

Rx MVASI™

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Báo cho bác sỹ/được sỹ bất cứ tác dụng phụ nào gặp phải khi sử dụng thuốc.
“MVASI™” là sinh phẩm tương tự với sinh phẩm tham chiếu “AVASTIN®”



1. TÊN THUỐC

MVASI™ 100 mg/4 mL thuốc đậm đặc làm dung dịch để truyền.

MVASI™ 400 mg/16 mL thuốc đậm đặc làm dung dịch để truyền.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

MVASI 100 mg/4 mL thuốc đậm đặc làm dung dịch để truyền

Mỗi lọ chứa 4 mL thuốc đậm đặc chứa 100 mg bevacizumab.

Mỗi mL thuốc đậm đặc chứa 25 mg bevacizumab*.

MVASI 400 mg/16 mL thuốc đậm đặc làm dung dịch để truyền

Mỗi lọ 16 mL thuốc đậm đặc chứa 400 mg bevacizumab.

Mỗi mL thuốc đậm đặc chứa 25 mg bevacizumab*.

Để pha loãng và các khuyến cáo về thao tác khác, xem mục 6.6.

*Bevacizumab là kháng thể đơn dòng người hóa tái tổ hợp được sản xuất bằng công nghệ ADN ở tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc.

Xem mục 6.1 để biết danh sách đầy đủ tá dược.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc đậm đặc làm dung dịch để truyền.

Chất lỏng trong suốt tới trắng đục nhẹ, không màu tới vàng nhạt.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

MVASI phối hợp với hóa trị liệu dựa trên fluoropyrimidine được chỉ định để điều trị bệnh nhân người lớn bị ung thư biểu mô đại trực tràng di căn.

MVASI phối hợp với paclitaxel được chỉ định để điều trị bước một cho bệnh nhân người lớn bị ung thư vú di căn. Xem mục 5.1 để có thông tin về tình trạng thụ thể phát triển biểu bì người (HER2).

MVASI, bổ sung cho hóa trị liệu dựa trên bạch kim, được chỉ định điều trị bước một cho bệnh nhân người lớn ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển không thể phẫu thuật, di căn hoặc tái phát, không phải chủ yếu tế bào vảy trên mô bệnh học.

MVASI, phối hợp với erlotinib, được chỉ định điều trị bước một cho bệnh nhân người lớn bị ung thư phổi không tế bào nhỏ không tế bào vảy tiến triển không thể phẫu thuật, di căn hoặc tái phát có đột biến hoạt hóa Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) (xem mục 5.1).

MVASI phối hợp với interferon alfa-2a được chỉ định để điều trị bước một bệnh nhân người lớn bị ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn.

MVASI, phối hợp với carboplatin và paclitaxel được chỉ định để điều trị bước một bệnh nhân người lớn ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư màng bụng tiên phát tiến triển (phân loại theo Liên đoàn Sản phụ khoa quốc tế (FIGO) giai đoạn IIIB, IIIC và IV) (xem mục 5.1).

MVASI, phối hợp với carboplatin và gemcitabine hoặc phối hợp với carboplatin và paclitaxel, được chỉ định để điều trị bệnh nhân người lớn ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư màng bụng tiên phát nhạy cảm với bạch kim tái phát lần đầu tiên chưa điều trị bằng bevacizumab trước đó hoặc các thuốc ức chế VEGF khác hoặc thuốc điều trị tại đích VEGF.

MVASI phối hợp với paclitaxel, topotecan, hoặc doxorubicin liposome được chỉ định để điều trị bệnh nhân người lớn bị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư màng bụng tiên phát tái phát kháng bạch kim đã nhận không quá hai liệu trình hóa trị trước đó và chưa điều trị bằng bevacizumab hoặc thuốc ức chế VEGF khác hoặc thuốc điều trị tại đích VEGF (xem mục 5.1).

MVASI phối hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc biện pháp khác, paclitaxel và topotecan ở bệnh nhân không thể điều trị bằng bạch kim, được chỉ định điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (xem mục 5.1).

4.2 Liều lượng và cách dùng

MVASI phải được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong sử dụng các dược phẩm chống ung thư.

Liều lượng

Ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn (mCRC)

Liều khuyến nghị của MVASI, được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch, là 5 mg/kg hoặc 10 mg/kg cân nặng cho dùng 2 tuần một lần hoặc 7,5 mg/kg hoặc 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tiến triển bệnh lý bên trong hoặc cho đến khi độc tính không thể chấp nhận được.

Ung thư vú di căn (mBC)

Liều khuyến nghị của MVASI là 10 mg/kg cân nặng cho dùng 2 tuần một lần hoặc 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tiến triển bệnh lý sẵn có hoặc cho đến khi độc tính không thể chấp nhận được.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC)

Điều trị bước một NSCLC không tế bào vảy khi phối hợp với hóa trị liệu dựa trên bạch kim

MVASI được dùng bổ sung với hóa trị liệu dựa trên bạch kim trong tối đa 6 chu kỳ điều trị sau đó là MVASI dưới dạng thuốc đơn trị liệu đến khi bệnh tiến triển.

Liều khuyến nghị của MVASI là 7,5 mg/kg cân nặng hoặc 15 mg/kg cân nặng dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Lợi ích lâm sàng trên bệnh nhân NSCLC đã được chứng minh với cả hai liều 7,5 mg/kg và 15 mg/kg (xem mục 5.1).

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tiến triển bệnh lý sẵn có hoặc cho đến khi độc tính không thể chấp nhận được.

Điều trị bước một NSCLC không tế bào vảy có đột biến EGFR hoạt hóa khi phối hợp với erlotinib

Kiểm tra đột biến EGFR nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với sự kết hợp giữa MVASI và erlotinib. Lựa chọn phương pháp xét nghiệm có hiệu lực tốt và mạnh mẽ để tránh các kết luận âm tính giả hoặc dương tính giả là rất quan trọng.

Liều khuyến cáo của MVASI khi sử dụng bổ sung cho erlotinib là 15 mg/kg cân nặng mỗi 3 tuần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Nên tiếp tục điều trị MVASI bổ sung cho erlotinib cho tới khi bệnh tiến triển.

Đối với liều lượng và cách dùng của erlotinib, đề nghị tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng đầy đủ của erlotinib.

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

Liều khuyến nghị của MVASI là 10 mg/kg cân nặng một lần mỗi 2 tuần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Nên tiếp tục điều trị cho tới khi tiến triển bệnh lý sẵn có hoặc tới khi độc tính không thể chấp nhận được.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và màng bụng nguyên phát

Điều trị bước một: MVASI được dùng bổ sung với carboplatin và paclitaxel trong tối đa 6 chu kỳ điều trị, sau đó tiếp tục sử dụng MVASI dưới dạng thuốc đơn trị liệu cho đến khi bất cứ phần nào sau đây xảy ra trước, tiến triển bệnh hoặc trong tối đa là 15 tháng hoặc cho đến khi độc tính không thể chấp nhận được.

Liều khuyến nghị của MVASI là 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Điều trị bệnh tái phát nhạy cảm với bạch kim: MVASI được dùng dưới dạng phối hợp với carboplatin và gemcitabine trong 6 chu kỳ và lên tới 10 chu kỳ hoặc phối hợp với carboplatin và paclitaxel trong 6 chu kỳ và lên tới 8 chu kỳ, sau đó tiếp tục sử dụng MVASI dưới dạng thuốc đơn trị liệu cho đến khi tiến triển bệnh. Liều khuyến nghị của MVASI là 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch

Điều trị bệnh tái phát nhạy cảm với bạch kim: MVASI được dùng dưới dạng phối hợp với một trong các thuốc sau – paclitaxel, topotecan (cho dùng mỗi tuần một lần) hoặc doxorubicin liposome. Liều khuyến nghị của MVASI là 10 mg/kg cân nặng cho dùng 2 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch. Khi dùng MVASI dạng phối hợp với topotecan (cho dùng vào các ngày 1-5, 3 tuần một lần), liều khuyến nghị của MVASI là 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được (xem mục 5.1, nghiên cứu MO22224).

Ung thư cổ tử cung

MVASI được dùng phối hợp với một trong các phác đồ hóa trị liệu sau đây: paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan.

Liều khuyến nghị của MVASI là 15 mg/kg cân nặng cho dùng 3 tuần một lần dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tiến triển bệnh lý bên trong hoặc cho đến khi độc tính không thể chấp nhận được (xem mục 5.1).

Quần thể đặc biệt

Bệnh nhân người già: Không cần điều chỉnh liều ở người già.

Bệnh nhân bị suy thận: An toàn và hiệu quả trên bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu (xem mục 5.2).

Bệnh nhân bị suy gan: An toàn và hiệu quả trên bệnh nhân suy gan chưa được nghiên cứu (xem mục 5.2)

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của bevacizumab trên trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện có mô tả dữ liệu trong các mục 4.8, 5.1 và 5.2 nhưng không đưa ra khuyến nghị về liều.

Không có sử dụng liên quan của bevacizumab ở quần thể trẻ em trong các chỉ định để điều trị ung thư đại tràng, trực tràng, phổi, buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng, cổ tử cung và thận.

Cách dùng

MVASI được sử dụng đường tiêm tĩnh mạch. Liều đầu tiên cần được cho dùng trong 90 phút dưới dạng truyền tĩnh mạch. Nếu liều đầu tiên được dung nạp tốt, có thể truyền liều thứ hai trong 60 phút. Nếu truyền 60 phút được dung nạp tốt, tất cả các lần truyền tiếp theo có thể thực hiện trong 30 phút. Không nên dùng dưới dạng tấn công hoặc tiêm nhanh tĩnh mạch.

Giảm liều khi gặp phản ứng phụ không được khuyến cáo. Nếu được chỉ định, cần ngừng sử dụng vĩnh viễn hoặc giảm liều như đã mô tả trong mục 4.4.

Thận trọng cần thực hiện trước khi xử lý hoặc sử dụng dược phẩm

Đề biết hướng dẫn pha loãng dược phẩm trước khi dùng, xem mục 6.6. Không nên truyền cùng hoặc trộn lẫn MVASI với dung dịch glucose. Không được trộn dược phẩm này với các dược phẩm khác trừ những loại đã đề cập ở mục 6.6.

4.3 Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ tá dược nào liệt kê trong mục 6.1.
- Quá mẫn với sản phẩm tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc (CHO) hoặc các kháng thể người hoặc được người hóa tái tổ hợp khác.
- Có thai (xem mục 4.6).

4.4 Cảnh báo và thận trọng khi dùng

Để cải thiện việc truy tìm nguồn gốc của các dược phẩm sinh học, biệt dược và số lô của sản phẩm đã dùng phải được ghi (hoặc trình bày) rõ trong hồ sơ của bệnh nhân.

Thủng và có đường rò đường tiêu hóa (GI) (xem mục 4.8)

Bệnh nhân có thể có tăng nguy cơ bị thủng đường tiêu hóa và thủng túi mật khi được điều trị bằng bevacizumab. Quá trình viêm trong ổ bụng có thể là yếu tố nguy cơ dẫn đến thủng đường tiêu hóa trên bệnh nhân ung thư biểu mô đại tràng trực tràng di căn, do đó, cần thận trọng khi điều trị những bệnh nhân này. Chiều xạ trước đây là một yếu tố nguy cơ dẫn đến thủng GI trên bệnh nhân được điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn bằng MVASI và tất cả bệnh nhân bị thủng GI đã có tiền sử chiếu xạ trước đây. Điều trị cần phải dừng vĩnh viễn trên bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Đường rò GI-âm đạo trong Nghiên cứu GOG-0240

Bệnh nhân được điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn bằng bevacizumab có tăng nguy cơ dẫn đến đường rò giữa âm đạo và bất cứ phần nào của đường GI (đường rò đường tiêu hóa-âm

đạo). Chiều xạ trước đây là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến phát triển đường rò GI-âm đạo và tất cả bệnh nhân có đường rò GI-âm đạo có tiền sử chiếu xạ trước đây. Tái phát ung thư trong trường chiếu xạ trước đây là một yếu tố nguy cơ quan trọng bổ sung dẫn đến phát triển đường rò GI-âm đạo.

Đường rò không ở GI (xem mục 4.8)

Bệnh nhân có thể có tăng nguy cơ dẫn đến phát triển đường rò khi được điều trị bằng bevacizumab. Dùng MVASI vĩnh viễn trên bệnh nhân có đường rò khí-thực quản (TE) hoặc bất cứ đường rò ở mức độ 4 nào [Viện Ung thư Quốc gia US-Tiêu chuẩn Thuật ngữ Thông thường về Biện cố Bất lợi (NCI-CTCAE phiên bản 3)]. Có ít thông tin về việc tiếp tục sử dụng bevacizumab trên bệnh nhân có các đường rò khác. Trong trường hợp đường rò bên trong không phát sinh ở đường tiêu hóa, cần cân nhắc việc dùng MVASI.

Các biến chứng liên vết thương (xem mục 4.8)

Bevacizumab có thể có ảnh hưởng bất lợi đến quá trình liền vết thương. Các biến chứng liên vết thương nghiêm trọng, bao gồm các biến chứng về hậu môn nhân tạo, đã được báo cáo với kết quả điều trị dẫn đến tử vong. Không nên bắt đầu điều trị trong ít nhất 28 ngày sau đại phẫu và cho đến khi vết thương do phẫu thuật liền hẳn. Trên bệnh nhân có các biến chứng liên vết thương trong quá trình điều trị, cần tạm dừng điều trị cho đến khi vết thương liền hẳn. Cần tạm dừng điều trị để phẫu thuật chọn lọc.

Viêm cân hoại tử, bao gồm các trường hợp dẫn đến tử vong, hiếm khi được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab. Tình trạng này thường thứ phát sau các biến chứng liên vết thương, thủng đường tiêu hóa hoặc hình thành đường rò. Nên dừng điều trị bằng MVASI trên bệnh nhân có viêm cân hoại tử và cần nhanh chóng bắt đầu điều trị thích hợp.

Tăng huyết áp (xem mục 4.8)

Tăng tỉ lệ bị tăng huyết áp đã được quan sát thấy trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab. Dữ liệu độ an toàn trên lâm sàng cho thấy tỉ lệ bị tăng huyết áp có khả năng là phụ thuộc liều. Tăng huyết áp đã có trước đây cần được kiểm soát đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị bằng MVASI. Không có thông tin về tác dụng của bevacizumab trên bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được ở thời điểm bắt đầu điều trị. Theo dõi huyết áp nhìn chung được khuyến nghị trong quá trình điều trị.

Trong hầu hết các trường hợp, tăng huyết áp được kiểm soát đầy đủ bằng cách dùng biện pháp điều trị chống tăng huyết áp tiêu chuẩn phù hợp với bệnh cảnh riêng của bệnh nhân bị ảnh hưởng. Không nên sử dụng thuốc lợi tiểu để xử trí tăng huyết áp trên bệnh nhân nhận phác đồ hóa trị liệu có cisplatin. Nên dùng MVASI vĩnh viễn nếu tăng huyết áp đáng kể về mặt y khoa không thể kiểm soát được đầy đủ bằng điều trị chống tăng huyết áp, hoặc nếu bệnh nhân có cơn tăng huyết áp ác tính hoặc bệnh não do tăng huyết áp.

Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (PRES) (xem mục 4.8)

Hiếm có các báo cáo về bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab có các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với PRES, bệnh lý hiếm gặp ở hệ thần kinh, có thể biểu hiện bằng các dấu hiệu và các triệu chứng sau đây trong số các dấu hiệu và các triệu chứng khác: co giật, đau đầu, trạng thái tâm thần thay đổi, rối loạn thị lực, hoặc mù võ não, có hoặc không có tăng huyết áp phối hợp. Chẩn đoán PRES cần phải xác định theo hình ảnh não, chụp cộng hưởng từ (MRI) được ưa dùng hơn. Trên bệnh nhân bị PRES, điều trị các triệu chứng cụ thể bao gồm kiểm soát tăng huyết áp được khuyến nghị bên cạnh việc dùng MVASI. Không rõ độ an toàn của việc bắt đầu điều trị lại bằng bevacizumab trên bệnh nhân trước đây bị PRES.

Protein trong nước tiểu (xem mục 4.8)

Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp có thể có tăng nguy cơ có protein trong nước tiểu khi được điều trị bằng bevacizumab. Có bằng chứng cho thấy protein trong nước tiểu tất cả các mức độ theo (Viện Ung thư Quốc gia US-Tiêu chuẩn Thuật ngữ Thông thường về Biện cố Bất lợi [NCI-CTCAE phiên bản 3]) có thể liên quan đến liều. Theo dõi protein trong nước tiểu bằng cách phân tích nước tiểu bằng que thử được khuyến nghị trước khi bắt đầu và trong quá trình điều trị. Protein trong nước tiểu độ 4 (hội chứng thận hư) đã thấy ở tối đa 1,4% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab. Nên dừng điều trị vĩnh viễn trên bệnh nhân có hội chứng thận hư (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Thuyên tắc huyết khối động mạch (xem mục 4.8)

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ bị phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch bao gồm cả tai biến mạch máu não (CVA), cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA) và nhồi máu cơ tim (MI) trên bệnh nhân đang nhận bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu cao hơn so với những người nhận hóa trị liệu đơn độc.

Bệnh nhân nhận bevacizumab cộng hóa trị liệu, có tiền sử thuyên tắc huyết khối động mạch, tiểu đường hoặc trên 65 tuổi có tăng nguy cơ bị phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch trong quá trình điều trị. Cần thận trọng khi điều trị những bệnh nhân này bằng MVASI.

Nên dừng điều trị vĩnh viễn trên bệnh nhân có phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (xem mục 4.8)

Bệnh nhân có thể có nguy cơ bị phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bao gồm thuyên tắc phổi khi đang điều trị bằng bevacizumab.

Bệnh nhân được điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn bằng bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel và cisplatin có thể có tăng nguy cơ bị các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

Nên dùng MVASI trên bệnh nhân có phản ứng thuyên tắc huyết khối đe dọa tính mạng (độ 4), bao gồm cả thuyên tắc phổi (NCI-CTCAE phiên bản 3). Bệnh nhân có phản ứng thuyên tắc huyết khối \leq độ 3 cần được theo dõi sát (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Xuất huyết

Bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab có tăng nguy cơ xuất huyết, đặc biệt là xuất huyết liên quan đến khối u. Cần dùng MVASI vĩnh viễn trên bệnh nhân bị chảy máu độ 3 hoặc độ 4 trong quá trình điều trị bằng bevacizumab (NCI-CTCAE phiên bản 3) (xem mục 4.8).

Bệnh nhân di căn CNS không được điều trị thường là bị loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng với bevacizumab, căn cứ vào các quy trình tạo ảnh hoặc các dấu hiệu và triệu chứng. Do đó, nguy cơ bị xuất huyết CNS trên những bệnh nhân đó chưa được đánh giá theo thời gian trong các thử nghiệm lâm sàng chọn ngẫu nhiên (xem mục 4.8). Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu CNS và dùng điều trị bằng MVASI trong trường hợp chảy máu nội sọ.

Không có thông tin về mô tả sơ lược độ an toàn của bevacizumab trên bệnh nhân có tạng chảy máu bẩm sinh, bệnh đông máu mắc phải hoặc trên bệnh nhân nhận liều đầy đủ các thuốc chống đông để điều trị thuyên tắc huyết khối trước khi bắt đầu điều trị bằng bevacizumab, được hiểu theo nghĩa thông thường là bệnh nhân đã bị loại trừ ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, cần thận trọng trước khi bắt đầu điều trị trên những bệnh nhân này. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch khi đang điều trị không cho thấy có tăng tỉ lệ chảy máu từ độ 3 trở lên khi được điều trị cả một liều warfarin đồng thời với bevacizumab (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Xuất huyết phổi/ho ra máu

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được điều trị bằng bevacizumab có thể có nguy cơ bị xuất huyết phổi/ho ra máu và trong một số trường hợp dẫn đến tử vong. Bệnh nhân gần đây bị xuất huyết phổi/ho ra máu ($> 2,5$ mL máu đỏ) không nên điều trị bằng bevacizumab.

Suy tim sung huyết (CHF) (xem mục 4.8)

Các phản ứng phù hợp với CHF đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Các phát hiện trong phạm vi giảm phân xuất tổng máu ở tâm thất trái không có triệu chứng đến CHF có triệu chứng, cần phải điều trị hoặc nằm viện. Cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân có bệnh lý tim mạch đáng kể trên lâm sàng như là bệnh động mạch vành có từ trước, hoặc suy tim sung huyết bằng bevacizumab.

