hiệu quả của nghiên cứu BO17707 (ICON7)

Thời gian sống bệnh không tiến triển		
	CP (n= 764)	CPB7,5+ (n=764)
Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển (tháng)	16,0	18,3
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	0,79 [0,68; 0,91] (giá trị p = 0,0010)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [1]		
	CP (n=277)	CPB7,5+ (n=272)
Tỷ lệ đáp ứng	41,9 %	61,8 %
	(giá trị p <0,0001)	
Tổng thời gian sống thêm[2]		
	CP (n= 764)	CPB7,5+ (n=764)
Trung vị (tháng)	58,0	57,4
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	0,99 [0,85; 1,15]	

[1] Những bệnh nhân có tình trạng bệnh lúc đầu có thể đánh giá được
[2] Phân tích thời gian sống còn toàn bộ cuối cùng khi 46,7% bệnh nhân tử vong

Bệnh nhân hội đủ điều kiện bị ung thư buồng trứng có bệnh tiến triển trong vòng 6 tháng đã điều trị bằng platin trước đây. Nếu bệnh nhân trước đây đã tham gia vào một thử nghiệm mù với một thuốc kháng tạo mạch, bệnh nhân sẽ được xếp vào nhóm tương tự như bệnh nhân đã được dùng thuốc kháng tạo mạch trước đây.

Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống bệnh không tiến triển, với tiêu chí đánh giá phụ bao gồm tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống toàn bộ. Kết quả được trình bày ở Bảng 17.

Bảng 17 Kết quả đánh giá về hiệu quả của thuốc từ nghiên cứu MO22224 (AURELIA)

Tiêu chí đánh giá chính		
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Trung bình (tháng)	3,4	6,8
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	0, 379 [0, 296 ; 0, 485]	
Giá trị p	<0,0001	
Tiêu chí đánh giá phụ		
Tỷ lệ đáp ứng *		
	CT (n=144)	CT+BV (N=142)
% số bệnh nhân có đáp ứng	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Giá trị p	0,0007	
Thời gian sống toàn bộ (phân tích toàn thể)**		
	CT (n=182)	CT+BV (n=-179)
Thời gian sống toàn bộ trung bình (tháng)	13,3	16,6
Tỷ suất nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	0, 870 (0, 678 ; 1, 116)	
Giá trị p	0, 2711	

Các phép phân tích được trình bày trong bảng là các phân tích phân tầng
*Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên với mức độ bệnh ban đầu có thể đo lường được
**Tại thời điểm phân tích tổng thể về thời gian sống toàn bộ (25 tháng 1 năm 2013), 266 bệnh nhân (73,7%) đã tử vong trên cả 2 nhóm điều trị.

Ung thư cổ tử cung

GOG-0240
Hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab khi kết hợp với hóa trị liệu (paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan) để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn, được đánh giá trong nghiên cứu GOG-0240, thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm bao gồm 4 nhóm.

Tổng số 452 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm:

- Paclitaxel 135 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 24 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch vào Ngày 2, mỗi 3 tuần (3 tuần một lần); hoặc paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch vào Ngày 2 (3 tuần một lần); hoặc paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch vào Ngày 1 (3 tuần một lần).
- Paclitaxel 135 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 24 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch vào Ngày 2 kết hợp với bevacizumab 15 mg/kg truyền tĩnh mạch vào Ngày 2 (3 tuần một lần); hoặc paclitaxel 175 mg/m² IV trong 3 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào Ngày 2 kết hợp với bevacizumab 15 mg/kg IV vào Ngày 2 (3 tuần một lần); hoặc paclitaxel 175 mg/m² IV trong 3 giờ vào Ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào Ngày 1 và bevacizumab 15 mg/kg IV vào Ngày 1 (3 tuần một lần).
- Paclitaxel 175 mg/m² trong 3 giờ vào Ngày 1 và topotecan 0,75 mg/m² trong 30 phút vào Ngày 1-3 (3 tuần một lần).
- Paclitaxel 175 mg/m² trong 3 giờ vào Ngày 1 và topotecan 0,75 mg/m² trong 30 phút vào Ngày 1-3 kết hợp với bevacizumab 15 mg/kg IV vào Ngày 1 (3 tuần một lần).

Bệnh nhân hội đủ các điều kiện bị ung thư biểu mô tế bào vảy dai dẳng, tái phát hoặc di căn, ung thư biểu mô tuyến vảy hoặc ung thư tế bào tuyến cổ tử cung không điều trị được bằng phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

Tiêu chí đánh giá hiệu quả chủ yếu là thời gian sống toàn bộ (OS). Tiêu chí đánh giá hiệu quả phụ bao gồm thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và tỷ lệ đáp ứng (ORR). Kết quả được trình bày ở Bảng 18.