Hầu hết bệnh nhân có CHF bị ung thư vú di căn và đã nhận điều trị trước đây bằng các thuốc nhóm anthracycline, xạ trị trước đây ở thành ngực trái hoặc có các yếu tố nguy cơ gây CHF khác.

Trên bệnh nhân trong AVF3694g đã nhận điều trị bằng các thuốc nhóm anthracycline và chưa nhận các thuốc nhóm anthracycline trước đây, không quan sát thấy tăng tỉ lệ bị CHF ở tất cả các mức độ trong nhóm anthracycline + bevacizumab so với chỉ điều trị bằng các thuốc nhóm anthracycline. Các phản ứng CHF từ độ 3 trở lên phần nào xuất hiện trong số bệnh nhân đang nhận bevacizumab dạng phối hợp

với hóa trị liệu thường xuyên hơn trên bệnh nhân đang nhận hóa trị liệu đơn độc. Điều này phù hợp với các kết quả trên bệnh nhân trong các nghiên cứu khác về ung thư vú di căn không nhận điều trị đồng thời bằng anthracycline (NCI-CTCAE phiên bản 3) (xem mục 4.8).

Giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng (xem mục 4.8)

Tăng tỉ lệ giảm bạch cầu trung tính ở mức độ nặng, giảm bạch cầu trung tính có sốt, hoặc nhiễm trùng có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính ở mức độ nặng (bao gồm cả một số trường hợp tử vong) đã được quan sát thấy trên bệnh nhân được điều trị bằng một số phác đồ hóa trị liệu độc tính với myelin cộng bevacizumab so với hóa trị liệu đơn độc. Điều này chủ yếu thấy ở dạng phối hợp với hóa trị liệu có bạch kim hoặc có taxane trong điều trị NSCLC, mBC và dạng phối hợp với paclitaxel và topotecan trên ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn.

Các phản ứng quá mẫn/các phản ứng truyền thuốc (xem mục 4.8)

Bệnh nhân có thể có nguy cơ bị phản ứng truyền thuốc/quá mẫn. Nên theo dõi sát bệnh nhân trong khi và sau khi dùng bevacizumab theo dự kiến về bất cứ lần truyền kháng thể đơn dòng nhân hóa điều trị nào. Nếu phản ứng xảy ra, cần dùng truyền và sử dụng các biện pháp điều trị nội khoa thích hợp. Sử dụng thuốc toàn thân trước đó không đảm bảo.

Hoại tử xương hàm (ONJ) (xem mục 4.8)

Các trường hợp ONJ đã được báo cáo trên bệnh nhân ung thư được điều trị bằng bevacizumab, phần lớn những người đã nhận điều trị trước đây hoặc đồng thời bằng các bisphosphonate đường tĩnh mạch, được xác định là có nguy cơ ONJ. Cần thận trọng khi dùng bevacizumab và bisphosphonate được dùng đồng thời hoặc kế tiếp nhau theo đường tĩnh mạch.

Các thủ tục xâm lấn trong nha khoa cũng là một yếu tố nguy cơ đã được xác định. Khám răng và chữa răng phòng bệnh thích hợp cần được cân nhắc trước khi bắt đầu điều trị bằng MVASI. Cần tránh các thủ thuật xâm lấn trong nha khoa trên bệnh nhân trước đây đã nhận hoặc đang nhận bisphosphonate đường tĩnh mạch, nếu có thể.

Tiêm nội nhãn

MVASI không được bào chế để sử dụng tiêm nội nhãn.

Rối loạn mắt

Các trường hợp riêng rẽ và cụm các bất lợi nghiêm trọng ở mắt đã được báo cáo sau khi dùng bevacizumab không được phê chuẩn dùng trong tiêm nội nhãn từ các lọ thuốc được phê chuẩn dùng trong tĩnh mạch trên bệnh nhân ung thư. Các phản ứng này bao gồm viêm nội nhãn nhiễm trùng, viêm trong mắt như là viêm trong mắt vô trùng, viêm màng mạch nhỏ và viêm dịch kính, bong võng mạc, rách biểu mô sắc tố võng mạc, tăng áp lực nội nhãn, xuất huyết nội nhãn như là xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết võng mạc và xuất huyết kết mạc. Một vài trong số các phản ứng này đã dẫn đến mất thị lực với nhiều mức độ khác nhau, bao gồm cả mù vĩnh viễn.

Ảnh hưởng toàn thân sau khi sử dụng nội nhãn

Giảm nồng độ VEGF trong hệ tuần hoàn đã được chứng minh sau khi điều trị bằng kháng VEGF nội nhãn. Các phản ứng bất lợi toàn thân bao gồm xuất huyết không ở mắt và phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF.

Suy buồng trứng/khả năng sinh sản

Bevacizumab có thể làm suy giảm khả năng sinh sản (xem mục 4.6 và 4.8). Do đó, chiến lược bảo tồn khả năng sinh sản cần được thảo luận với những phụ nữ có khả năng sinh nở trước khi bắt đầu điều trị bằng bevacizumab.

4.5 Tương tác thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tác dụng của các thuốc chống ung thư trên dược động học của bevacizumab

Không quan sát thấy tương tác dược động học nào có liên quan trên lâm sàng của hóa trị liệu dùng đồng thời trên dược động học của bevacizumab căn cứ vào các kết quả của phân tích PK theo quần thể. Không có ý nghĩa thống kê và cũng không có sự khác biệt liên quan trên lâm sàng về độ thanh thải của bevacizumab trên bệnh nhân nhận bevacizumab đơn trị liệu so với bệnh nhân nhận bevacizumab dạng phối hợp với interferon alfa-2a, erlotinib hoặc các hóa trị liệu khác (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabine, doxorubicin hoặc cisplatin/gemcitabine).

Ảnh hưởng của bevacizumab lên dược động học của các thuốc chống ung thư khác

Không có tương tác liên quan lâm sàng của bevacizumab được quan sát ở dược động học của thuốc dùng đồng thời alfa-2a, erlotinib (và chất chuyển hóa OSI-420), hoặc hóa trị liệu irinotecan (và chất chuyển hóa SN38), capecitabine, oxaliplatin (được xác định bằng định lượng bạch kim tự do và bạch kim toàn bộ) và cisplatin. Không thể kết luận về ảnh hưởng của bevacizumab lên dược động học của gemcitabine.

Phối hợp bevacizumab và sunitinib malate

Trong hai thử nghiệm lâm sàng về ung thư biểu mô tế bào thận di căn, thiếu máu tan máu do bệnh vi động mạch (MAHA) đã được báo cáo ở 7 trong số 19 bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab (10 mg/kg hai tuần một lần) và phối hợp với sunitinib malate (50 mg mỗi ngày).

MAHA là một bệnh tan máu có biểu hiện là hồng cầu vỡ ra thành từng mảnh, thiếu máu và giảm tiểu cầu. Bên cạnh đó, tăng huyết áp (bao gồm cơn tăng huyết áp ác tính), tăng creatinine và các triệu chứng thần kinh đã được quan sát thấy ở một vài trong số những bệnh nhân này. Tất cả các phát hiện này có thể hồi phục được sau khi dừng bevacizumab và sunitinib malate (xem *Tăng huyết áp, Protein trong nước tiểu, PRES* trong mục 4.4).

Phối hợp với tri liệu dựa trên bạch kim hoặc taxane (xem mục 4.4 và 4.8)

Tăng tỉ lệ giảm bạch cầu trung tính ở mức độ nặng, giảm bạch cầu trung tính có sốt hoặc nhiễm trùng có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính ở mức độ nặng (bao gồm một số trường hợp tử vong) đã được quan sát thấy chủ yếu trên bệnh nhân được điều trị bằng các liệu pháp dựa trên bạch kim hoặc taxane trong điều trị NSCLC và mBC.

Xạ trị

An toàn và hiệu quả của sử dụng đồng thời xạ trị và bevacizumab không được đánh giá.

Kháng thể đơn dòng EGFR phối hợp với hóa trị liệu bevacizumab

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về tương tác thuốc. Các kháng thể đơn dòng EGFR cần được sử dụng để điều trị mCRC phối hợp với hóa trị liệu có bevacizumab. Kết quả từ các nghiên cứu giai đoạn III chọn ngẫu nhiên, PACCE và CAIRO-2, trên bệnh nhân mCRC cho thấy việc sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng EGFR lần lượt là panitumumab và cetuximab, dạng phối hợp với bevacizumab cộng hóa trị liệu, liên quan đến giảm PFS và/hoặc OS và kèm theo tăng độc tính so với bevacizumab cộng hóa trị liệu đơn độc.

4.6 Khả năng sinh sản, có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng có thai phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình (và tối đa là sau điều trị 6 tháng) điều trị.

Có thai

Không có dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng bevacizumab trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên hệ sinh sản bao gồm cả dị dạng (xem mục 5.3). Các IgG được biết là qua nhau thai và bevacizumab được dự kiến là ức chế quá trình tạo mạch máu ở thai và do đó có nghi ngờ gây dị dạng bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong quá trình mang thai. Trong bối cảnh sau khi lưu hành sản phẩm, đã quan sát thấy các trường hợp bất thường ở thai nhi trên phụ nữ được điều trị bằng bevacizumab đơn độc hoặc dạng phối hợp với các hóa trị liệu độc tính trên phôi đã biết (xem mục 4.8). Chống chỉ định dùng MVASI trong thời kỳ có thai (xem mục 4.3).

Cho con bú

Không rõ bevacizumab có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì IgG của mẹ được bài tiết vào sữa và bevacizumab có thể gây tác hại cho quá trình phát triển và tăng trưởng của trẻ sơ sinh (xem mục 5.3), nữ giới phải ngừng cho con bú trong quá trình điều trị và không cho con bú trong ít nhất sáu tháng sau khi dùng liều bevacizumab cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu độc tính liều lặp lại trên động vật đã cho thấy bevacizumab có thể có tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản của con cái (xem mục 5.3). Trong một thử nghiệm giai đoạn III về điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư đại tràng, một nghiên cứu phụ với phụ nữ tiền mãn kinh đã cho thấy tỉ lệ các trường hợp mới bị suy buồng trứng trong nhóm bevacizumab cao hơn so với nhóm đối chứng. Sau khi ngừng điều trị bằng bevacizumab, chức năng buồng trứng đã hồi phục ở phần lớn số bệnh nhân. Không rõ tác dụng lâu dài của điều trị bằng bevacizumab trên khả năng sinh sản.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Bevacizumab không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, buồn ngủ và ngất đã được báo cáo khi sử dụng bevacizumab (xem bảng 1 trong mục 4.8). Nếu bệnh nhân có các triệu chứng ảnh hưởng đến thị lực và khả năng tập trung, hoặc khả năng phản ứng, họ cần được tư vấn về việc không lái xe và không sử dụng máy móc cho đến khi hết triệu chứng.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt mô tả sơ lược về an toàn

Mô tả sơ lược độ an toàn nói chung của bevacizumab căn cứ vào dữ liệu của 5700 bệnh nhân bị các bệnh ác tính khác nhau, được điều trị chủ yếu bằng bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Những phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất là:

- Thủng đường tiêu hóa (xem mục 4.4).
- Xuất huyết, bao gồm xuất huyết phổi/ho ra máu phổ biến hơn trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (xem mục 4.4).
- Thuyên tắc huyết khối động mạch (xem mục 4.4).

Các phản ứng bất lợi thường được quan sát thấy nhất qua các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân đang nhận bevacizumab là tăng huyết áp, mệt mỏi hoặc suy nhược, tiêu chảy và đau bụng. Các phân tích dữ liệu độ an toàn trên lâm sàng cho thấy khả năng xảy ra tăng huyết áp và protein trong nước tiểu khi điều trị bằng bevacizumab có khả năng phụ thuộc liều.

Danh sách theo bảng các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong mục này rơi vào các phân loại theo tần suất xuất hiện sau đây: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 1 và 2 liệt kê các phản ứng bất lợi liên quan đến việc sử dụng bevacizumab dạng phối hợp với các phác đồ hóa trị liệu khác nhau trong nhiều chỉ định.

Bảng 1 cung cấp tất cả các phản ứng bất lợi theo tần suất xuất hiện được xác định là có mối quan hệ nhân quả với bevacizumab thông qua:

- tỉ lệ mắc tương đối đã được ghi nhận giữa các nhóm điều trị thử nghiệm lâm sàng (với ít nhất là 10% khác biệt so với nhóm đối chứng về các phản ứng độ 1-5 theo NCI-CTCAE hoặc ít nhất 2% độ chênh lệch so với nhóm đối chứng về các phản ứng độ 3-5 theo NCI-CTCAE),
- các nghiên cứu độ an toàn sau khi có giấy phép,
- báo cáo tự nguyện,
- các nghiên cứu dịch tễ học/nghiên cứu không can thiệp hoặc nghiên cứu quan sát,
- hoặc thông qua đánh giá các báo cáo riêng từng trường hợp.

Bảng 2 cung cấp tần suất xuất hiện các phản ứng bất lợi ở mức độ nặng. Các phản ứng ở mức độ nặng được định nghĩa là biến cố bất lợi với ít nhất là 2% độ chênh lệch so với nhóm đối chứng trong các nghiên cứu lâm sàng về các phản ứng độ 3-5 theo NCI-CTCAE. Bảng 2 cũng bao gồm các phản ứng bất lợi được MAH xem như có ý nghĩa trên lâm sàng hoặc ở mức độ nặng.

Các phản ứng bất lợi sau khi lưu hành sản phẩm được đưa vào cả hai bảng 1 và 2, khi cần. Thông tin chi tiết về các phản ứng sau khi lưu hành sản phẩm này được cung cấp trong Bảng 3.

Phản ứng bất lợi được thêm vào phân loại tần suất phù hợp ở các bảng dưới đây theo tỷ lệ gặp cao nhất được thấy ở bất kỳ chỉ định nào.

Trong mỗi phân loại tần suất xuất hiện, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Một số phản ứng bất lợi là các phản ứng thường thấy khi dùng hóa trị liệu; tuy nhiên, bevacizumab có thể làm cho các phản ứng này trầm trọng thêm khi phối hợp với các thuốc hóa trị liệu. Ví dụ bao gồm hội chứng rối loạn cảm giác dạng ban đỏ ở bàn tay-bàn chân với doxorubicin liposome hoặc capecitabine, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên với paclitaxel hoặc oxaliplatin và các bệnh lý ở móng hoặc rụng tóc với paclitaxel và nhiễm trùng quanh móng với erlotinib.

Bảng 1. Phản ứng bất lợi theo tần suất

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Tần suất không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm trùng huyết, Áp xe ^{b,d} , Viêm mô bào, Nhiễm trùng, Nhiễm trùng đường tiết niệu		Viêm cân hoại tử ^a		
Các rối loạn về máu và hệ thống bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính có sốt, Giảm bạch cầu, Giảm bạch cầu trung tính ^b , Giảm tiểu cầu	Thiếu máu, Giảm bạch cầu lympho				

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Tần suất không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn, phản ứng truyền thuốc ^{a,b,d}				
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn Hạ magesi máu Hạ natri máu	Mất nước				
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên ^b , Loạn vận ngôn, Đau đầu, Loạn vị giác	Tai biến mạch máu não, Ngất, Buồn ngủ		Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục ^{a,b,d}	Bệnh não do tăng huyết áp ^a	
Rối loạn về mắt	Rối loạn ở mắt, tăng tiết nước mắt					
Rối loạn tim		Suy tim sung huyết ^{b,d} , Nhịp nhanh trên thất				
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp ^{b,d} , Thuyên tắc huyết khối (tĩnh mạch) ^{b,d}	Thuyên tắc huyết khối (động mạch) ^{b,d} , Xuất huyết ^{b,d} , Tắc mạch sâu				Bệnh vi mạch huyết khối ở thận ^{a,b}
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở, Viêm mũi, Chảy máu cam, Ho	Xuất huyết phổi/ ho ra máu ^{b,d} , Thuyên tắc phổi, Giảm ô xy máu, Chứng khó phát âm ^a				Tăng áp động mạch phổi ^a , Thủng vách ngăn mũi ^a
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết trực tràng, viêm miệng, táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng	Thủng đường tiêu hóa ^{b,d} , Thủng ruột non, tắc ruột, Tắc ruột non, đường rò trực tràng-âm đạo ^{d,e} , Rối loạn tiêu hóa, đau hậu môn				Loét đường tiêu hóa ^a
Rối loạn gan mật						Thủng túi mật ^{a,b}
Rối loạn da và dưới da	Các biến chứng liên vết thương ^{b,d} , Viêm da bong tróc, Da khô, Mất màu da	Hội chứng rối loạn cảm giác dạng ban đỏ ở bàn tay - bàn chân				
Rối loạn ở cơ xương và mô liên kết	Đau khớp, Đau cơ	Đường rò ^{b,d} , Yếu cơ, Đau lưng				Hoại tử xương hàm ^{a,b} , Hoại tử không phải xương hàm ^{a,f}
Rối loạn thận và tiết niệu	Protein trong nước tiểu ^{b,d}					
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Suy buồng trứng ^{b,c,d}	Đau vùng khung chậu				
Bệnh bẩm sinh, có tính gia đình và di truyền						Bất thường phổi thai ^{a,b}
Rối loạn toàn thân và tình trạng ở nơi dùng thuốc	Suy nhược, mệt mỏi, sốt, đau, viêm niêm mạc	Mệt lừ				
Xét nghiệm, đo lường	Giảm cân					

Khi các biến cố đã được ghi nhận ở tất cả mức độ và phản ứng thuốc bất lợi độ 3-5 trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất xuất hiện cao nhất đã quan sát thấy trên bệnh nhân đã được báo cáo. Các dữ liệu chưa được hiệu chỉnh về thời gian điều trị khác nhau.

- ^a Để có thêm thông tin, vui lòng tham khảo Bảng 3 “Phản ứng bất lợi được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm”.
- ^b Các thuật ngữ đại diện cho một nhóm các biến cố mô tả một khái niệm về y khoa chứ không phải tình trạng bệnh lý duy nhất hoặc thuật ngữ được ưa dùng theo MedDRA (Từ điển Y khoa dành cho Hoạt động Quản lý). Nhóm các thuật ngữ y khoa này có thể liên quan đến cùng một sinh lý bệnh bên trong (ví dụ: phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch bao gồm tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua và các phản ứng thuyên tắc huyết khối khác ở động mạch).
- ^c Căn cứ vào một nghiên cứu phụ từ NSABP C-08 với 295 bệnh nhân.
- ^d Để biết thêm thông tin, tham khảo phần dưới đây trong mục "Mô tả các phản ứng bất lợi nghiêm trọng chọn lọc”.
- ^e Đường rò trực tràng - âm đạo là đường rò phổ biến nhất trong phân loại đường rò GI - âm đạo.
- ^f Chỉ quan sát được ở quần thể trẻ em.

Bảng 2. Phản ứng phụ nặng theo tần suất

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Tần suất không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm trùng huyết, viêm mô bào, áp xe ^{a,b} , Nhiễm trùng, nhiễm trùng đường tiết niệu				Viêm cân hoại tử ^c
Các rối loạn về máu và hệ thống bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm bạch cầu trung tính ^a , giảm tiểu cầu	Thiếu máu, Giảm bạch cầu lympho				
Rối loạn hệ miễn dịch						Dị ứng, Phản ứng truyền ^{a,b,c}
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng		Mất nước, Hạ natri máu				
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên ^a	Tai biến mạch máu não, ngất, buồn ngủ, đau đầu				Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục ^{a,b,c} Bệnh não do tăng huyết áp ^c
Rối loạn tim		Suy tim sung huyết ^{a,b} , Nhịp nhanh trên thất				
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp ^{a,b}	Thuyên tắc huyết khối động mạch ^{a,b} , Xuất huyết ^{a,b} , Thuyên tắc huyết khối (tĩnh mạch) ^{a,b} Huyết khối tĩnh mạch sâu				Bệnh vi mạch thận huyết khối ^{b,c}
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Xuất huyết phổi/ Ho ra máu ^{a,b} Thuyên tắc phổi, chảy máu cam, khó thở, giảm ô xy máu				Tăng áp phổi ^c , Thủng vách ngăn mũi ^c
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, Buồn nôn, Nôn, Đau bụng	Thủng ruột non, tắc ruột, tắc ruột non, đường rò trực tràng- âm đạo ^{c,d} , Rối loạn tiêu hóa, viêm miệng, đau hậu môn				Thủng đường tiêu hóa ^{a,b} , loét đường tiêu hóa ^c , Xuất huyết trực tràng
Rối loạn gan mật						Thủng túi mật ^{b,c}
Rối loạn da và dưới da		Các biến chứng liên vết thương ^{a,b} , Hội chứng rối loạn cảm giác ban đỏ ở bàn tay – bàn chân				
Rối loạn ở cơ xương và mô liên kết		Đường rò ^{a,b} , Đau cơ, Đau khớp, Yếu cơ, Đau lưng				Hoại tử xương hàm ^{b,c}

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Tần suất không rõ
Rối loạn thận và tiết niệu		Protein trong nước tiểu ^{a,b}				
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		Đau vùng xương chậu				Suy buồng trứng ^{a,b}
Bệnh bẩm sinh, có tính gia đình và di truyền						Bất thường phôi thai ^{a,c}
Rối loạn chung và rối loạn tại chỗ sử dụng thuốc	Suy nhược, Mệt mỏi	Đau, Mệt lử, Viêm niêm mạc				

Bảng 2 cung cấp tần suất xuất hiện các phản ứng bất lợi ở mức độ nặng. Các phản ứng ở mức độ nặng được định nghĩa là biến cố bất lợi với ít nhất là 2% độ chênh lệch so với nhóm đối chứng trong các nghiên cứu lâm sàng về các phản ứng độ 3-5 theo NCI-CTCAE.

Bảng 2 cũng bao gồm các phản ứng bất lợi được MAH xem như có ý nghĩa trên lâm sàng hoặc ở mức độ nặng. Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng này đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng phản ứng độ 3-5 không đạt ngưỡng ít nhất là 2% độ chênh lệch so với nhóm đối chứng. Bảng 2 cũng bao gồm các phản ứng bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng chỉ được quan sát thấy trong bối cảnh sau khi lưu hành sản phẩm, do đó, không rõ tần suất xuất hiện và mức độ theo NCI-CTCAE. Phản ứng có ý nghĩa trên lâm sàng, do đó, đã được đưa vào Bảng 2 trong cột có tiêu đề "Không rõ tần suất xuất hiện".

^a Các thuật ngữ đại diện cho một nhóm các biến cố mô tả một khái niệm về y khoa chứ không phải tình trạng bệnh lý duy nhất hoặc thuật ngữ được ưa dùng theo MedDRA (Từ điển Y khoa dành cho Hoạt động Quản lý). Nhóm các thuật ngữ y khoa này có thể liên quan đến cùng một sinh lý bệnh bên trong (ví dụ: phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch bao gồm tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua và các phản ứng thuyên tắc huyết khối khác ở động mạch).

^b Để biết thêm thông tin, tham khảo phần dưới đây trong mục "Mô tả các phản ứng bất lợi nghiêm trọng chọn lọc".

^c Để biết thêm thông tin, vui lòng tham khảo Bảng 3 "Các biến cố bất lợi đã được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm."

^d Đường rò trực tràng - âm đạo là đường rò phổ biến nhất trong phân loại đường rò GI - âm đạo.

Mô tả các phản ứng bất lợi nghiêm trọng chọn lọc

Thủng và rò đường tiêu hóa (GI) (xem mục 4.4)

Bevacizumab có liên quan đến các trường hợp thủng đường tiêu hóa nghiêm trọng.

Thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với tỉ lệ mắc dưới 1% trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ thể không tế bào vảy, tối đa 1,3% trên bệnh nhân ung thư vú di căn, tối đa 2,0% trên bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn hoặc trên bệnh nhân ung thư buồng trứng đang nhận điều trị bước một và tối đa 2,7% (bao gồm đường rò và áp xe đường tiêu hóa) trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (Nghiên cứu GOG-0240), thủng GI (tất cả các mức độ) được báo cáo ở 3,2% số bệnh nhân, tất cả những người có tiền sử chiếu xạ vùng khung chậu trước đây

Khả năng xảy ra các biến cố này thay đổi theo loại và mức độ nặng, trong phạm vi từ thấy có bóng khí trên phim chụp bụng không chuẩn bị, đã khỏi mà không cần điều trị, đến thủng ruột non kèm theo áp xe bụng và kết quả điều trị dẫn đến tử vong. Trong một số trường hợp đã có viêm trong ổ bụng, từ bệnh loét dạ dày, hoại tử khối u, viêm túi thừa hoặc viêm đại tràng liên quan đến hóa trị liệu.

Kết quả điều trị dẫn đến tử vong đã được báo cáo ở khoảng một phần ba số trường hợp thủng GI nghiêm trọng, đại diện cho khoảng từ 0,2% - 1% trong số tất cả bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab.

Trong các thử nghiệm lâm sàng về bevacizumab, đường rò ở đường tiêu hóa (tất cả các mức độ) đã được báo cáo với tỉ lệ bị lên đến 2% trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn và ung thư buồng trứng, nhưng cũng được báo cáo là ít phổ biến hơn trên bệnh nhân bị các loại ung thư khác.

(Handwritten signature)

Rò GI – âm đạo trong nghiên cứu GOG-0240

Trong một thử nghiệm về bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn, tỉ lệ bị đường rò GI-âm đạo là 8,3% trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab và 0,9% trên bệnh nhân đối chứng, tất cả họ có tiền sử chiếu xạ khung chậu trước đây. Tần suất xuất hiện đường rò GI-âm đạo trong nhóm được điều trị bằng bevacizumab + hóa trị liệu trên bệnh nhân tái phát trong trường chiếu xạ trước đây (16,7%) cao hơn so với bệnh nhân tái phát ngoài trường chiếu xạ trước đây (3,6%). Tần suất xuất hiện tương ứng trong nhóm đối chứng nhận hóa trị liệu đơn độc lần lượt là 1,1% so với 0,8%. Bệnh nhân có các đường rò GI-âm đạo cũng có thể bị tắc ruột và cần can thiệp bằng phẫu thuật cũng như là phẫu thuật tạo hậu môn nhân tạo lệch hướng.

Rò không ở GI (xem mục 4.4)

Sử dụng bevacizumab liên quan đến các trường hợp có đường rò nghiêm trọng bao gồm các phản ứng dẫn đến tử vong.

Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (GOG-0240), 1,8% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab và 1,4% số bệnh nhân dùng đối chứng đã được báo cáo là có đường rò âm đạo với phần không phải đường tiêu hóa, bàng quang hoặc hệ sinh dục ở nữ.

Các báo cáo không phổ biến ($\geq 0,1\%$ đến $< 1\%$) về đường rò liên quan đến các vùng khác trong cơ thể không phải đường tiêu hóa (ví dụ: phế quản màng phổi và đường rò ở ống mật) đã được quan sát thấy qua các chỉ định khác nhau. Đường rò cũng đã được báo cáo theo kinh nghiệm sau khi lưu hành sản phẩm.

Các phản ứng đã được báo cáo ở các thời điểm khác nhau trong quá trình điều trị trong phạm vi từ một tuần đến hơn 1 năm kể từ khi bắt đầu bevacizumab, với hầu hết các phản ứng xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị.

Liên vết thương (xem mục 4.4)

Vì bevacizumab có thể có tác động bất lợi đến quá trình liền vết thương, bệnh nhân có đại phẫu trong vòng 28 ngày đã bị loại trừ ra khỏi việc tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III.

Trong các thử nghiệm lâm sàng về ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn, không quan sát thấy tăng nguy cơ bị chảy máu sau mổ hoặc các biến chứng liền vết thương trên bệnh nhân phải làm đại phẫu trước khi bắt đầu bevacizumab 28-60 ngày. Đã quan sát thấy tăng tỉ lệ bị chảy máu sau mổ hoặc biến chứng liền vết thương xảy ra trong vòng 60 ngày sau đại phẫu nếu bệnh nhân đã được điều trị bằng bevacizumab ở thời điểm phẫu thuật. Tỉ lệ thay đổi trong khoảng từ 10% (4/40) đến 20% (3/15).

Các biến chứng liền vết thương nghiêm trọng, bao gồm các biến chứng ở hậu môn nhân tạo, đã được báo cáo, một số đã có kết quả điều trị dẫn đến tử vong.

Trong các thử nghiệm ung thư vú tái phát tại chỗ và di căn, các biến chứng liền vết thương độ 3-5 đã được quan sát thấy ở tối đa 1,1% số bệnh nhân đang nhận bevacizumab so với tối đa 0,9% số bệnh nhân trong nhóm đối chứng (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Trong các thử nghiệm lâm sàng về ung thư buồng trứng, các biến chứng liền vết thương độ 3-5 đã được quan sát thấy ở tối đa 1,8% số bệnh nhân trong nhóm bevacizumab so với 0,1% trong nhóm đối chứng (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Tăng huyết áp (xem mục 4.4)

Tăng tỉ lệ bị tăng huyết áp (tất cả các mức độ) lên đến 42,1% đã được quan sát thấy trên những bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab trong các thử nghiệm lâm sàng, ngoại trừ nghiên cứu JO25567, so với tối đa 14% trên những người được điều trị bằng thuốc so sánh. Tăng huyết áp độ 3 và độ 4 theo thang NCI-CTC trên bệnh nhân đang nhận bevacizumab trong phạm vi từ 0,4% đến 17,9%. Tăng huyết áp độ 4 (con tăng huyết áp ác tính) xảy ra lên đến 1,0% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab và hóa trị liệu so với tối đa 0,2% số bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu tương tự đơn độc.

Trong nghiên cứu JO25567, tất cả các trường hợp tăng huyết áp đã được ghi nhận ở 77,3% bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với erlotinib như điều trị bước một cho NSCLC không tế bào vảy có các đột

biến kích hoạt EGFR, so với 14,3% bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib đơn độc. Tăng huyết áp độ 3 là 60,0% ở bệnh nhân điều trị với bevacizumab kết hợp với erlotinib so với 11,7% ở bệnh nhân được điều trị với erlotinib một mình. Không có trường hợp tăng huyết áp độ 4 hoặc 5.

Tăng huyết áp nhìn chung được kiểm soát đầy đủ bằng các thuốc chống tăng huyết áp đường uống như là các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh calci. Bệnh hiếm khi dẫn đến dừng điều trị bằng bevacizumab hoặc nằm viện.

Rất hiếm các trường hợp bệnh não do tăng huyết áp được báo cáo, một số dẫn đến tử vong.

Nguy cơ tăng huyết áp liên quan đến bevacizumab không liên quan đến đặc điểm, bệnh lý bên trong hoặc điều trị đồng thời ở lần khám ban đầu của bệnh nhân.

Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (PRES) (xem mục 4.4)

Hiếm có các báo cáo về những bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab có các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với PRES, một bệnh lý ở hệ thần kinh hiếm gặp. Biểu hiện có thể bao gồm co giật, đau đầu, thay đổi trạng thái tâm thần, rối loạn thị lực, hoặc mù võ não có hoặc không có liên quan đến tăng huyết áp. Biểu hiện lâm sàng của PRES thường không đặc hiệu và do đó, chẩn đoán PRES cần xác định bằng hình ảnh não, ưa dùng hơn là MRI.

Trên bệnh nhân bị PRES, nhận dạng sớm các triệu chứng kèm theo điều trị sớm các triệu chứng cụ thể bao gồm kiểm soát tăng huyết áp (nếu liên quan đến tăng huyết áp ở mức độ nặng không kiểm soát được) được khuyến nghị bên cạnh việc dừng điều trị bằng bevacizumab. Các triệu chứng thường khỏi hoặc cải thiện trong nhiều ngày sau khi dừng điều trị, mặc dù một số bệnh nhân đã có di chứng thần kinh tiếp diễn. Không rõ độ an toàn của việc bắt đầu điều trị lại bằng bevacizumab trên bệnh nhân trước đây bị PRES.

Qua các thử nghiệm lâm sàng, 8 trường hợp PRES đã được báo cáo. Hai trong số tám trường hợp không có xác định trên X quang thông qua MRI.

Protein trong nước tiểu (xem mục 4.4)

Trong các thử nghiệm lâm sàng, protein trong nước tiểu đã được báo cáo trong phạm vi 0,7% đến 54,7% số bệnh nhân nhận bevacizumab.

Protein trong nước tiểu trong phạm vi mức độ từ không có triệu chứng lâm sàng, thoáng qua, protein trong nước tiểu dạng vết đến hội chứng thận hư, với phần lớn là protein trong nước tiểu độ 1 (NCI-CTCAE phiên bản 3). Protein trong nước tiểu độ 3 đã được báo cáo lên đến 10,9% số bệnh nhân được điều trị. Protein trong nước tiểu độ 4 (hội chứng thận hư) đã thấy ở tối đa là 1,4% số bệnh nhân được điều trị. Xét nghiệm protein trong nước tiểu được khuyến nghị trước khi bắt đầu điều trị bằng MVASI. Trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ protein trong nước tiểu là ≥ 2 g/24 giờ dẫn đến tạm dừng bevacizumab cho đến khi hồi phục đến < 2 g/24 giờ.

Xuất huyết (xem mục 4.4)

Trong các thử nghiệm lâm sàng qua tất cả các chỉ định, tỉ lệ bị các phản ứng chảy máu độ 3-5 theo NCI-CTCAE phiên bản 3 nói chung trong phạm vi từ 0,4% đến 6,9% trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab so với tối đa 4,5% số bệnh nhân trong nhóm đối chứng bằng hóa trị liệu.

Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (Nghiên cứu GOG-0240), phản ứng chảy máu độ 3-5 đã được báo cáo ở tối đa 8,3% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel và topotecan so với tối đa 4,6% số bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel và topotecan.

Các phản ứng xuất huyết đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng là xuất huyết chủ yếu liên quan đến khối u (xem bên dưới) và xuất huyết niêm mạc tối thiểu (ví dụ: chảy máu cam).

Xuất huyết liên quan đến khối u (xem mục 4.4)

Xuất huyết phổi/ho ra máu nghiêm trọng hoặc ồ ạt đã được quan sát thấy chủ yếu trong các thử nghiệm trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Các yếu tố nguy cơ có khả năng xảy ra bao gồm mô học tế bào vảy, điều trị bằng các chất chống viêm/chống thấp khớp, điều trị bằng các thuốc chống đông, xạ trị trước đây, điều trị bằng bevacizumab, bệnh sử trước đây bị xơ vữa, vị trí khối u ở trung tâm và tạo ra lỗ trống của khối u trước đây hoặc trong quá trình điều trị. Chỉ các biến số cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê với chảy máu là điều trị bằng bevacizumab và mô học tế bào vảy. Bệnh nhân NSCLC có mô học tế bào vảy hoặc thể tế bào hỗn hợp với mô học tế bào vảy chiếm ưu thế được loại trừ ra khỏi các thử nghiệm giai đoạn III tiếp theo, trong khi bệnh nhân không rõ mô học khối u được thu nhận.

Trên bệnh nhân NSCLC trừ mô học tế bào vảy là chủ yếu, các phản ứng ở tất cả các mức độ đã thấy với tần suất xuất hiện tối đa là 9,3% khi được điều trị bằng bevacizumab cộng hóa trị liệu so với 5% trên bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu đơn độc. Các phản ứng độ 3-5 đã được quan sát thấy ở tối đa 2,3% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab cộng hóa trị liệu khi so sánh với < 1% với hóa trị liệu đơn độc (NCI-CTCAE phiên bản 3). Xuất huyết phổi/ho ra máu nghiêm trọng hoặc ồ ạt có thể xảy ra đột ngột và lên đến hai phần ba số lần xuất huyết phổi nghiêm trọng đã dẫn đến kết quả điều trị là tử vong.

Xuất huyết tiêu hóa, bao gồm chảy máu trực tràng và nôn ra máu đã được báo cáo trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng và đã được đánh giá là xuất huyết liên quan đến khối u.

Xuất huyết liên quan đến khối u cũng hiếm khi thấy trong các loại và vị trí khối u khác, bao gồm các trường hợp chảy máu ở hệ thần kinh trung ương (CNS) trên bệnh nhân di căn ở CNS (xem mục 4.4).

Tỉ lệ bị chảy máu ở CNS trên bệnh nhân di căn CNS không được điều trị đang nhận bevacizumab chưa được đánh giá theo thời gian trong các thử nghiệm lâm sàng chọn ngẫu nhiên. Trong phân tích dữ liệu hồi cứu thăm dò từ 13 thử nghiệm chọn ngẫu nhiên đã hoàn tất trên bệnh nhân có các loại khối u khác nhau, 3 bệnh nhân trong số 91 người (3,3%) có di căn não đã bị chảy máu CNS (tất cả độ 4) khi được điều trị bằng bevacizumab, so với 1 trường hợp (độ 5) trong số 96 bệnh nhân (1%) chưa được tiếp xúc với bevacizumab. Trong hai nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân có di căn não đã được điều trị (trong đó bao gồm khoảng 800 bệnh nhân), một trường hợp xuất huyết CNS độ 2 đã được báo cáo ở 83 đối tượng được điều trị bằng bevacizumab (1,2%) ở thời điểm phân tích độ an toàn tạm thời (NCI-CTCAE phiên bản 3).

Qua tất cả các thử nghiệm lâm sàng, xuất huyết niêm mạc đã thấy ở tối đa 50% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab. Các trường hợp này phổ biến nhất là chảy máu cam độ 1 theo NCI-CTCAE phiên bản 3 kéo dài dưới 5 phút, đã khỏi mà không cần can thiệp y khoa và không cần có bất cứ thay đổi nào về phác đồ điều trị bằng bevacizumab. Dữ liệu độ an toàn trên lâm sàng cho thấy tỉ lệ xuất huyết niêm mạc ở mức độ tối thiểu (ví dụ: chảy máu cam) có thể phụ thuộc liều.

Cũng có các phản ứng ít phổ biến hơn là xuất huyết niêm mạc mức độ tối thiểu ở các vị trí khác, như là chảy máu lợi hoặc chảy máu âm đạo.

Thuyên tắc huyết khối (xem mục 4.4)

Thuyên tắc huyết khối động mạch: Đã quan sát thấy tăng tỉ lệ phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab qua các chỉ định, bao gồm tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và các phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ có phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch nói chung trong phạm vi lên đến 3,8% trong các nhóm có bevacizumab so với tối đa 2,1% trong các nhóm đối chứng bằng hóa trị liệu. Kết quả điều trị dẫn đến tử vong đã được báo cáo ở 0,8% số bệnh nhân nhận bevacizumab so với 0,5% trên bệnh nhân nhận hóa trị liệu đơn độc. Tai biến mạch máu não (bao gồm cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua) đã được báo cáo ở tối đa 2,7% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu so với 0,5% số bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu đơn độc. Nhồi máu cơ tim đã được báo cáo ở 1,4% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng

phối hợp với hóa trị liệu so với 0,7% số bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu đơn độc. Trong một thử nghiệm lâm sàng đánh giá bevacizumab dạng phối hợp với 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn không phải là ứng viên để điều trị bằng irinotecan đã được thu nhận. Trong thử nghiệm này phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch đã được quan sát thấy ở 11% (11/100) số bệnh nhân so với 5,8% (6/104) trong nhóm đối chứng bằng hóa trị liệu.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Tỷ lệ có phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong các thử nghiệm lâm sàng giống nhau trên bệnh nhân nhận bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu so với những người đang nhận hóa trị liệu đối chứng đơn độc. Phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Trong các thử nghiệm lâm sàng qua các chỉ định, tỷ lệ bị các phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nói chung trong phạm vi từ 2,8% đến 17,3% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab so với 3,2% đến 15,6% trong các nhóm đối chứng.

Phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch độ 3-5 (NCI-CTCAE phiên bản 3) đã được báo cáo ở tối đa 7,8% số bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu cộng với bevacizumab so với tối đa 4,9% trên bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu đơn độc (qua các chỉ định, ngoại trừ ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn).

Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát, di căn (nghiên cứu GOG-0240), biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch độ 3-5 đã được báo cáo ở tối đa 15,6% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel và cisplatin so với tối đa 7,0% số bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel và cisplatin.

Bệnh nhân bị phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có thể có nguy cơ bị tái phát cao hơn nếu họ nhận bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu so với hóa trị liệu đơn độc.