Bảng 18 Hiệu quả tổng thể khi điều trị bằng Bevacizumab (quần thể ITT) từ nghiên cứu GOG- 0240

	Hóa trị (n=225)	Hóa trị + BV (n=227)
Tiêu chí đánh giá chính		
Thời gian sống toàn bộ		
Trung bình (tháng)[1]	12,9	16,8
Tỷ suất nguy cơ [Khoảng tin cậy 95%]	0,74 [0,58;0,94] (giá trị p[2] = 0,0132)	
Tiêu chí đánh giá phụ		
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình (tháng)[1]	6,0	8,3
Tỷ suất nguy cơ [Khoảng tin cậy 95%]	0,66 [0,54;0,81] (giá trị p[2] = <0,0001)	

Trên khỉ cynomolgus, các tác động của Avastin lên quá trình lành vết rạch thăng rất thay đổi và không có quan hệ phụ thuộc liều rõ ràng.

Chức năng thận:
Trên khỉ cynomolgus bình thường, Avastin không có tác động đáng kể lên chức năng thận khi được điều trị một lần hoặc hai lần một tuần trong thời gian lên tới 26 tuần, và không thấy tích luỹ trong thận thỏ sau hai liều lên tới 100mg/kg (gấp khoảng 80 lần liều đề nghị trên lâm sàng).

Các nghiên cứu khảo sát độc tính trên thỏ, sử dụng các mô hình rối loạn chức năng thận, cho thấy Avastin không làm nặng thêm tổn thương ở cầu thận gây ra do albumin huyết thanh bổ hoặc tổn thương ống thận gây ra do cisplatin.

Albumin:
Trên khỉ cynomolgus đực, sử dụng Avastin với liều 10mg/kg hai lần mỗi tuần hoặc 50mg/kg một lần mỗi tuần trong 26 tuần đã làm giảm lượng albumin, giảm tỉ lệ albumin trên globulin và tăng globulin có ý nghĩa thống kê. Những tác động này có thể hồi phục sau khi ngưng phơi nhiễm. Vì các thông số vẫn còn ở trong phạm vi các giá trị tham khảo bình thường, những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa trên lâm sàng.

Tăng huyết áp:
Với liều lên tới 50mg/kg hai lần một tuần trên khỉ cynomolgus, Avastin cho thấy không có tác động lên huyết áp.

Sự cầm máu:
Các nghiên cứu về độc tính phi lâm sàng trong thời gian 26 tuần trên khỉ cynomolgus không phát hiện biến đổi trên thông số đông máu hoặc huyết học bao gồm số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (TP) và thời gian hoạt hoá một phần thromboplastin (TPA). Trong mẫu thử nghiệm về cầm máu trên thỏ, được sử dụng để nghiên cứu tác động của Avastin lên sự hình thành huyết khối, đã không cho thấy có thay đổi của tốc độ hình thành cục máu đông hoặc bất cứ thông số huyết học nào khác so với mẫu được điều trị với Avastin.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

4.1 Bảo quản

Không nên dùng Avastin sau ngày hết hạn (HD) trên hộp thuốc.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2°C-8°C.

Không được đông lạnh. Giữ nguyên lọ thuốc trong hộp carton vì thuốc nhạy cảm với ánh sáng.

Không được lắc.

Avastin không chứa bất kỳ chất bảo quản chống vi khuẩn nào; vì vậy, phải cẩn thận để đảm bảo vô khuẩn cho dung dịch đã pha.

Độ ổn định của hoá tính và lý tính được chứng minh trong 48 giờ ở nhiệt độ 2°C-30°C trong dung dịch chloride natri 0,9%. Theo quan điểm vi sinh học, thuốc nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, người sử dụng có trách nhiệm đảm bảo về thời gian và điều kiện bảo quản thuốc và thông thường không nên quá 24 giờ ở nhiệt độ 2°C-8°C, trừ khi việc pha thuốc được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn được công nhận và có kiểm soát.

4.2 Các hướng dẫn đặc biệt trong Sử dụng, Thao tác và Thải bỏ thuốc

Dịch truyền Avastin không được truyền cùng hoặc pha lẫn với dung dịch dextrose hoặc dung dịch glucose (xem phần "Tính không tương thích" bên dưới)

Không được tiêm tĩnh mạch nhanh.

Avastin nên được nhân viên y tế chuẩn bị với kỹ thuật vô khuẩn. Rút lượng bevacizumab cần thiết và pha loãng trong một thể tích cần dùng dung dịch chloride natri 0,9%. Nồng độ dung dịch bevacizumab cuối cùng nên nằm trong khoảng từ 1,4 đến 16,5mg/ml.

Bỏ phần thuốc còn lại trong lọ, vì sản phẩm không có chất bảo quản. Các sản phẩm thuốc sử dụng đường tiêm truyền đều nên được kiểm tra bằng mắt thường xem có cặn và đổi màu hay không trước khi sử dụng.

Avastin không dùng qua đường tiêm nội nhãn.

Tính không tương thích
Chưa ghi nhận tính không tương thích giữa Avastin và polyvinyl chloride hoặc túi polyolefin. Ghi nhận tình trạng thoái biến phụ thuộc nồng độ của Avastin khi pha loãng Avastin với dung dịch dextrose 5%.

4.3 Đóng gói

Lọ 400mg/16ml. Hộp 1 lọ.

Lọ 100mg/4ml. Hộp 1 lọ.

4.4 Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Lưu hành vào ngày 17 tháng 12 năm 2019

Cơ sở sản xuất: **Roche Diagnostics GmbH.**

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Đức.