Suy tim sung huyết (CHF)

Trong các thử nghiệm lâm sàng với bevacizumab, suy tim sung huyết (CHF) đã được quan sát thấy trên tất cả các chỉ định ung thư đã nghiên cứu cho đến nay, nhưng phần lớn xảy ra trên bệnh nhân ung thư vú di căn. Trong bốn thử nghiệm giai đoạn III (AVF2119g, E2100, BO17708 và AVF3694g) trên bệnh nhân ung thư vú di căn có CHF độ 3 (NCI-CTCAE phiên bản 3) trở lên đã được báo cáo ở tối đa 3,5% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu so với tối đa 0,9% trong các nhóm đối chứng. Với những bệnh nhân trong nghiên cứu AVF3694g đã nhận các thuốc nhóm anthracycline đồng thời với bevacizumab, tỷ lệ bị CHF từ độ 3 trở lên với các nhóm bevacizumab và đối chứng tương ứng giống tỷ lệ mắc trong các nghiên cứu khác trên ung thư vú di căn: 2,9% trong nhóm anthracycline+bevacizumab và 0% trong nhóm anthracycline+giả dược. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu AVF3694g, tỷ lệ bị CHF ở tất cả các mức độ giữa các nhóm anthracycline+ bevacizumab (6,2%) và anthracycline+giả dược giống nhau (6,0%).

Hầu hết bệnh nhân đã bị CHF trong các thử nghiệm mBC đã cho thấy cải thiện các triệu chứng và/hoặc chức năng tâm thất trái sau khi điều trị nội khoa thích hợp.

Trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng về bevacizumab, bệnh nhân đã bị CHF độ II-IV theo NYHA (Hiệp hội Tim mạch New York) từ trước đã bị loại trừ; do đó, không có thông tin về nguy cơ bị CHF trong quần thể này.

Mức tiếp xúc với các thuốc nhóm anthracycline trước đây và/hoặc chiếu xạ trước đây ở thành ngực có thể là các yếu tố nguy cơ có khả năng xảy ra CHF.

Tăng tỷ lệ bị CHF đã được quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng về những bệnh nhân bị u lympho tế bào B lớn lan tỏa khi đang nhận bevacizumab kèm theo liều doxorubicin tích lũy lớn hơn 300 mg/m². Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III này đã so sánh rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) cộng bevacizumab với R-CHOP không có bevacizumab. Khi tỷ lệ bị CHF, ở cả hai nhóm, trên tỷ lệ trước đây đã được quan sát thấy với điều trị bằng doxorubicin, tỷ lệ này cao hơn trong nhóm R-CHOP + bevacizumab. Các kết quả cho thấy cần cân nhắc đến việc quan sát kỹ trên lâm sàng kèm theo các đánh giá thích hợp về tim với những bệnh nhân đã tiếp xúc với các liều doxorubicin tích lũy lớn hơn 300 mg/m² khi phối hợp với bevacizumab.

Phản ứng quá mẫn/phản ứng truyền thuốc (xem mục 4.4 và *Kinh nghiệm sau khi lưu hành sản phẩm* dưới đây)

Trong một số thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng phản vệ và kiểu phản vệ đã được báo cáo trên bệnh nhân đang nhận bevacizumab phối hợp với hóa trị liệu thường xuyên hơn hóa trị liệu đơn độc. Tỷ lệ bị các phản ứng này trong một số thử nghiệm lâm sàng về bevacizumab là phổ biến (tối đa 5% trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab).

Nhiễm trùng

Từ một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn (Nghiên cứu GOG-0240), nhiễm trùng độ 3-5 đã được báo cáo ở tối đa 24% số bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel và topotecan so với tối đa 13% số bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel và topotecan.

Suy buồng trứng/khả năng sinh sản (xem mục 4.4 và 4.6)

Trong NSABP C-08, một thử nghiệm giai đoạn III về bevacizumab trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư đại tràng, tỷ lệ các trường hợp suy buồng trứng mới, được định nghĩa là vô kinh kéo dài từ 3 tháng trở lên, nồng độ FSH ≥ 30 mIU/mL và thử thai β -HCG huyết thanh âm tính, đã được đánh giá ở 295 nữ giới tiền mãn kinh. Các trường hợp suy buồng trứng mới đã được báo cáo ở 2,6% số bệnh nhân trong nhóm mFOLFOX-6 so với 39% trong nhóm mFOLFOX-6 + bevacizumab. Sau khi dừng điều trị bằng bevacizumab, chức năng buồng trứng đã hồi phục ở 86,2% số bệnh nhân có thể đánh giá được này. Không rõ tác dụng lâu dài của điều trị bằng bevacizumab trên khả năng sinh sản.

Bất thường xét nghiệm

Giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu và có protein trong nước tiểu có thể liên quan đến điều trị bằng MVASI.

Qua các thử nghiệm lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm độ 3 và độ 4 (NCI-CTCAE phiên bản 3) sau đây xảy ra trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab với ít nhất 2% độ chênh lệch so với các nhóm đối chứng tương ứng: tăng đường máu, giảm hemoglobin, giảm kali, giảm natri, giảm số lượng bạch cầu, tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR).

Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy tăng thoáng qua creatinin trong huyết thanh (trong phạm vi từ 1,5-1,9 lần nồng độ ban đầu) cả khi có hoặc không có protein trong nước tiểu, liên quan đến việc sử dụng bevacizumab. Tăng creatinin trong huyết thanh đã được quan sát thấy không liên quan đến tỷ lệ có biểu hiện lâm sàng về suy thận cao hơn trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab.

Các quần thể đặc biệt khác

Bệnh nhân cao tuổi

Trong các thử nghiệm lâm sàng chọn ngẫu nhiên, độ tuổi > 65 tuổi liên quan đến tăng nguy cơ bị phản ứng thuyên tắc huyết khối động mạch, bao gồm tai biến mạch máu não (CVAs), cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIAs) và nhồi máu cơ tim (MIs). Các phản ứng khác với tần suất xuất hiện cao hơn đã thấy ở bệnh nhân trên 65 tuổi là giảm bạch cầu trung tính độ 3-4 và giảm tiểu cầu (NCI-CTCAE phiên bản 3); và giảm bạch cầu trung tính tất cả các mức độ, tiêu chảy, buồn nôn, đau đầu và mệt mỏi so với những người ≤ 65 tuổi khi được điều trị bằng bevacizumab (xem mục 4.4 và 4.8 dưới mục *Thuyên tắc huyết khối*). Trong một thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ bị tăng huyết áp ≥ 3 độ ở bệnh nhân > 65 tuổi cao hơn nhóm trẻ tuổi (< 65 tuổi) hai lần. Trong nghiên cứu về bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát, kháng bạch kim, rụng tóc, viêm niêm mạc, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, protein trong nước tiểu và tăng huyết áp cũng đã được báo cáo và xảy ra ở nhóm CT+BV với bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab ≥ 65 tuổi với tỷ lệ cao hơn ít nhất là 5% so với những bệnh nhân < 65 tuổi được điều trị bằng bevacizumab.

Không quan sát thấy tăng tỉ lệ các phản ứng khác, bao gồm thủng đường tiêu hóa, các biến chứng liên vết thương, suy tim sung huyết và xuất huyết trên bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi) đang nhận bevacizumab so với bệnh nhân ≤ 65 tuổi được điều trị bằng bevacizumab.

Quản thể nhi khoa

Độ an toàn và hiệu quả của bevacizumab trên trẻ nhỏ hơn 18 tuổi chưa được xác minh.

Trong nghiên cứu BO25041 của bevacizumab được bổ sung vào liệu pháp xạ trị sau phẫu thuật (RT) đồng thời với temozolomide hỗ trợ ở những bệnh nhân nhi khoa mới được chẩn đoán u tế bào thần kinh đệm trên lều, dưới lều, tiểu não hoặc cuống não, đặc tính an toàn có thể so sánh được với các khối u khác ở người lớn điều trị bằng bevacizumab.

Trong nghiên cứu BO20924 của bevacizumab với tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại ở bệnh ung thư mô liên kết và các sác côm mô mềm không phải ung thư mô liên kết, đặc tính an toàn của trẻ được điều trị bằng bevacizumab tương đương với khi quan sát được ở người lớn điều trị bằng bevacizumab.

MVASI không được phê chuẩn để sử dụng trên bệnh nhân dưới 18 tuổi. Trong các báo cáo đã công bố trên văn bản, các trường hợp hoại tử xương không phải xương hàm đã được quan sát thấy trên bệnh nhân dưới 18 tuổi đã được điều trị bằng bevacizumab.

Kinh nghiệm sau cấp phép

Bảng 3. Phản ứng bất lợi được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm

Phân loại theo hệ cơ quan (SOC)	Phản ứng (tần số*)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm cân hoại tử, thường thứ phát sau các biến chứng liên vết thương, thủng đường tiêu hóa hoặc hình thành đường rò (hiếm gặp) (cũng xem mục 4.4)
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn và phản ứng truyền thuốc (không rõ); với các biểu hiện đồng thời có khả năng xảy ra sau đây: khó thở, đỏ bừng mặt/đỏ/phát ban, tụt huyết áp hoặc tăng huyết áp, mất bão hòa ô xy, đau ngực, rùng mình và buồn nôn/nôn (cũng xem mục 4.4 và <i>Phản ứng quá mẫn/phản ứng truyền thuốc</i> ở trên)
Rối loạn hệ thống thần kinh	Bệnh não do tăng huyết áp (rất hiếm gặp) (cũng xem mục 4.4 và <i>Tăng huyết áp</i> ở mục 4.8) Hội chứng bệnh não sau có thể hồi phục (PRES), (hiếm gặp) (cũng xem mục 4.4)
Rối loạn mạch máu	Bệnh vi mạch huyết khối ở thận, có thể có biểu hiện lâm sàng là protein trong nước tiểu (không rõ) có hoặc không có sử dụng đồng thời sunitinib. Đề biết thêm thông tin về protein trong nước tiểu xem mục 4.4 và <i>Protein trong nước tiểu</i> trong mục 4.8.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thủng vách ngăn mũi (không rõ) Tăng áp phổi (không rõ) Chứng khó phát âm (phổ biến)
Rối loạn hệ tiêu hóa	Loét đường tiêu hóa (không rõ)
Rối loạn gan mật	Thủng túi mật (không rõ)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Các trường hợp hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab, hầu hết xảy ra trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã được xác định với ONJ, đặc biệt là tiếp xúc với bisphosphonate đường tĩnh mạch và/hoặc có tiền sử bệnh răng cần có các thủ thuật nha khoa can thiệp (cũng xem mục 4.4) Đã quan sát thấy các trường hợp hoại tử không ở xương hàm trên bệnh nhi được điều trị bằng bevacizumab (xem mục 4.8, <i>Quản thể nhi khoa</i>)
Bệnh bẩm sinh, có tính gia đình và di truyền	Đã quan sát thấy các trường hợp bất thường ở thai nhi trên phụ nữ được điều trị bằng bevacizumab đơn độc hoặc dạng phối với với các hóa trị liệu độc tính phối đã biết (xem mục 4.6).

* Nếu có ghi rõ, tần suất xuất hiện đã được lấy từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

Báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ sau khi có giấy phép của dược phẩm này có vai trò quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của dược phẩm. Chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào theo quy định tại mỗi địa phương.

4.9 Quá liều

Liều cao nhất được kiểm tra trên người (20 mg/kg cân nặng, đường tĩnh mạch mỗi 2 tuần) đã dẫn tới đau nửa đầu nặng ở một vài bệnh nhân.

Nếu xảy ra quá liều, tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc điểm dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư và điều biến miễn dịch, thuốc chống ung thư, thuốc chống ung thư khác, kháng thể đơn dòng, ATC code: L01XC07.

MVASI là một sản phẩm tương tự sinh học.

Cơ chế tác dụng

Bevacizumab gắn kết với yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF), chất điều chỉnh chính quá trình sinh mạch máu và quá trình sinh động mạch và do đó ức chế quá trình gắn kết VEGF với các thụ thể của yếu tố này, Flt-1 (VEGFR-1) và KDR (VEGFR-2), trên bề mặt tế bào nội mô. Tác dụng vô hiệu hóa hoạt tính sinh học của VEGF làm thoái triển quá trình sinh mạch của khối u, bình thường hóa hệ mạch còn lại của khối u và ức chế quá trình hình thành hệ mạch của khối u mới, do đó, ức chế sự phát triển của khối u.

Tác dụng dược lý

Dùng bevacizumab hoặc kháng thể chuột gốc của thuốc trong mô hình ung thư ghép ngoại lai trên chuột nhắt trụi lông dẫn đến hoạt tính chống khối u mở rộng trên các bệnh ung thư ở người, bao gồm đại tràng, vú, tụy và tuyến tiền liệt. Tiến triển bệnh di căn bị ức chế và giảm khả năng thâm của vi mạch.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn (mCRC)

Độ an toàn và hiệu quả của liệu khuyến nghị (5 mg/kg cân nặng hai tuần một lần) trên ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn đã được nghiên cứu trong ba thử nghiệm lâm sàng chọn ngẫu nhiên, đối chứng thuốc có hoạt tính ở dạng phối hợp với hóa trị liệu bước một dựa trên fluoropyrimidine. Bevacizumab được phối hợp với hai phác đồ hóa trị liệu:

- AVF2107g: Lịch trình dùng mỗi tuần một lần của irinotecan/tiêm nhanh 5-fluorouracil/folinic acid (IFL) với tổng số 4 tuần của mỗi chu kỳ 6 tuần (phác đồ Saltz).
- AVF0780g: Dạng phối hợp với tiêm nhanh 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) với tổng số 6 tuần của mỗi chu kỳ 8 tuần (phác đồ Roswell Park).
- AVF2192g: Dạng phối hợp với tiêm nhanh 5-FU/FA với tổng số 6 tuần của mỗi chu kỳ 8 tuần (phác đồ Roswell Park) trên bệnh nhân không phải là ứng viên tối ưu cho điều trị bước đầu bằng irinotecan.

Ba nghiên cứu bổ sung với bevacizumab đã được tiến hành trên bệnh nhân mCRC: bước một (NO16966), bước hai khi không có điều trị trước đây bằng bevacizumab (E3200) và bước hai khi có

điều trị trước đây bằng bevacizumab sau khi bệnh tiến triển khi đang điều trị bước một (ML18147). Trong các nghiên cứu này, bevacizumab đã được dùng theo các phác đồ điều trị dạng phối hợp với FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabine/oxaliplatin) và fluoropyrimidine/irinotecan và fluoropyrimidine/oxaliplatin sau đây:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg cân nặng 3 tuần một lần dạng phối hợp với capecitabine đường uống và oxaliplatin (XELOX) đường tĩnh mạch hoặc bevacizumab 5 mg/kg 2 tuần một lần dạng phối hợp với leucovorin cộng tiêm nhanh 5-fluorouracil, sau đó là truyền 5-fluorouracil, kèm theo oxaliplatin (FOLFOX-4) đường tĩnh mạch.
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg cân nặng 2 tuần một lần dạng phối hợp với leucovorin và tiêm nhanh 5-fluorouracil, sau đó là truyền 5-fluorouracil kèm theo oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4) trên bệnh nhân chưa được điều trị bằng bevacizumab.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg cân nặng 2 tuần một lần hoặc bevacizumab 7,5 mg/kg cân nặng 3 tuần một lần dạng phối hợp với fluoropyrimidine/irinotecan hoặc fluoropyrimidine/oxaliplatin trên bệnh nhân có tiến triển bệnh sau khi điều trị bước một bằng bevacizumab. Chuyển sử dụng phác đồ có irinotecan hoặc oxaliplatin tùy thuộc vào việc sử dụng oxaliplatin hay irinotecan làm điều trị bước một.

AVF2107g

Đây là một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng thuốc thật để đánh giá bevacizumab dạng phối hợp với IFL là điều trị bước một ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn. Tám trăm mười ba bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để nhận IFL + giả dược (Nhóm 1) hoặc IFL + bevacizumab (5 mg/kg 2 tuần một lần, Nhóm 2). Nhóm thứ ba gồm 110 bệnh nhân đã nhận tiêm nhanh 5-FU/FA+ bevacizumab (Nhóm 3). Việc thu tuyển vào nhóm 3 đã bị dừng lại, như đã ghi rõ từ trước, sau khi độ an toàn của bevacizumab với phác đồ IFL đã được xác minh và được xem như chấp nhận được. Tất cả các biện pháp điều trị đã được tiếp tục cho đến khi tiến triển bệnh. Độ tuổi trung vị nói chung là 59,4 tuổi; 56,6% số bệnh nhân có thể trạng theo ECOG là 0, 43% có giá trị là 1 và 0,4% có giá trị là 2. 15,5% đã nhận xạ trị trước đây và 28,4% đã nhận hóa trị liệu trước đây.

Thay đổi chính về hiệu quả của thử nghiệm là thời gian sống thêm toàn bộ. Bổ sung bevacizumab với IFL dẫn đến tăng thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỉ lệ đáp ứng chung có ý nghĩa thống kê (xem bảng 4). Lợi ích trên lâm sàng, như đã xác định theo thời gian sống thêm toàn bộ, đã thấy trong tất cả các nhóm phụ bệnh nhân đã ghi rõ từ trước, bao gồm những gì đã được định nghĩa theo tuổi, giới tính, thể trạng chung, vị trí khối u ban đầu, số tạng liên quan và thời gian bệnh di căn.

Các kết quả về hiệu quả của bevacizumab dạng phối hợp hóa trị liệu IFL được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả tác dụng trong thử nghiệm AVF2107g

	AVF2107g	
	Nhóm 1 IFL + giả dược	Nhóm 2 IFL + bevacizumab ^a
Số bệnh nhân	411	402
Sống sót toàn bộ		
Thời gian trung vị (tháng)	15,6	20,3
CI 95%	14,29-16,99	18,46-24,18
Tỷ số nguy cơ ^b	0,660 (giá trị p = 0,00004)	
Sống sót không bệnh tiến triển		
Thời gian trung vị (tháng)	6,2	10,6
Tỷ số nguy cơ	0,54 (giá trị p < 0,0001)	

	AVF2107g	
	Nhóm 1 IFL + giả dược	Nhóm 2 IFL + bevacizumab ^a
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (%)	34,8	44,8
	(giá trị p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg mỗi 2 tuần.

^b Tương đối với nhánh đối chứng.

Trong số 110 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào Nhóm 3 (5-FU/FA + bevacizumab) trước khi dùng nhóm này, sống sót toàn bộ trung vị là 18,3 tháng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 8,8 tháng.

AVF2192g

Đây là thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II chọn ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng thuốc có hoạt tính để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với 5-FU/FA làm điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn trên bệnh nhân không phải là ứng viên tối ưu làm điều trị bước một bằng irinotecan. Một trăm linh năm bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm 5-FU/FA + giả dược và 104 bệnh nhân vào nhóm 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg 2 tuần một lần). Tất cả các biện pháp điều trị đã được tiếp tục cho đến khi tiến triển bệnh. Bổ sung bevacizumab 5 mg/kg hai tuần một lần vào 5-FU/FA dẫn đến tỉ lệ đáp ứng khách quan cao hơn, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn đáng kể và xu hướng thời gian sống thêm lâu hơn so với hóa trị liệu đơn độc bằng 5-FU/FA.

AVF0780g

Đây là một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II chọn ngẫu nhiên, đối chứng thuốc có hoạt tính, nhãn mở để nghiên cứu bevacizumab dạng phối hợp với 5-FU/FA làm điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn. Độ tuổi trung vị là 64 tuổi. 19% số bệnh nhân đã nhận hóa trị liệu trước đây và 14% xạ trị trước đây. Bảy mươi một bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để nhận tiêm nhanh 5-FU/FA hoặc 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg 2 tuần một lần). Nhóm thứ ba gồm 33 bệnh nhân đã nhận tiêm nhanh 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg 2 tuần một lần). Bệnh nhân sẽ được điều trị cho đến khi tiến triển bệnh. Các tiêu chí đánh giá chính của thử nghiệm là tỉ lệ đáp ứng khách quan và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Bổ sung bevacizumab 5 mg/kg hai tuần một lần vào 5-FU/FA dẫn đến tỉ lệ đáp ứng khách quan cao hơn, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn và xu hướng thời gian sống thêm dài hơn so với hóa trị liệu đơn độc bằng 5-FU/FA (xem Bảng 5). Dữ liệu hiệu quả phù hợp với các kết quả từ thử nghiệm AVF2107g.

Dữ liệu hiệu quả từ các thử nghiệm AVF0780g và AVF2192g để nghiên cứu bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu bằng 5-FU/FA được tóm tắt trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả tác dụng trong thử nghiệm AVF0780g và AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Số lượng bệnh nhân	36	35	33	105	104
Sống sót toàn bộ					
Thời gian trung vị (tháng)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
CI 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Tỷ số nguy cơ ^c	-	0,52	1,01		0,79
giá trị p		0,073	0,978		0,16
Sống sót không tiến triển bệnh					

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Thời gian trung vị (tháng)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Tỷ số nguy cơ		0,44	0,69		0,5
giá trị p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ					
Tỷ lệ (phần trăm)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
CI 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
giá trị p		0,029	0,43		0,055
Thời gian đáp ứng					
Thời gian trung vị (tháng)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 phần trăm (tháng)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg mỗi 2 tuần.

^b 10 mg/kg mỗi 2 tuần.

^c Tương đối với nhánh đối chứng.

NR = Không đạt.

NO16966

Đây là thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III chọn ngẫu nhiên, mù đôi (với bevacizumab), để nghiên cứu bevacizumab 7,5 mg/kg dạng phối hợp với capecitabine đường uống và oxaliplatin (XELOX) IV, được dùng theo lịch trình 3 tuần một lần; hoặc bevacizumab 5 mg/kg dạng phối hợp với leucovorin kèm theo tiêm nhanh 5-fluorouracil, sau đó là truyền 5-fluorouracil, với oxaliplatin (FOLFOX-4) IV, được dùng theo lịch trình 2 tuần một lần. Thử nghiệm có hai phần: phần 2 nhóm không làm mù ban đầu (Phần I) trong đó, bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị khác nhau (XELOX và FOLFOX-4) và một phần 4 nhóm 2x2 giai thừa tiếp theo (Phần II) trong đó bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào bốn điều trị (XELOX+giả dược, FOLFOX-4+giả dược, XELOX+ bevacizumab, FOLFOX-4+ bevacizumab). Trong phần II, chỉ định điều trị là mù đôi với bevacizumab.

Khoảng 350 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào một trong 4 nhóm thử nghiệm trong Phần II của thử nghiệm.

Bảng 6. Phác đồ điều trị ở thử nghiệm NO16966 (mCRC)

	Điều trị	Liều khởi đầu	Lịch trình
FOLFOX-4 hoặc FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatin vào ngày 1
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin vào ngày 1 và 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV nhanh, 600 mg/m ² IV 22 h	5-fluorouracil IV nhanh/truyền, mỗi lần vào ngày 1 và 2
	Giả dược hoặc bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 phút	Ngày 1, trước FOLFOX-4, mỗi 2 tuần
XELOX hoặc XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatin vào ngày 1
	Capecitabine	1000 mg/m ² uống ngày 2 lần	Capecitabine uống ngày 2 lần trong 2 tuần (sau một tuần ngừng điều trị)
	Giả dược hoặc bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 phút	Ngày 1, trước XELOX, 3 tuần 1 lần
5-Fluorouracil: Tiêm nhanh IV ngay sau khi leucovorin			

Thông số hiệu quả chính của thử nghiệm là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Trong thử nghiệm này, có hai mục tiêu chính: để cho thấy XELOX không thua kém hơn FOLFOX-4 và để cho thấy bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu bằng FOLFOX-4 hoặc XELOX vượt trội hơn hóa trị liệu đơn độc. Cả hai mục tiêu đồng chính yếu đã đạt được:

- Tính không thua kém hơn của nhóm có XELOX so với các nhóm có FOLFOX-4 khi so sánh tổng thể đã được chứng minh theo thuật ngữ sống sót không tiến triển và sống sót toàn bộ trong quần thể đủ điều kiện theo mỗi đề cương.
- Tính ưu việt hơn của các nhóm có bevacizumab so với các nhóm dùng hóa trị liệu đơn độc khi so sánh tổng thể được chứng minh theo thuật ngữ sống sót bệnh không tiến triển trong quần thể ITT (bảng 7).

Các phân tích phụ về PFS, căn cứ vào các đánh giá đáp ứng dựa trên việc 'đang điều trị', đã xác định lợi ích trên lâm sàng vượt trội hơn đáng kể với bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab (các phân tích đã trình bày trong bảng 7), phù hợp với lợi ích có ý nghĩa thống kê đã quan sát thấy trong quần thể phân tích gộp.

Bảng 7. Kết quả chủ yếu về hiệu quả khi phân tích vượt trội (quần thể ITT, thử nghiệm NO16966)

Tiêu chí đánh giá (tháng)	FOLFOX-4 hoặc XELOX + giả dược (n = 701)	FOLFOX-4 hoặc XELOX + bevacizumab (n = 699)	Giá trị p
Tiêu chí chính			
PFS trung vị**	8,0	9,4	0,0023
Tỷ số nguy cơ (CI 97,5%) ^a	0,83 (0,72 - 0,95)		
Tiêu chí phụ			
PFS trung vị (đang điều trị)**	7,9	10,4	< 0,0001
Tỷ số nguy cơ (CI 97,5%)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đánh giá nghiên cứu)**	49,2%	46,5%	
Sống sót *	19,9	21,2	0,0769
Tỷ số nguy cơ (CI 97,5%)	0,89 (0,76 - 1,03)		

* Phân tích sống sót toàn bộ ở thời điểm cắt lâm sàng ngày 31 tháng Một năm 2007.

** Phân tích chính ở thời điểm cắt lâm sàng 31 tháng Một năm 2006.

^a Tương đối so với nhóm đối chứng.

Trong nhóm phụ điều trị bằng FOLFOX, PFS trung vị là 8,6 tháng trên bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và 9,4 tháng trên bệnh nhân điều trị bằng bevacizumab, HR = 0,89, CI 97,5% = [0,73; 1,08]; giá trị p = 0,1871, các kết quả tương ứng trong nhóm phụ điều trị bằng XELOX là 7,4 so với 9,3 tháng, HR = 0,77, CI 97,5% = [0,63; 0,94]; giá trị p = 0,0026.

Sống sót toàn bộ trung vị là 20,3 tháng trên bệnh nhân điều trị bằng giả dược và 21,2 tháng trên bệnh nhân điều trị bằng bevacizumab trong nhóm phụ điều trị bằng FOLFOX, HR = 0,94, CI 97,5% = [0,75; 1,16]; giá trị p = 0,4937, các kết quả tương ứng trong XELOX, nhóm phụ điều trị là 19,2 so với 21,4 tháng, HR = 0,84, CI 97,5% = [0,68; 1,04]; giá trị p = 0,0698.

ECOG E3200

Đây là thử nghiệm giai đoạn III chọn ngẫu nhiên, đối chứng thuốc có hoạt tính, nhằm mở để nghiên cứu bevacizumab 10 mg/kg dạng phối hợp với leucovorin với 5-fluorouracil tiêm nhanh và sau đó truyền 5-fluorouracil, với oxaliplatin IV (FOLFOX-4), dùng theo liệu trình 2 tuần một lần trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiến triển trước đây đã được điều trị (bước hai). Trong các nhóm hóa trị liệu, phác đồ FOLFOX-4 đã sử dụng các liều và lịch trình tương tự như đã trình bày trong Bảng 6 với thử nghiệm NO16966.

Thông số chính về hiệu quả của thử nghiệm là sống sót toàn bộ, được định nghĩa là thời gian kể từ chọn ngẫu nhiên đến khi tử vong do bất cứ nguyên nhân nào. Tám trăm hai mươi chín bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (đơn trị liệu bằng 292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab +FOLFOX-4 và 244 bevacizumab). Thêm bevacizumab vào FOLFOX-4 dẫn đến kéo dài thời gian sống thêm đáng kể về mặt thống kê. Cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỉ lệ đáp ứng khách quan cũng đã được quan sát thấy (xem Bảng 8).

Bảng 8. Kết quả hiệu quả trong thử nghiệm E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Số bệnh nhân	292	293
Sống sót toàn bộ		
Trung vị (tháng)	10,8	13,0
CI 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Tỷ số nguy cơ ^b	0,751 (giá trị p = 0,0012)	
Sống sót không tiến triển bệnh		
Trung vị (tháng)	4,5	7,5
Tỷ số nguy cơ	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 Tương đối so với nhóm đối chứng.

Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về sống sót toàn bộ giữa bệnh nhân nhận đơn trị liệu bằng bevacizumab so với bệnh nhân được điều trị bằng FOLFOX-4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỉ lệ đáp ứng khách quan thấp kém hơn trong nhóm đơn trị liệu bằng bevacizumab so với nhóm FOLFOX-4.

ML18147

Đây là thử nghiệm giai đoạn III chọn ngẫu nhiên, đối chứng, nhằm mở để nghiên cứu bevacizumab 5,0 mg/kg 2 tuần một lần hoặc 7,5 mg/kg 3 tuần một lần dạng phối hợp với hóa trị liệu có fluoropyrimidine so với hóa trị liệu có fluoropyrimidine đơn độc trên bệnh nhân mCRC đã tiến triển khi đang dùng phác đồ điều trị bước một có bevacizumab.

Bệnh nhân được xác định mCRC trên mô bệnh học và tiến triển bệnh đã được chọn ngẫu nhiên 1:1 trong vòng 3 tháng sau khi dùng liệu pháp bước một bằng bevacizumab để nhận hóa trị liệu có fluoropyrimidine/oxaliplatin hoặc fluoropyrimidine/irinotecan (hóa trị liệu được chuyển đổi tùy thuộc vào hóa trị liệu bước một) có hoặc không có bevacizumab. Điều trị được cho dùng đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Xác định kết quả điều trị chính là sống sót toàn bộ được định nghĩa là thời gian kể từ lần chọn ngẫu nhiên cho đến khi tử vong do bất cứ nguyên nhân nào.

Tổng số 820 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên. Bổ sung bevacizumab vào hóa trị liệu có fluoropyrimidine dẫn đến kéo dài thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân mCRC đã tiến triển khi đang dùng phác đồ bước một có bevacizumab (ITT = 819) (xem bảng 9).

Bảng 9. Kết quả hiệu quả cho nghiên cứu ML18147 (quần thể ITT)

	ML18147	
	Fluoropyrimidine/irinotecan hoặc Hóa trị liệu dựa trên Fluoropyrimidine/oxaliplatin	Fluoropyrimidine/irinotecan hoặc Hóa trị liệu dựa trên Fluoropyrimidine/oxaliplatin + bevacizumab ^a
Số lượng bệnh nhân	410	409
Sống sót toàn bộ		
Trung vị (tháng)	9,8	11,2
Tỷ số nguy cơ (95% khoảng tin cậy)	0,81 (0,69, 0,94) (giá trị p = 0,0062)	
Sống sót không tiến triển bệnh		
Trung vị (tháng)	4,1	5,7
Tỷ số nguy cơ (95% khoảng tin cậy)	0,68 (0,59, 0,78) (giá trị p < 0,0001)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR)		
Bệnh nhân trong phân tích	406	404
Tỷ lệ	3,9%	5,4%
	(giá trị p = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg mỗi 2 tuần hoặc 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần.

Cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống sót không bệnh tiến triển cũng được quan sát thấy. Tỷ lệ đáp ứng khách quan thấp ở cả hai nhóm điều trị và sự khác biệt không đáng kể.

Nghiên cứu E3200 đã sử dụng bevacizumab với liều tương đương là 5 mg/kg/tuần trên bệnh nhân chưa được điều trị bằng bevacizumab, trong khi nghiên cứu ML18147 đã sử dụng bevacizumab với liều tương đương là 2,5 mg/kg/tuần trên bệnh nhân trước đây đã điều trị bằng bevacizumab. Một so sánh dữ liệu hiệu quả và độ an toàn bất chước thử nghiệm bị hạn chế bởi sự khác biệt giữa các nghiên cứu này, đáng lưu ý nhất trong các quần thể bệnh nhân, mức tiếp xúc trước đây với bevacizumab và các phác đồ hóa trị liệu. Cả hai liều tương đương 5 mg/kg/tuần và 2,5 mg/kg/tuần của bevacizumab đã cho lợi ích có ý nghĩa thống kê về OS (HR 0,751 trong nghiên cứu E3200; HR 0,81 trong nghiên cứu ML18147) và PFS (HR 0,518 trong nghiên cứu E3200; HR 0,68 trong nghiên cứu ML18147). Theo thuật ngữ độ an toàn, tỉ lệ các AE độ 3-5 trong nghiên cứu E3200 cao hơn so với nghiên cứu ML18147.

Ung thư vú di căn (mBC)

Hai thử nghiệm giai đoạn III lớn đã được thiết kế để nghiên cứu tác dụng điều trị của bevacizumab dạng phối hợp với hai thuốc hóa trị liệu riêng, như đã xác định theo tiêu chí đánh giá chính là PFS. Cải thiện PFS có ý nghĩa trên lâm sàng và có ý nghĩa thống kê đã được quan sát thấy ở cả hai thử nghiệm. Các kết quả PFS được tóm tắt dưới đây với các thuốc hóa trị liệu riêng đã đưa vào chỉ định:

- Nghiên cứu E2100 (paclitaxel)
 - PFS trung vị tăng 5,6 tháng, HR 0,421 (p < 0,0001, CI 95% 0,343; 0,516)

Chi tiết hơn về mỗi nghiên cứu và kết quả được cung cấp dưới đây.

ECOG E2100

Thử nghiệm E2100 là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhãn mở, chọn ngẫu nhiên, đối chứng thuốc có hoạt tính để đánh giá bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel để điều trị ung thư vú tái phát tại chỗ hoặc di căn trên bệnh nhân trước đây chưa nhận hóa trị liệu để điều trị bệnh tái phát tại chỗ hoặc di căn bao giờ. Bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên với paclitaxel đơn độc (90 mg/m² IV trong 1 giờ mỗi tuần một lần với ba trong số bốn tuần) hoặc dạng phối hợp với bevacizumab (10 mg/kg truyền IV hai tuần một lần). Liệu pháp hormone trước đây để điều trị bệnh di căn được cho phép. Liệu pháp taxane hỗ trợ chỉ được cho phép nếu đã hoàn tất trước khi vào thử nghiệm ít nhất 12 tháng. Trong số 722 bệnh nhân trong thử nghiệm, phần lớn bệnh nhân có bệnh âm tính với HER2 (90%), với số nhỏ bệnh nhân không rõ (8%) tình trạng hoặc đã xác định tình trạng HER2 dương tính (2%), trước đây đã được điều trị hoặc được xem như không phù hợp với điều trị bằng trastuzumab. Hơn nữa, 65% số bệnh nhân đã nhận hóa trị liệu hỗ trợ bao gồm 19% taxane trước đây và 49% anthracycline trước đây. Bệnh nhân có di căn ở hệ thần kinh trung ương, bao gồm các tổn thương não đã điều trị hoặc cắt bỏ trước đây, đã được loại trừ.

Trong thử nghiệm E2100, bệnh nhân sẽ được điều trị cho đến khi tiến triển bệnh. Trong tình huống cần phải dừng hóa trị liệu sớm, điều trị bằng bevacizumab làm thuốc đơn trị liệu tiếp tục đến khi tiến triển bệnh. Đặc điểm của bệnh nhân giống nhau qua các nhóm thử nghiệm. Tiêu chí đánh giá chính của thử nghiệm này là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), căn cứ vào đánh giá của nghiên cứu viên thử nghiệm về tiến triển bệnh. Ngoài ra, việc thẩm định độc lập tiêu chí đánh giá chính cũng được tiến hành. Các kết quả của thử nghiệm này được trình bày trong bảng 10.

Bảng 10. Kết quả hiệu quả của thử nghiệm E2100

Sống sót không bệnh tiến triển				
	Đánh giá của nghiên cứu viên*		Đánh giá của IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
PFS trung vị (tháng)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (CI 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Giá trị p	< 0,0001		< 0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng (đối với bệnh nhân có bệnh đo lường được)				
	Đánh giá của nghiên cứu viên		Đánh giá của IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 229)
% bệnh nhân có đáp ứng khách quan	23,4	48,0	22,2	49,8
Giá trị p	< 0,0001		< 0,0001	

* Phân tích chính

Sống sót toàn bộ		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
OS trung vị (tháng)	24,8	26,5
HR (CI 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Giá trị p	0,1374	

Lợi ích lâm sàng của bevacizumab như đã xác định theo PFS đã thấy trên tất cả các nhóm phụ đã ghi rõ từ trước được thử nghiệm (bao gồm khoảng thời gian không có bệnh, số vị trí di căn, trước khi nhận hóa

trị liệu hỗ trợ và tình trạng thụ thể oestrogen (ER)).

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

Điều trị bước một NSCLC không tế bào vảy phối hợp với hóa trị liệu dựa trên bạch kim

Độ an toàn và hiệu quả của bevacizumab, bên cạnh hóa trị liệu dựa trên bạch kim, trong điều trị bước một bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) không tế bào vảy, đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm E4599 và BO17704. Lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ đã được chứng minh trong thử nghiệm E4599 với một liều bevacizumab 15 mg/kg/mỗi 3 tuần. Thử nghiệm BO17704 đã chứng minh cả hai liều bevacizumab 7,5 mg/kg/mỗi 3 tuần và 15 mg/kg/mỗi 3 tuần làm tăng sống sót bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng.

E4599

E4599 là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhãn mở, chọn ngẫu nhiên, đối chứng thuốc có hoạt tính để đánh giá bevacizumab làm điều trị bước một bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ (giai đoạn IIIB có tràn dịch màng phổi ác tính), di căn hoặc tái phát trừ mô học tế bào vảy nổi bật. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào hóa trị liệu dựa trên bạch kim (paclitaxel 200 mg/m²) và AUC của carboplatin = 6,0, cả hai loại theo đường truyền IV (PC) vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần tối đa 6 chu kỳ hoặc PC dạng phối hợp với bevacizumab ở mức liều 15 mg/kg truyền IV ngày 1 trong chu kỳ 3 tuần một lần. Sau khi hoàn tất sáu chu kỳ hóa trị liệu bằng carboplatin-paclitaxel hoặc sau khi dừng hóa trị liệu trước thời hạn, bệnh nhân trong nhóm bevacizumab + carboplatin-paclitaxel tiếp tục nhận bevacizumab dưới dạng thuốc đơn trị liệu 3 tuần một lần cho đến khi tiến triển bệnh. 878 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm.

Trong quá trình thử nghiệm, trong số bệnh nhân nhận điều trị thử nghiệm, 32,2% (136/422) số bệnh nhân nhận 7-12 lần dùng bevacizumab và 21,1% (89/422) số bệnh nhân nhận 13 lần dùng bevacizumab trở lên.

Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống sót. Các kết quả được trình bày ở bảng 11.

Bảng 11. Kết quả hiệu quả của thử nghiệm E4599

	Nhóm 1 Carboplatin/ Paclitaxel	Nhóm 2 Carboplatin/ Paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	444	434
Sống sót toàn bộ		
Trung vị (tháng)	10,3	12,3
Tỷ số nguy cơ	0,80 (p = 0,003) CI 95% (0,69; 0,93)	
Sống sót không tiến triển bệnh		
Trung vị (tháng)	4,8	6,4
Tỷ số nguy cơ	0,65 (p < 0,0001) CI 95% (0,56; 0,76)	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (phần trăm)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Trong một phân tích thăm dò, phạm vi lợi ích của bevacizumab trên thời gian sống thêm toàn bộ ít được công bố hơn trong nhóm phụ những bệnh nhân không có mô học ung thư biểu mô tuyến.

BO17704

Thử nghiệm BO17704 là một thử nghiệm giai đoạn III, chọn ngẫu nhiên, mù đôi về bevacizumab bên cạnh cisplatin và gemcitabine so với giả dược, cisplatin và gemcitabine trên bệnh nhân NSCLC thể không tế bào vảy tiến triển tại chỗ (giai đoạn IIIB có di căn hạch dưới đòn hoặc tràn dịch màng phổi hoặc màng ngoài tim ác tính), di căn hoặc tái phát, chưa nhận hóa trị liệu trước đây. Tiêu chí đánh giá chính là sống sót không bệnh tiến triển, tiêu chí đánh giá phụ với thử nghiệm bao gồm sống sót toàn bộ.

Bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào hóa trị liệu dựa trên bạch kim, cisplatin 80 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và gemcitabine 1250 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và 8 của chu kỳ 3 tuần một lần cho tới tối đa 6 chu kỳ (CG) với giả dược hoặc CG với bevacizumab ở mức liều 7,5 hoặc 15 mg/kg truyền IV ngày 1 trong chu kỳ 3 tuần một lần. Trong các nhóm có bevacizumab, bệnh nhân có thể nhận bevacizumab làm thuốc đơn trị liệu 3 tuần một lần cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Các kết quả thử nghiệm cho thấy 94% (277/296) số bệnh nhân đủ điều kiện đang nhận thuốc đơn trị liệu bevacizumab ở chu kỳ 7. Tỷ lệ cao số bệnh nhân (khoảng 62%) đang điều trị đã nhận các điều trị chống ung thư khác nhau không ghi rõ trong đề cương, điều đó có thể ảnh hưởng đến phân tích về thời gian sống thêm toàn bộ.

Kết quả hiệu quả được trình bày ở bảng 12.

Bảng 12. Kết quả hiệu quả của thử nghiệm BO17704

	Cisplatin/Gemcitabine + giả dược	Cisplatin/Gemcitabine + bevacizumab 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần	Cisplatin/Gemcitabine + bevacizumab 15 mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	347	345	351
Sống sót không bệnh tiến triển			
Trung vị (tháng)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Tỷ số nguy cơ		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tốt nhất ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a bệnh nhân có bệnh lý có thể đo lường được ở thời điểm ban đầu

Sống sót toàn bộ			
Trung vị (tháng)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Tỷ số nguy cơ		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

Điều trị bước một NSCLC không tế bào vảy có đột biến hoạt hóa EGFR phối hợp với erlotinib

JO25567

Nghiên cứu JO25567 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở và đa trung tâm giai đoạn II được thực hiện ở Nhật Bản để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của bevacizumab được sử dụng bổ sung cho erlotinib ở những bệnh nhân có NSCLC không tế bào vảy có các đột biến kích hoạt hóa EGFR (mất exon 19 hoặc đột biến exon 21 L858R) chưa được điều trị hệ thống cho giai đoạn IIIB/IV hoặc bệnh tái phát.

Tiêu chí chính là sự sống còn không tiến triển bệnh (PFS) dựa trên đánh giá tổng quan độc lập. Tiêu chí phụ bao gồm sống sót toàn bộ, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian đáp ứng, và độ an toàn.

Tình trạng đột biến EGFR được xác định cho mỗi bệnh nhân trước khi sàng lọc bệnh nhân và 154 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg uống mỗi ngày + bevacizumab [15 mg/kg IV mỗi 3 tuần]) hoặc đơn trị liệu erlotinib (150 mg uống hàng ngày) cho đến tiến triển bệnh (PD) hoặc độc tính không thể chấp nhận. Trong trường hợp không có PD, việc ngừng một thành phần của điều trị nghiên cứu ở nhóm erlotinib + bevacizumab không dẫn đến ngừng thành phần điều trị nghiên cứu khác như đã nêu trong quy trình nghiên cứu.

Kết quả hiệu quả của nghiên cứu được trình bày ở bảng 13.

Bảng 13. Kết quả về hiệu quả của nghiên cứu JO25567

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75 [#]
PFS [^] (tháng)		
Trung vị	9,7	16,0
HR (CI 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
giá trị p	0,0015	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
giá trị p	0,4951	
Sống sót toàn bộ* (tháng)		
Trung vị	48,5	48,4
HR (CI 95%)	0,91 (0,56; 1,46)	
giá trị p	0,6838	

[#] Tổng cộng 154 bệnh nhân (ECOG 0 hoặc 1) được chọn ngẫu nhiên. Tuy nhiên, hai trong số những bệnh nhân được chia ngẫu nhiên ngừng nghiên cứu trước khi nhận bất kỳ điều trị nghiên cứu nào.

[^] Làm mù đánh giá độc lập (phân tích chính theo đề cương).

* Phân tích thăm dò; Phân tích cập nhật OS tại thời điểm cắt lâm sàng vào ngày 28 tháng Mười năm 2015, 45% bệnh nhân đã chết và do đó OS được coi là chưa đạt.

CI, khoảng tin cậy; HR, tỷ số nguy cơ từ phân tích hồi quy Cox không phân tầng; NR, không đạt.

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

Bevacizumab dạng phối hợp với interferon alfa-2a để điều trị bước một ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (BO17705)

Đây là thử nghiệm giai đoạn III, chọn ngẫu nhiên, mù đôi được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với interferon (IFN) alfa-2a so với IFN alfa-2a đơn độc làm điều trị bước một trên mRCC. 649 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (641 đã được điều trị) có thể trạng theo Karnofsky (KPS) \geq 70%, không có di căn CNS và chức năng tạng thích hợp. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ thận vì ung thư biểu mô tế bào thận nguyên phát. Bevacizumab 10 mg/kg đã được cho dùng 2 tuần một lần cho đến khi tiến triển bệnh. IFN alfa-2a đã được cho dùng tối đa 52 tuần hoặc cho đến khi tiến triển bệnh ở mức liều bắt đầu theo khuyến nghị là 9 MIU ba lần mỗi tuần, cho phép giảm liều đến 3 MIU ba lần mỗi tuần theo 2 bước. Bệnh nhân đã được phân tầng theo quốc gia và điểm số Motzer và các nhóm điều trị đã cho thấy rất cân xứng về các yếu tố tiên lượng.

Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống thêm toàn bộ, với các tiêu chí đánh giá phụ về thử nghiệm bao gồm thời gian sống thêm không có bệnh tiến triển. Bổ sung bevacizumab với IFN-alpha-2a làm tăng PFS và tỉ lệ đáp ứng khách quan của khối u đáng kể. Các kết quả này đã được xác định qua thăm định độc lập trên X-quang. Tuy nhiên, tăng tiêu chí đánh giá chính là sống sót toàn bộ ở thời điểm 2 tháng là không có ý nghĩa (HR= 0,91). Tỉ lệ cao bệnh nhân (khoảng 63% IFN/giả dược; 55% bevacizumab/IFN) đã nhận các liệu pháp chống ung thư khác nhau không ghi rõ sau thử nghiệm, bao gồm thuốc chống ung thư, có thể đã ảnh hưởng đến phân tích về sống sót toàn bộ.

Kết quả hiệu quả được trình bày ở bảng 14.

Bảng 14. Kết quả hiệu quả của thử nghiệm BO17705

	BO17705	
	Giả dược + IFN ^a	BV ^b + IFN ^a
Số lượng bệnh nhân	322	327
Sống sót không bệnh tiến triển		
Trung vị (tháng)	5,4	10,2
Tỷ số nguy cơ CI 95%	0,63 0,52, 0,75 (giá trị p < 0,0001)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%) ở bệnh nhân có bệnh đo lường được		
N	289	306
Tỷ lệ đáp ứng	12,8%	31,4%
	(giá trị p < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/tuần.

^b Bevacizumab 10 mg/kg mỗi 2 tuần.

Sống sót toàn bộ		
Trung vị (tháng)	21,3	23,3
Tỷ số nguy cơ CI 95%	0,91 0,76, 1,10 (giá trị 0,3360)	

Một mô hình thoái triển Cox đa biến số thăm dò sử dụng chọn lọc ngược đã cho thấy các yếu tố tiên lượng ở lần khám ban đầu sau đây có liên quan chặt chẽ đến thời gian sống thêm phụ thuộc điều trị: giới tính, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, sụt cân trong 6 tháng trước khi vào thử nghiệm, số vị trí di căn tổng số đường kính dài nhất của tổn thương đích, điểm số Motzer. Hiệu chỉnh về các yếu tố này ở lần khám ban đầu theo tỉ lệ nguy cơ khi điều trị là 0,78 (CI 95% [0,63; 0,96], p=0,0219), cho thấy giảm 22% nguy cơ tử vong với bệnh nhân trong nhóm bevacizumab + IFN alfa-2a so với nhóm IFN alfa-2a.

Chín mươi bảy (97) bệnh nhân trong nhóm IFN alfa-2a và 131 bệnh nhân trong nhóm bevacizumab đã làm giảm liều IFN alfa-2a từ 9 MIU đến 6 hoặc 3 MIU ba lần mỗi tuần theo như đã ghi rõ từ trước trong đề cương. Giảm liều IFN alfa-2a không cho thấy tác động đến hiệu quả của việc phối hợp bevacizumab và IFN alfa-2a căn cứ vào tỉ lệ không có biến cố PFS theo thời gian, như đã trình bày trong phân tích nhóm phụ. 131 bệnh nhân trong nhóm bevacizumab + IFN alfa-2a đã được giảm và duy trì liều IFN alfa-2a ở mức 6 hoặc 3 MIU trong quá trình thử nghiệm, bộc lộ ở thời điểm 6, 12 và 18 tháng, tỉ lệ không có biến cố PFS lần lượt là 73, 52 và 21%, so với 61, 43 và 17% trong toàn bộ quần thể bệnh nhân nhận bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Đây là một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, để nghiên cứu về bevacizumab 10 mg/kg theo lịch trình 2 tuần một lần với liều bevacizumab tương tự dạng phối hợp với 150 mg erlotinib mỗi ngày trên bệnh nhân RCC thể tế bào trong suốt di căn. Tổng số 104 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào điều trị trong thử nghiệm này, 53 người vào nhóm bevacizumab 10 mg/kg 2 tuần một lần cộng giả dược và 51 người vào nhóm bevacizumab 10 mg/kg 2 tuần một lần cộng erlotinib 150 mg mỗi ngày. Phân tích tiêu chí đánh giá chính không cho thấy sự khác biệt giữa nhóm bevacizumab + Giả dược và nhóm bevacizumab + Erlotinib (PFS trung vị 8,5 so với 9,9 tháng). Bệnh nhân trong mỗi nhóm có một đáp ứng khách quan. Bổ sung erlotinib với bevacizumab không làm cải thiện OS (HR = 1,764; p=0,1789), thời gian đáp ứng khách quan (6,7 so với 9,1 tháng) hoặc thời gian có tiến triển triệu chứng (HR = 1,172; p=0,5076).

AVF0890

Đây là thử nghiệm giai đoạn II chọn ngẫu nhiên được tiến hành để so sánh hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab so với giả dược. Tổng số 116 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để nhận bevacizumab 3 mg/kg 2 tuần một lần (n=39), 10 mg/kg 2 tuần một lần; (n=37), hoặc giả dược (n=40). Phân tích tạm thời đã cho thấy có kéo dài thời gian đến khi tiến triển bệnh đáng kể trong nhóm 10 mg/kg so với nhóm giả dược (tỉ lệ nguy cơ, 2,55; $p < 0,001$). Có ít khác biệt, về ý nghĩa giữa hai nhóm khác nhau, giữa thời gian đến khi tiến triển bệnh trong nhóm 3 mg/kg và trong nhóm giả dược (tỉ lệ nguy cơ, 1,26; $p=0,053$). Bốn bệnh nhân có đáp ứng khách quan (một phần) và tất cả các bệnh nhân này đã nhận liều bevacizumab 10 mg/kg; ORR với liều 10 mg/kg là 10%.

Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và màng bụng nguyên phát

Điều trị bước đầu ung thư buồng trứng

Độ an toàn và hiệu quả của bevacizumab trong điều trị bước đầu bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát đã được nghiên cứu ở hai thử nghiệm giai đoạn III (GOG-0218 và BO17707) đã đánh giá tác dụng của việc bổ sung bevacizumab với carboplatin và paclitaxel so với phác đồ hóa trị liệu đơn độc.

GOG-0218

Nghiên cứu GOG-0218 là nghiên cứu giai đoạn III, đa trung tâm, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, ba nhóm để đánh giá tác dụng của việc bổ sung bevacizumab vào phác đồ hóa trị liệu đã được phê chuẩn (carboplatin và paclitaxel) trên bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và màng bụng nguyên phát tiến triển (giai đoạn IIIB, IIIC và IV theo FIGO năm 1988).

Bệnh nhân đã nhận điều trị trước đây bằng bevacizumab hoặc liệu pháp chống ung thư đường toàn thân trước đây để điều trị ung thư buồng trứng (ví dụ: hóa trị liệu, liệu pháp kháng thể đơn dòng, liệu pháp thuốc ức chế tyrosine kinase hoặc liệu pháp học môn) hoặc xạ trị trước đây ở bụng hoặc khung chậu đã được loại trừ khỏi nghiên cứu.

Tổng số 1873 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên theo các tỷ lệ bằng nhau vào ba nhóm sau đây:

- Nhóm CPP: Năm chu kỳ giả dược (bắt đầu chu kỳ 2) phối hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ sau đó là giả dược đơn độc, với tổng số tối đa là 15 tháng điều trị
- Nhóm CPB15: Năm chu kỳ bevacizumab (15 mg/kg 3 tuần một lần bắt đầu chu kỳ 2) phối hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ sau đó là giả dược đơn độc, với tổng số tối đa là 15 tháng điều trị
- Nhóm CPB15+: Năm chu kỳ bevacizumab (15 mg/kg 3 tuần một lần bắt đầu chu kỳ 2) phối hợp với carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kỳ sau đó tiếp tục dùng bevacizumab (15 mg/kg 3 tuần một lần) làm thuốc đơn trị liệu trong tổng số tối đa là 15 tháng điều trị.

Phần lớn bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu là người da trắng (87% trong tất cả ba nhóm); độ tuổi trung vị là 60 tuổi trong các nhóm CPP và CPB15 và 59 tuổi trong nhóm CPB15+; và 29% số bệnh nhân trong CPP hoặc CPB15 và 26% trong CPB15+ trên 65 tuổi. Nhìn chung, khoảng 50% số bệnh nhân có PS theo GOG là 0 ở lần khám ban đầu, 43% điểm số PS theo GOG là 1 và 7% điểm số PS theo GOG là 2. Hầu hết bệnh nhân có EOC (82% trong CPP và CPB15, 85% trong CPB15+) sau đó là PPC (16% trong CPP, 15% trong CPB15, 13% trong CPB15+) và FTC (1% trong CPP, 3% trong CPB15, 2% trong CPB15+). Phần lớn bệnh nhân có loại mô học ung thư biểu mô tuyến thanh dịch (85% trong CPP và CPB15, 86% trong CPB15+). Nhìn chung, khoảng 34% số bệnh nhân ở giai đoạn III theo FIGO bị mất đi lượng toàn bộ khối u tồn dư tối ưu, 40% giai đoạn III mất lượng khối u bán tối ưu và 26% là bệnh nhân giai đoạn IV.

Tiêu chí đánh giá chính là PFS căn cứ vào đánh giá của nghiên cứu viên về tiến triển bệnh dựa trên các phim X-quang hoặc nồng độ CA-125, hoặc mức độ trầm trọng có triệu chứng theo đề cương. Ngoài ra,

phân tích đã ghi rõ từ trước về kiểm duyệt dữ liệu với các biến cố tiến triển theo CA-125 đã được tiến hành cũng như việc thẩm định độc lập về PFS đã được xác định theo các phim chụp X-quang.

Thử nghiệm đạt mục tiêu chính là cải thiện PFS. So sánh với bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu (carboplatin và paclitaxel) đơn độc trong điều trị bước một, bệnh nhân đã nhận bevacizumab ở mức liều 15 mg/kg Q3W dạng phối hợp với hóa trị liệu và tiếp tục nhận bevacizumab đơn độc (CPB15+), có cải thiện có ý nghĩa trên lâm sàng và thống kê về PFS.

Trên bệnh nhân chỉ nhận bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu và không tiếp tục nhận bevacizumab đơn độc (CPB15), không quan sát thấy lợi ích có ý nghĩa trên lâm sàng về PFS. Các kết quả của nghiên cứu này được tóm tắt trong bảng 15.

Bảng 15. Kết quả hiệu quả của nghiên cứu GOG-0218

Sống sót không bệnh tiến triển ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
PFS trung vị (tháng)	10,6	11,6	14,7
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
Giá trị p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Tỷ lệ đáp ứng khách quan ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bệnh nhân có đáp ứng khách quan	63,4	66,2	66,0
Giá trị p		0,2341	0,2041
Sống sót toàn bộ ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
OS trung vị (tháng)	40,6	38,8	43,8
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
Giá trị p ³		0,2197	0,0641

¹ Phân tích PFS ghi rõ trong đề cương về GOG theo đánh giá của nghiên cứu viên (không kiểm duyệt với tiến triển CA-125 cũng không kiểm duyệt với NPT trước khi tiến triển bệnh) với ngày cắt dữ liệu là 25 tháng Hai năm 2010.

² Tương đối so với nhóm đối chứng; tỷ số nguy cơ phân tầng.

³ Giá trị p theo log rank một chiều.

⁴ Tùy thuộc vào phạm vi giá trị p là 0,0116.

⁵ Những bệnh nhân có khối u có thể đo được ở lần khám ban đầu.

⁶ Phân tích cuối cùng về sống sót toàn bộ đã được thực hiện khi 46,9% số bệnh nhân đã tử vong.

Phân tích PFS đã ghi rõ từ trước đã được tiến hành, tất cả có ngày cắt dữ liệu là ngày 29 tháng Chín năm 2009. Các kết quả của các phân tích đã ghi rõ từ trước như sau:

- Phân tích PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên ghi rõ trong đề cương (không có kiểm duyệt về tiến triển của CA-125 hoặc điều trị không có trong đề cương [NPT]) cho thấy tỷ số nguy cơ đã được phân tầng là 0,71 (CI 95%: 0,61-0,83, giá trị p log-rank 1 chiều < 0,0001) khi CPB15+ được so sánh với CPP, với PFS trung vị là 10,4 tháng trong nhóm CPP và 14,1 tháng trong nhóm CPB15+.
- Phân tích chính về PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên (kiểm duyệt về tiến triển của CA-125 và NPT) cho thấy tỷ số nguy cơ đã được phân tầng là 0,62 (CI 95%: 0,52-0,75, giá trị p logrank 1 chiều < 0,0001) khi CPB15+ được so sánh với CPP, với PFS trung vị là 12,0 tháng trong nhóm CPP và 18,2 tháng trong nhóm CPB15+.

- Phân tích về PFS theo xác định của hội đồng thẩm định độc lập (kiểm duyệt với NPT) cho thấy tỷ số nguy cơ đã phân tầng là 0,62 (CI 95%: 0,50-0,77, giá trị p log-rank 1 chiều < 0,0001) khi CPB15+ được so sánh với CPP, với PFS trung vị là 13,1 tháng trong nhóm CPP và 19,1 tháng trong nhóm CPB15+.

Các phân tích nhóm phụ PFS theo giai đoạn bệnh và tình trạng mất khối lượng khối u được tóm tắt trong bảng 16. Các kết quả chứng minh mức độ chắc chắn của phân tích về PFS như đã trình bày trong bảng 15.

Bảng 16. Kết quả PFS¹ theo giai đoạn bệnh và tình trạng mất khối u ở nghiên cứu GOG-0218

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên có khối u giai đoạn III bị mất khối lượng tối ưu ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
PFS trung vị (tháng)	12,4	14,3	17,5
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên có khối u giai đoạn III bị mất khối lượng bán tối ưu ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
PFS trung vị (tháng)	10,1	10,9	13,9
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Bệnh nhân ngẫu nhiên hóa có bệnh giai đoạn IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
PFS trung vị (tháng)	9,5	10,4	12,8
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Phân tích PFS ghi rõ trong đề cương về GOG theo đánh giá của nghiên cứu viên (không kiểm duyệt với tiến triển CA-125 cũng không kiểm duyệt với NPT trước khi tiến triển bệnh) với ngày cắt dữ liệu là 25 tháng Hai năm 2010.

² Với toàn bộ khối u tồn dư.

³ 3,7% số quần thể bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên nói chung có khối u giai đoạn IIIB.

⁴ Tương đối so với nhóm đối chứng.

BO17707 (ICON7)

BO17707 là nghiên cứu giai đoạn III, hai nhóm, đa trung tâm, chọn ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở để so sánh tác dụng của việc bổ sung bevacizumab với carboplatin cộng paclitaxel trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng nguyên phát sau phẫu thuật có FIGO giai đoạn I hoặc IIA (độ 3 hoặc chỉ có mô học thể tế bào trong suốt; n = 142), hoặc FIGO giai đoạn IIB - IV (tất cả các mức độ và tất cả các loại mô học, n = 1386) ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư màng bụng tiên phát sau phẫu thuật (NCI- CTCAE phiên bản 3). Phiên bản giai đoạn FIGO năm 1988 được sử dụng trong thử nghiệm này.

Bệnh nhân đã nhận điều trị trước đây bằng bevacizumab hoặc liệu pháp chống ung thư đường toàn thân trước đây để điều trị ung thư buồng trứng (ví dụ: hóa trị liệu, liệu pháp kháng thể đơn dòng, liệu pháp thuốc ức chế tyrosine kinase hoặc liệu pháp học môn) hoặc xạ trị trước đây ở bụng hoặc khung chậu đã được loại trừ khỏi nghiên cứu.

Tổng số 1528 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên theo các tỉ lệ bằng nhau vào hai nhóm sau đây:

- Nhóm CP: Carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong 6 chu kì 3 tuần.
- Nhóm CPB7,5+: Carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) với 6 chu kì 3 tuần cộng bevacizumab (7,5 mg/kg 3 tuần một lần) trong tối đa 12 tháng (bevacizumab được bắt đầu ở chu

kì 2 của hóa trị liệu nếu điều trị được bắt đầu trong vòng 4 tuần sau phẫu thuật hoặc ở chu kì 1 nếu điều trị được bắt đầu hơn 4 tuần sau phẫu thuật).

Phần lớn bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu là người da trắng (96%), độ tuổi trung vị là 57 tuổi trong cả hai nhóm điều trị, 25% số bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị là 65 tuổi trở lên và khoảng 50% số bệnh nhân có PS theo ECOG là 1; 7% số bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị có PS theo ECOG là 2. Phần lớn bệnh nhân có EOC (87,7%) sau đó là PPC (6,9%) và FTC (3,7%) hoặc hỗn hợp của cả ba (1,7%). Hầu hết bệnh nhân là FIGO giai đoạn III (cả hai đều 68%) sau đó là FIGO giai đoạn IV (13% và 14%), FIGO giai đoạn II (10% và 11%) và FIGO giai đoạn I (9% và 7%). Phần lớn bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị (74% và 71%) có khối u nguyên phát kém biệt hóa (độ 3) ở lần khám ban đầu. Tỷ lệ bị mỗi típ phụ mô học về EOC giữa các nhóm điều trị giống nhau; 69% số bệnh nhân trong mỗi nhóm có loại mô học ung thư biểu mô tuyến thanh dịch.

Tiêu chí đánh giá chính là PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên bằng cách sử dụng RECIST.

Thử nghiệm đạt mục tiêu chính là cải thiện PFS. So sánh với bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu (carboplatin và paclitaxel) đơn độc trong điều trị bước một, bệnh nhân đã nhận bevacizumab ở mức liều 7,5 mg/kg 3 tuần một lần dạng phối hợp với hóa trị liệu và tiếp tục nhận bevacizumab cho đến tối đa là 18 chu kì đã có cải thiện có ý nghĩa về mặt thống kê về PFS.

Kết quả của nghiên cứu này được tổng hợp trong bảng 17.

Bảng 17. Kết quả hiệu quả từ nghiên cứu BO17707 (ICON7)

Sống sót không bệnh tiến triển		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
PFS trung vị (tháng) ²	16,9	19,3
Tỷ số nguy cơ [CI 95%] ²	0,86 [0,75; 0,98] (giá trị p = 0,0185)	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Tỷ lệ đáp ứng	54,9%	64,7%
	(giá trị = 0,0188)	
Sống sót toàn bộ ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Trung vị (tháng)	58,0	57,4
Tỷ số nguy cơ [CI 95%]	0,99 [0,85; 1,15] (giá trị = 0,8910)	

¹ Những bệnh nhân có khối u có thể đo được ở lần khám ban đầu.

² Phân tích PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên với ngày cắt dữ liệu là 30 tháng Mười một năm 2010.

³ Phân tích cuối cùng về thời gian sống thêm toàn bộ đã được thực hiện khi 46,7% số bệnh nhân đã tử vong với ngày cắt dữ liệu là 31 tháng Ba năm 2013.

Phân tích chính về PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên với ngày cắt dữ liệu là 28 tháng Hai năm 2010 cho thấy tỷ lệ nguy cơ không phân tầng là 0,79 (CI 95%: 0,68-0,91, giá trị p log-rank 2 chiều 0,0010) với PFS trung vị là 16,0 tháng trong nhóm CP và 18,3 tháng trong nhóm CPB7,5+.

Các phân tích nhóm phụ PFS theo giai đoạn bệnh và tình trạng mất khối lượng khối u được tóm tắt trong bảng 18. Các kết quả chứng minh mức độ chắc chắn của phân tích chính về PFS như đã trình bày trong bảng 17.

Bảng 18. Kết quả PFS¹ theo giai đoạn bệnh và tình trạng mất khối u ở nghiên cứu BO17707 (ICON7)

Bệnh nhân ngẫu nhiên hóa có khối u giai đoạn III mất khối u tối ưu ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
PFS trung vị (tháng)	17,7	19,3
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
Bệnh nhân ngẫu nhiên hóa có khối u giai đoạn III mất khối u bán tối ưu ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
PFS trung vị (tháng)	10,1	16,9
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Bệnh nhân ngẫu nhiên hóa có bệnh giai đoạn IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
PFS trung vị (tháng)	10,1	13,5
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

- ¹ Phân tích PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên với ngày cắt dữ liệu là 30 tháng Mười một năm 2010.
- ² Có hoặc không có toàn bộ khối u tồn dư.
- ³ 5,8% số quần thể bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên nói chung có khối u giai đoạn IIIB.
- ⁴ Tương đối so với nhóm đối chứng.

Ung thư buồng trứng tái phát

Độ an toàn và hiệu quả của bevacizumab trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát tái phát đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm giai đoạn III (AVF4095g, MO22224 và GOG-0213) với các quần thể bệnh nhân và phác đồ hóa trị liệu khác nhau.

- AVF4095g đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với carboplatin và gemcitabine, tiếp theo là bevacizumab như một tác nhân duy nhất trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát tái phát, nhạy cảm với bạch kim.
- GOG-0213 đã đánh giá hiệu quả và sự an toàn của bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel, tiếp theo là bevacizumab như một tác nhân duy nhất ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát tái phát nhạy cảm với bạch kim.
- MO22224 đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với paclitaxel, topotecan, doxorubicin liposome trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát, tái phát kháng bạch kim.

AVF4095g

Hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng nguyên phát, tái phát, nhạy cảm với bạch kim, chưa nhận hóa trị liệu trước đây trong bối cảnh tái phát hoặc điều trị bằng bevacizumab trước đây, đã được nghiên cứu trong thử nghiệm giai đoạn III, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược (AVF4095g). Nghiên cứu so sánh tác dụng của việc bổ sung bevacizumab với hóa trị liệu bằng carboplatin và gemcitabine và tiếp tục dùng bevacizumab làm thuốc đơn trị liệu đến khi tiến triển, với carboplatin và gemcitabine đơn độc.

Chỉ bệnh nhân được ghi nhận trên mô học là ung thư biểu mô buồng trứng, màng bụng nguyên phát hoặc ống dẫn trứng có tái phát > 6 tháng sau khi hóa trị liệu dựa trên bạch kim và chưa nhận hóa trị liệu trong bối cảnh tái phát và chưa nhận điều trị trước đây bằng bevacizumab hoặc các thuốc ức chế VEGF khác hoặc các thuốc nhắm đích thụ thể của VEGF đã được thu nhận vào nghiên cứu.

Tổng số 484 bệnh nhân có khối u có thể đo được được chọn ngẫu nhiên 1:1 vào:

- Carboplatin (AUC4, Ngày 1) và gemcitabine (1000 mg/m² vào các ngày 1 và 8) và giả dược đồng thời 3 tuần một lần trong 6 và tối đa 10 chu kỳ sau đó là giả dược (3 tuần một lần) đơn độc cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được.
- Carboplatin (AUC4, Ngày 1) và gemcitabine (1000 mg/m² vào các ngày 1 và 8) và bevacizumab đồng thời (15 mg/kg Ngày 1) 3 tuần một lần trong 6 và tối đa 10 chu kỳ sau đó là bevacizumab (15 mg/kg 3 tuần một lần) đơn độc cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống bệnh không tiến triển căn cứ vào đánh giá của nghiên cứu viên bằng cách sử dụng RECIST phiên bản 1.0 đã sửa đổi. Bên cạnh các tiêu chí đánh giá bao gồm đáp ứng khách quan, thời gian đáp ứng, sống sót toàn bộ và độ an toàn. Việc thẩm định độc lập tiêu chí đánh giá chính cũng được tiến hành.

Kết quả của nghiên cứu này được tổng kết ở bảng 19.

Bảng 19. Kết quả hiệu quả ở nghiên cứu AVF4095g

Sống sót không bệnh tiến triển				
	Đánh giá của nghiên cứu viên		Đánh giá của IRC	
	Giả dược + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Giả dược + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Không kiểm duyệt NPT				
PFS trung vị (tháng)	8,4	12,4	8,6	12,3
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
giá trị p	< 0,0001		< 0,0001	
Kiểm duyệt NPT				
PFS trung vị (tháng)	8,4	12,4	8,6	12,3
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
giá trị p	< 0,0001		< 0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan				
	Đánh giá của nghiên cứu viên		Đánh giá của IRC	
	Giả dược + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Giả dược + C/G (n = 242)	Bevacizumab + 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	
Sống sót toàn bộ				
	Giả dược + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
	OS trung vị (tháng)		OS trung vị (tháng)	
	32,9		33,6	
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,952 [0,771, 1,176]			
Giá trị p	0,6479			

Phân tích nhóm phụ PFS tùy thuộc vào khả năng xảy ra kể từ khi điều trị bằng bạch kim cuối cùng được tóm tắt trong bảng 20.

Bảng 20. Sống sót không bệnh tiến triển theo thời gian từ lần cuối cùng hóa trị liệu bằng bạch kim tới khi tái phát

Thời gian từ lần cuối cùng hóa trị liệu bằng bạch kim tới khi tái phát	Đánh giá của nghiên cứu viên	
	Giả dược + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 - 12 tháng (n = 202)		
Trung vị	8,0	11,9
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,41 (0,29-0,58)	
> 12 tháng (n = 282)		
Trung vị	9,7	12,4
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,55 (0,41-0,73)	

GOG-0213

Gog-0213, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn III, đã nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của bevacizumab trong điều trị bệnh nhân có ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc ung thư màng bụng tiên phát tái phát nhạy cảm với bạch kim, những người chưa được điều trị hóa chất trước đó khi tái phát. Không có tiêu chí loại trừ đối với liệu pháp chống tăng sinh mạch trước đó. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc bổ sung bevacizumab vào carboplatin + paclitaxel và tiếp tục dùng bevacizumab như một tác nhân duy nhất cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được so với carboplatin + paclitaxel đơn thuần.

Tổng số 673 bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa với tỷ lệ như nhau vào các nhóm điều trị sau đây:

- Nhóm CP: Carboplatin (AUC5) và paclitaxel (175 mg/m² IV) mỗi 3 tuần trong 6 và cho tới tối đa 8 chu kỳ.
- Nhóm CPB: Carboplatin (AUC5) và paclitaxel (175 mg/m² IV) và bevacizumab đồng thời (15 mg/kg) mỗi 3 tuần trong 6 và cho tới tối đa 8 chu kỳ, sau đó bevacizumab (15 mg/kg mỗi 3 tuần) đơn thuần cho tới khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Phần lớn bệnh nhân ở cả hai nhóm CP (80,4%) và CPB (78,9%) đều là da trắng. Tuổi trung vị là 60,0 tuổi ở nhóm CP và 59,0 tuổi ở nhóm CPB. Phần lớn bệnh nhân (CP: 64,6%, CPB: 68,8%) thuộc nhóm tuổi < 65 tuổi. Ban đầu, hầu hết bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị đều có GOG PS là 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) hoặc 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Một PS GOG của 2 lúc ban đầu được báo cáo ở 0,9% bệnh nhân ở nhóm CP và 1,2% bệnh nhân ở nhóm CPB.

Tiêu chí hiệu quả chính là sống sót toàn bộ (OS). Tiêu chí hiệu quả phụ là sống sót không bệnh tiến triển (PFS). Kết quả được trình bày ở bảng 21.

Bảng 21. Kết quả hiệu quả^{1,2} từ nghiên cứu GOG-0213

Tiêu chí chính	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Sống sót toàn bộ (OS)		
OS trung vị (tháng)	37,3	42,6
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
Giá trị p	0,0447	
Tỷ số nguy cơ (CI 95%) (Phiếu đăng ký) ^b	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	

Giá trị p	0,0683	
Tiêu chí phụ		
Sống sót không bệnh tiến triển (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
PFS trung vị (tháng)	10,2	13,8
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
Giá trị p	< 0,0001	

- ¹ Phân tích cuối cùng.
- ² Đánh giá khối u và đánh giá đáp ứng được xác định bởi nghiên cứu viên sử dụng các tiêu chí GOG RECIST (Hướng dẫn RECIST đã được sửa đổi (phiên bản 1.1)) Eur J Cancer 2009, 45: 228Y247).
- ^a Tỷ số nguy cơ được ước lượng từ mô hình nguy cơ theo tỷ lệ Cox được phân tầng theo khoảng thời gian không có bạch kim trước khi ghi danh vào nghiên cứu này trên eCRF (bệnh án nghiên cứu điện tử) và tình trạng mất khối u phẫu thuật thứ phát Có/Không (Có = ngẫu nhiên trải qua phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc ngẫu nhiên không trải qua phẫu thuật cắt khối u; Không = không phải là ung thư hoặc không chấp thuận phẫu thuật cắt khối u).
- ^b Phân tầng theo khoảng trống thời gian điều trị trước khi ghi danh vào nghiên cứu này theo phiếu đăng ký, và tình trạng phẫu thuật cắt bỏ khối u Có/Không.

Thử nghiệm đã đạt được mục tiêu chính là cải thiện OS. Điều trị bằng bevacizumab ở liều 15 mg/kg mỗi 3 tuần kết hợp với hóa trị liệu (carboplatin và paclitaxel) trong 6 đến tối đa 8 chu kỳ, tiếp theo là bevacizumab cho đến khi tiến triển bệnh hoặc kết quả độc tính không chấp nhận được, khi dữ liệu được lấy từ eCRF, có ý nghĩa lâm sàng và sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về OS so với điều trị bằng carboplatin và paclitaxel đơn thuần.

MO22224

Nghiên cứu MO22224 đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng hoặc màng bụng nguyên phát, tái phát kháng bạch kim. Nghiên cứu này đã được thiết kế dưới dạng đánh giá giai đoạn III, nhãn mờ, chọn ngẫu nhiên, hai nhóm về bevacizumab cộng hóa trị liệu (CT+BV) so với hóa trị liệu đơn độc (CT).

Tổng số 361 bệnh nhân được thu tuyển vào nghiên cứu này và được dùng hóa trị liệu (paclitaxel, topotecan, hoặc doxorubicin liposome (PLD) đơn độc hoặc dạng phối hợp với bevacizumab:

- Nhóm CT (hóa trị liệu đơn thuần):
 - Paclitaxel 80 mg/m² dưới dạng truyền IV trong 1 giờ vào ngày 1, 8, 15 và 22 mỗi 4 tuần.
 - Topotecan 4 mg/m² dưới dạng truyền IV trong 30 phút vào các ngày 1, 8 và 15 mỗi 4 tuần. Thay thế, liều 1,25 mg/m² có thể được dùng trong 30 phút vào các ngày 1–5 mỗi 3 tuần.
 - PLD 40 mg/m² dưới dạng truyền IV 1 mg/phút chỉ vào Ngày 1 mỗi 4 tuần. Sau chu kỳ 1, thuốc có thể được cấp dưới dạng truyền trong 1 giờ.
- Nhóm CT + BV (hóa trị liệu bổ sung thêm bevacizumab):
 - Hóa trị liệu đã chọn được phối hợp với bevacizumab 10 mg/kg IV mỗi 2 tuần (hoặc bevacizumab 15 mg/kg mỗi 3 tuần nếu được dùng phối hợp với topotecan 1,25 mg/m² vào các ngày 1–5 mỗi 3 tuần).

Bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng nguyên phát đủ điều kiện đã tiến triển trong vòng < 6 tháng sau điều trị bằng bạch kim trước đây bao gồm tối thiểu 4 chu kỳ điều trị bằng bạch kim. Bệnh nhân cần có tuổi thọ là ≥ 12 tuần và không có xạ trị trước đây ở khung chậu hoặc bụng. Hầu hết bệnh nhân có FIGO giai đoạn IIIC hoặc giai đoạn IV. Phần lớn bệnh nhân ở cả hai nhóm có thể trạng theo ECOG (PS) là 0 (CT: 56,4% so với CT +BV: 61,2%). Tỷ lệ phần trăm số bệnh nhân có PS theo ECOG là 1 hoặc ≥ 2 là 38,7% và 5,0% trong nhóm CT và 29,8% và 9,0% trong nhóm CT +BV. Có thông tin về chủng tộc với 29,3% số bệnh nhân và gần như tất cả bệnh nhân là người da trắng. Độ tuổi trung vị của bệnh nhân là 61,0 (phạm vi: 25–84) tuổi. Tổng số có 16 bệnh nhân (4,4%) là > 75 tuổi. Tỷ lệ dùng thuốc nói chung do các biến cố bất lợi là 8,8% trong nhóm CT và 43,6% trong nhóm CT + BV (hầu hết là do các biến cố bất lợi độ 2-3) và thời gian trung vị đến khi dùng thuốc trong nhóm CT + BV là 5,2 tháng so với 2,4 tháng trong nhóm CT. Tỷ lệ dùng thuốc do biến cố bất lợi trong nhóm phụ

bệnh nhân > 65 tuổi là 8,8% trong nhóm CT và 50,0% trong nhóm CT + BV. HR với PFS là 0,47 (CI 95%: 0,35; 0,62) và 0,45 (CI 95%: 0,31; 0,67) lần lượt với < 65 và ≥ 65 nhóm phụ.

Tiêu chí đánh giá chính là sống sót bệnh không tiến triển, với các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm tỉ lệ đáp ứng khách quan và sống sót toàn bộ. Các kết quả được trình bày ở bảng 22.

Bảng 22. Kết quả hiệu quả ở nghiên cứu MO22224

Tiêu chí chính		
Sống sót không bệnh tiến triển*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Trung vị (tháng)	3,4	6,7
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,379 [0,296, 0,485]	
Giá trị p	< 0,0001	
Tiêu chí phụ		
Tỷ lệ đáp ứng khách quan**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
% bệnh nhân có đáp ứng khách quan	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Giá trị p	0,0007	
Sống sót toàn bộ (phân tích cuối cùng) ***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
OS trung vị (tháng)	13,3	16,6
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,870 [0,678, 1,116]	
giá trị p	0,2711	

Tất cả các phân tích được trình bày trong bảng là các phân tích đã phân tầng.

* Phân tích chính được thực hiện với ngày cắt dữ liệu là ngày 14 tháng Mười một năm 2011.

** Những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên có thể đo được ở lần khám ban đầu.

*** Phân tích cuối cùng về sống sót toàn bộ đã được thực hiện khi 266 trường hợp tử vong, chiếm 73,7% số bệnh nhân được thu tuyển, đã được quan sát thấy.

Thử nghiệm đạt mục tiêu chính là cải thiện PFS. So với bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu đơn độc (paclitaxel, topotecan hoặc PLD) trong bối cảnh kháng bạch kim tái phát, bệnh nhân đã nhận bevacizumab ở mức liều 10 mg/kg 2 tuần một lần (hoặc 15 mg/kg mỗi 3 tuần nếu sử dụng dưới dạng phối hợp với 1,25 mg/m² topotecan vào các ngày 1–5 mỗi 3 tuần) dạng phối hợp với hóa trị liệu và tiếp tục nhận bevacizumab cho đến khi tiến bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được, đã có cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS. Các phân tích thăm dò về PFS và OS theo nhóm hóa trị liệu (paclitaxel, topotecan và PLD) được tóm tắt trong bảng 23.

Bảng 23. Phân tích thăm dò PFS và OS theo nhóm hóa trị liệu

	CT	CT + BV
Paclitaxel	n = 115	
PFS trung vị (tháng)	3,9	9,2
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,47 [0,31, 0,72]	
OS trung vị (tháng)	13,2	22,4
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotecan	n = 120	

	CT	CT + BV
PFS trung vị (tháng)	2,1	6,2
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,28 [0,18, 0,44]	
OS trung vị (tháng)	13,3	13,8
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n = 126	
PFS trung vị (tháng)	3,5	5,1
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,53 [0,36, 0,77]	
OS trung vị (tháng)	14,1	13,7
Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	0,91 [0,61, 1,35]	

Ung thư cổ tử cung

GOG-0240

Hiệu quả và độ an toàn của bevacizumab dạng phối hợp với hóa trị liệu (paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan) trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn đã được đánh giá trong nghiên cứu GOG-0240, một thử nghiệm đa trung tâm, giai đoạn III, chọn ngẫu nhiên, bốn nhóm, nhãn mở.

Tổng số 452 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để nhận:

- Paclitaxel 135 mg/m² IV trong 24 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 2, mỗi 3 tuần (q3w); hoặc Paclitaxel 175 mg/m² IV trong 3 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 2 (q3w); hoặc Paclitaxel 175 mg/m² IV trong 3 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m² IV trong 24 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 2 bổ sung bevacizumab 15 mg/kg IV vào ngày 2 (q3w); hoặc Paclitaxel 175 mg/m² IV mỗi 3 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 2 bổ sung bevacizumab 15 mg/kg IV vào ngày 2 (q3w); hoặc Paclitaxel 175 mg/m² IV mỗi 3 giờ vào ngày 1 và cisplatin 50 mg/m² IV vào ngày 1 bổ sung bevacizumab 15 mg/kg IV vào ngày 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² IV mỗi 3 giờ vào ngày 1 và topotecan 0,75 mg/m² IV trong 30 phút vào ngày 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² IV mỗi 3 giờ vào ngày 1 và topotecan 0,75 mg/m² IV trong 30 phút vào ngày 1-3 bổ sung bevacizumab 15 mg/kg IV vào ngày 1 (q3w)

Bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến tế bào vảy hoặc ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn không thể dễ dàng điều trị khỏi bằng phẫu thuật và/hoặc xạ trị và không nhận điều trị trước đây bằng bevacizumab hoặc các thuốc ức chế VEGF hoặc các thuốc nhắm đích thụ thể VEGF khác đủ điều kiện.

Độ tuổi trung vị là 46,0 tuổi (phạm vi: 20–83) trong nhóm hóa trị đơn độc và 48,0 tuổi (phạm vi: 22–85) trong nhóm hóa trị + bevacizumab; với 9,3% số bệnh nhân của nhóm dùng hóa trị liệu đơn độc và 7,5% số bệnh nhân trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab trên 65 tuổi.

Trong số 452 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ở lần khám ban đầu, phần lớn bệnh nhân là người da trắng (80,0% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và 75,3% trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab), bị ung thư biểu mô thể tế bào vảy (67,1% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và 69,6% trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab), bị bệnh dai dẳng/tái phát (83,6% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và 82,8% trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab), có 1-2 vị trí di căn (72,0% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và 76,2% trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab), có liên quan đến hạch (50,2% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và

56,4% trong nhóm hóa trị liệu+ bevacizumab) và có khoảng thời gian không dùng bạch kim ≥ 6 tháng (72,5% trong nhóm hóa trị liệu đơn độc và 64,4% trong nhóm hóa trị liệu + bevacizumab).

Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả sống sót toàn bộ. Tiêu chí đánh giá phụ về hiệu quả bao gồm sống sót bệnh không tiến triển và tỉ lệ đáp ứng khách quan. Các kết quả từ phân tích chính và phân tích theo dõi được trình bày theo điều trị bằng bevacizumab và điều trị thử nghiệm lần lượt trong bảng 24 và bảng 25.

Bảng 24. Kết quả hiệu quả từ nghiên cứu GOG-0240 theo điều trị bevacizumab

	Hóa trị liệu (n = 225)	Hóa trị liệu + bevacizumab (n = 227)
Tiêu chí chính		
Sống sót toàn bộ - Phân tích chính⁶		
Trung vị (tháng) ¹	12,9	16,8
Tỷ số nguy cơ [CI 95%]	0,74 [0,58, 0,94] (giá trị p ⁵ = 0,0132)	
Sống sót toàn bộ - phân tích theo dõi⁷		
Trung vị (tháng) ¹	13,3	16,8
Tỷ số nguy cơ [CI 95%]	0,76 [0,62, 0,94] (giá trị p ^{5,8} = 0,0126)	
Tiêu chí phụ		
Sống sót không bệnh tiến triển – Phân tích chính⁶		
PFS trung vị (tháng) ¹	6,0	8,3
Tỷ số nguy cơ [CI 95%]	0,66 [0,54, 0,81] (giá trị p ⁵ < 0,0001)	
Đáp ứng toàn bộ tốt nhất – Phân tích chính⁶		
Bệnh nhân đáp ứng (tỷ lệ đáp ứng ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
CI 95% cho tỷ lệ đáp ứng ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Khác biệt về tỷ lệ đáp ứng	11,60%	
CI 95% cho sự khác biệt tỷ lệ đáp ứng ⁴	[2,4%, 20,8%]	
Giá trị p (kiểm định Chi bình phương)	0,0117	

¹ Ước lượng Kaplan-Meier.

² Bệnh nhân và tỷ lệ phần trăm số bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tốt nhất về CR hoặc PR đã được xác định; tỉ lệ phần trăm đã tính trên bệnh nhân có khối u đo được ở lần khám ban đầu.

³ CI 95% với một nhị thức mẫu bằng cách sử dụng phương pháp Pearson-Clopper.

⁴ Khoảng CI 95% với chênh lệch của hai tỷ lệ bằng cách sử dụng phương pháp Hauck-Anderson.

⁵ Thử nghiệm log-rank (phân tầng).

⁶ Phân tích chính đã được thực hiện với ngày cắt dữ liệu là 12 tháng Mười hai năm 2012 và được xem như phân tích cuối cùng.

⁷ Phân tích theo dõi đã được thực hiện với ngày cắt dữ liệu là 07 tháng Ba năm 2014.

⁸ Giá trị p được hiển thị chỉ với mục đích mô tả.

Bảng 25. Kết quả sống sót toàn bộ ở nghiên cứu GOG-0240 theo điều trị thử nghiệm

So sánh điều trị	Yếu tố khác	Sống sót toàn bộ - Phân tích chính ¹ Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	Sống sót toàn bộ - Phân tích theo đối ² Tỷ số nguy cơ (CI 95%)
Bevacizumab với không bevacizumab	Cisplatin + Paclitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 với 14,3 tháng; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 với 15,0 tháng; p = 0,0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 với 11,9 tháng; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 với 12,0 tháng; p = 0,1342)
Topotecan + Paclitaxel với Cisplatin + Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 với 17,5 tháng; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 với 17,5 tháng; p = 0,3769)
	Không bevacizumab	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 với 14,3 tháng; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 với 15,0 tháng; p = 0,6267)

¹ Phân tích chính đã được thực hiện với ngày cắt dữ liệu là 12 tháng Mười hai năm 2012 và được xem như phân tích cuối cùng.

² Phân tích theo đối đã được thực hiện với ngày cắt dữ liệu là ngày 07 tháng Ba năm 2014; tất cả giá trị p được hiển thị chỉ với mục đích mô tả.

Quản thể nhi khoa

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ nộp các kết quả nghiên cứu, trong tất cả các tập hợp phụ của quản thể nhi khoa, về ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô tuyến đại tràng và trực tràng, ung thư biểu mô phổi (ung thư biểu mô tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ), ung thư biểu mô thận và bễ thận (loại trừ ung thư nguyên bào thận, u nguyên bào thận, u sắc côm tế bào trong suốt, u nguyên trung bì thận, ung thư biểu mô tủy thận và u hình que điển hình của thận), ung thư biểu mô buồng trứng (loại trừ sắc côm cơ vân và u tế bào tinh), ung thư biểu mô ống dẫn trứng (loại trừ sắc côm cơ vân và u tế bào tinh), ung thư biểu mô màng bụng (loại trừ u nguyên bào và sắc côm) và ung thư biểu mô cổ tử cung và thể tử cung.

Ung thư thần kinh đệm độ cao

Không quan sát thấy hoạt tính chống khối u ở hai nghiên cứu trong tổng số 30 trẻ > 3 tuổi có u thần kinh đệm tiến triển hoặc tái phát ở mức độ cao khi điều trị bằng bevacizumab và irinotecan (CPT11). Không đủ thông tin để xác định độ an toàn và hiệu quả của bevacizumab trên trẻ em bị u thần kinh đệm mới chẩn đoán ở mức độ cao.

Trong nghiên cứu một nhóm duy nhất (PBTC-022), 18 trẻ em bị u thần kinh đệm không ở cầu não, tái phát hoặc tiến triển ở mức độ cao (bao gồm 8 trẻ bị u nguyên bào thần kinh đệm [WHO độ IV], 9 trẻ bị u tế bào hình sao mất biệt hóa [độ III] và 1 trẻ bị u thần kinh đệm ít nhánh mất biệt hóa [độ III]) đã được điều trị bằng bevacizumab (10 mg/kg) cách nhau hai tuần và sau đó với bevacizumab dạng phối hợp với CPT-11 (125-350 mg/m²) hai tuần một lần cho đến khi tiến triển. Không có đáp ứng khách quan (một phần hoặc hoàn toàn) trên X-quang (tiêu chuẩn MacDonald). Các phản ứng độc tính và bất lợi bao gồm huyết áp động mạch cao và mệt mỏi cũng như thiếu máu ở CNS kèm theo thiếu sót thần kinh cấp tính.

Trong một loạt các cơ sở đơn độc hồi cứu, 12 trẻ liên tiếp (2005 đến 2008) bị u thần kinh đệm tái phát hoặc tiến triển ở mức độ cao (3 trẻ có WHO độ IV, 9 trẻ độ III) đã được điều trị bằng bevacizumab (10 mg/kg) và irinotecan (125 mg/m²) 2 tuần một lần. Không có đáp ứng hoàn toàn và 2 đáp ứng một phần (tiêu chuẩn MacDonald).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn II (BO25041), tổng cộng 121 bệnh nhân ≥ 3 tuổi đến < 18 tuổi mới được chẩn đoán ung thư thần kinh đệm trên lều, dưới lều, tiểu não hoặc cuống não độ cao (HGG) được điều trị với xạ trị sau phẫu thuật (RT) và bổ trợ temozolomide (T) có và không có bevacizumab: 10 mg/kg mỗi 2 tuần IV.

Nghiên cứu không đáp ứng được tiêu chí chính chứng minh sự cải thiện đáng kể về sống sót không có biến cố (EFS) (Ủy ban đánh giá xạ trị trung tâm (CRRC)-đã đánh giá) khi bevacizumab được thêm vào

nhóm RT/T so với RT/T (HR = 1,44, CI 95%: 0,90, 2,30). Những kết quả này phù hợp với những kết quả phân tích độ nhạy cảm khác nhau và trong các phân nhóm lâm sàng có liên quan. Kết quả cho tất cả các tiêu chí thứ phát (EFS, ORR và OS) đều nhất quán khi không có sự cải thiện khi bổ sung bevacizumab vào nhóm RT/T so với nhóm RT/T đơn thuần.

Việc bổ sung bevacizumab vào RT/T không cho thấy lợi ích lâm sàng trong nghiên cứu BO25041 ở 60 bệnh nhân trẻ em có thể đánh giá được với chẩn đoán mới mắc bệnh ung thư thần kinh đệm trên lều, dưới lều tiểu não hoặc cuống não bậc cao (HGG) (xem phần 4.2 để biết thông tin về sử dụng nhi khoa).

Sắc côm mô mềm

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn II (BO20924), tổng cộng 154 bệnh nhân trong độ tuổi ≥ 6 tháng đến < 18 tuổi với ung thư mô liên kết mới chẩn đoán và sắc côm mô mềm không phải ung thư mô liên kết được điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc (Khởi đầu IVADO/IVA +/- điều trị tại địa phương sau đó duy trì vinorelbine và cyclophosphamide) có hoặc không có bevacizumab (2,5 mg/kg/tuần) trong tổng thời gian điều trị khoảng 18 tháng. Vào thời điểm phân tích chính cuối cùng, tiêu chí chính của EFS bằng phân tích trung ương độc lập không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị với HR 0,93 (CI 95%: 0,61, 1,41, giá trị p = 0,72). Sự khác biệt về ORR theo đánh giá trung tâm độc lập là 18% (CI: 0,6%, 35,3%) giữa hai nhóm điều trị ở một số ít bệnh nhân có khối u được đánh giá ở thời điểm khởi đầu và đã có xác nhận đáp ứng trước khi nhận bất kỳ liệu pháp địa phương nào: 27/75 bệnh nhân (36,0%, CI 95%: 25,2%, 47,9%) ở nhóm điều trị hóa trị và 34/63 bệnh nhân (54,0%, CI 95%: 40,9%, 66,6%) ở nhóm BV + hóa trị. Tiêu chí phụ của sống sót toàn bộ không đạt. Cho đến khi có kết quả của OS và dữ liệu an toàn sẵn sàng thì không thể đưa ra kết luận cuối cùng về sự cân bằng giữa lợi ích/rủi ro.

Bổ sung bevacizumab vào chăm sóc tiêu chuẩn không chứng minh được lợi ích lâm sàng trong thử nghiệm lâm sàng BO20924 ở 71 trẻ có độ tuổi được đánh giá (từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi) bị ung thư mô liên kết và sarcoma mô mềm không phải ung thư mô liên kết (xem phần 4.2 để biết thông tin về sử dụng nhi khoa).

Tần suất tác dụng phụ, bao gồm các tác dụng phụ độ ≥ 3 và các tác dụng phụ nghiêm trọng, tương tự nhau giữa hai nhóm điều trị. Không có biến cố bất lợi dẫn đến tử vong xảy ra ở cả nhóm điều trị; tất cả các ca tử vong đều do tiến triển của bệnh. Bevacizumab bổ sung vào điều trị chăm sóc tiêu chuẩn đa dạng dường như dung nạp trong quần thể trẻ em này.

5.2 Đặc điểm dược động học

Dữ liệu dược động học về bevacizumab có từ mười thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân có khối u đặc. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bevacizumab đã được dùng dưới dạng truyền IV. Tốc độ truyền căn cứ vào khả năng dung nạp, với thời gian truyền ban đầu là 90 phút. Dược động học của bevacizumab tuyến tính ở các mức liều trong phạm vi từ 1 đến 10 mg/kg.

Phân bố

Giá trị điển hình với thể tích trung tâm (V_c) là 2,73 L và 3,28 L lần lượt với bệnh nhân nữ và bệnh nhân nam, nằm trong phạm vi đã được mô tả về các IgG và các kháng thể đơn dòng khác. Giá trị điển hình với thể tích ngoại biên (V_p) là 1,69 L và 2,35 L lần lượt với bệnh nhân nữ và bệnh nhân nam, khi bevacizumab được dùng đồng thời với các thuốc chống ung thư. Sau khi điều chỉnh cân nặng, bệnh nhân nam có V_c (+ 20%) lớn hơn bệnh nhân nữ.

Chuyển dạng sinh học

Đánh giá chuyển hóa của bevacizumab trên thỏ sau khi dùng liều đơn trị liệu ^{125}I -bevacizumab IV cho thấy mô tả sơ lược chuyển hóa của thuốc này giống như dự kiến với phân tử IgG tự nhiên không gắn kết với VEGF. Chuyển hóa và thải trừ bevacizumab giống IgG nội sinh, tức là chủ yếu qua quá trình dị hóa phân giải protein trong toàn bộ cơ thể, bao gồm các tế bào nội mô và chủ yếu không dựa vào quá trình thải trừ qua thận và gan. Gắn kết IgG với thụ thể FcRn dẫn đến bảo vệ khỏi quá trình chuyển hóa tế bào và thời gian bán hủy cuối cùng dài.

Thải trừ

Giá trị với độ thanh thải, ở mức trung bình, bằng 0,188 và 0,220 L/ngày lần lượt với bệnh nhân nữ và bệnh nhân nam. Sau khi điều chỉnh cân nặng, bệnh nhân nam có độ thanh thải của bevacizumab (+17%) cao hơn bệnh nhân nữ. Theo mô hình hai khoang, thời gian bán hủy thải trừ là 18 ngày với bệnh nhân nữ điển hình và 20 ngày với bệnh nhân nam điển hình.

Albumin thấp và gánh nặng khối u cao nhìn chung cho biết mức độ nặng của bệnh. Độ thanh thải của bevacizumab nhanh hơn xấp xỉ 30% trên bệnh nhân có nồng độ albumin trong huyết thanh thấp và nhanh hơn 7% trên bệnh nhân có gánh nặng khối u cao hơn so với những bệnh nhân điển hình có các giá trị albumin và gánh nặng khối u trung bình.

Dược động học ở quần thể đặc biệt

Dược động học theo quần thể đã được phân tích ở người lớn và trẻ em để đánh giá tác dụng của đặc điểm nhân khẩu. Kết quả ở người lớn không cho thấy sự khác biệt đáng kể về dược động học của bevacizumab trong mối quan hệ với tuổi.

Suy thận

Không có thử nghiệm nào được tiến hành để nghiên cứu dược động học của bevacizumab trên bệnh nhân suy thận vì thận không phải là cơ quan chính chuyển hóa hoặc thải trừ bevacizumab.

Suy gan

Không có thử nghiệm nào được tiến hành để nghiên cứu dược động học của bevacizumab trên bệnh nhân suy gan vì gan không phải là cơ quan chính chuyển hóa hoặc thải trừ bevacizumab.

Quần thể nhi khoa

Dược động học của bevacizumab được đánh giá ở 152 trẻ, thanh thiếu niên và thanh niên trưởng thành (7 tháng đến 21 tuổi, từ 5,9 đến 125 kg) trong 4 nghiên cứu lâm sàng ở khoa nhi với mô hình dược động học dân số. Các kết quả dược động học cho thấy thanh thải và thể tích phân phối của bevacizumab có thể so sánh được giữa bệnh nhân nhi và người lớn khi tiêu chuẩn hóa theo trọng lượng cơ thể, với xu hướng phơi nhiễm thấp hơn khi trọng lượng cơ thể giảm. Tuổi không liên quan đến dược động học của bevacizumab khi cân nặng cơ thể được tính đến.

Dược động học của bevacizumab được đặc trưng bởi mô hình PK dân số ở trẻ em cho 70 bệnh nhân nhi khoa trong nghiên cứu BO20924 (1,4 đến 17,6 tuổi, 11,6 đến 77,5 kg) và 59 bệnh nhân trong nghiên cứu BO25041 (từ 1 đến 17 tuổi, 11,2 đến 82,3 kg). Trong nghiên cứu BO20924, tiếp xúc bevacizumab nói chung thấp hơn so với một bệnh nhân người lớn điển hình với cùng liều lượng. Trong nghiên cứu BO25041, tiếp xúc bevacizumab tương tự như so với người lớn điển hình ở cùng một liều. Trong cả hai nghiên cứu, tiếp xúc bevacizumab có xu hướng giảm khi trọng lượng cơ thể giảm.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu với thời gian tối đa 26 tuần trên khỉ cynomolgus, loạn sản đầu xương đã được quan sát thấy trên các con non với sụn đầu xương mở, ở các nồng độ bevacizumab trung bình trong huyết thanh dưới nồng độ điều trị trung bình trong huyết thanh người dự kiến. Ở thỏ, bevacizumab đã cho thấy tác dụng ức chế quá trình liền vết thương ở các mức liều dưới liều dự kiến trên lâm sàng. Tác động trên quá trình liền vết thương đã cho thấy có thể đảo ngược hoàn toàn.

Các nghiên cứu đánh giá khả năng gây đột biến và sinh ung thư của bevacizumab chưa được thực hiện.

Không tiến hành nghiên cứu cụ thể trên động vật để đánh giá tác động trên khả năng sinh sản. Tuy nhiên, tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản của con cái có thể được dự kiến theo các nghiên cứu độc tính

liều lặp lại trên động vật đã cho thấy tác dụng ức chế trên quá trình chín của nang trứng và giảm/mất hoàng thể và liên quan đến giảm trọng lượng của buồng trứng và tử cung cũng như số chu kì kinh nguyệt.

Bevacizumab đã cho thấy độc tính với phôi và sinh quái thai khi dùng cho thỏ. Các tác động đã quan sát thấy bao gồm giảm trọng lượng con mẹ và thai, tăng số lần tái hấp thu của thai và tăng tỉ lệ dị dạng cụ thể trên hệ xương của thai và toàn bộ. Các kết quả điều trị bất lợi trên thai đã được quan sát thấy ở tất cả các liều đã được thử nghiệm, trong đó liều thấp nhất dẫn đến nồng độ trung bình trong huyết thanh lớn hơn khoảng 3 lần ở người nhận 5 mg/kg mỗi 2 tuần. Thông tin về dị dạng thai đã được quan sát thấy trong bối cảnh sau khi lưu hành sản phẩm được cung cấp trong mục 4.6 và 4.8.

6. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC HỌC

6.1 Danh sách tá dược

Trehalose dihydrate
Sodium phosphate
Polysorbate 20
Nước pha tiêm

6.2 Tương kỵ

Không được trộn dược phẩm này với các dược phẩm khác trừ những loại đã đề cập ở mục 6.6.

Mô tả sơ lược quá trình phân rã của bevacizumab phụ thuộc nồng độ đã được quan sát thấy khi pha loãng bằng dung dịch glucose (5%).

6.3 Hạn dùng

Lo thuốc chưa mở

3 năm.

Thuốc đã pha

Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý khi được sử dụng đã được chứng minh trong 48 giờ ở 2°C đến 30°C trong dung dịch để tiêm natri chlorua 9 mg/mL (0,9%). Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm cần được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay lập tức, thời gian và điều kiện bảo quản khi sử dụng do người sử dụng chịu trách nhiệm và thường không quá 24 giờ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C, trừ khi việc pha loãng đã được thực hiện trong điều kiện vô trùng có kiểm soát và đã được phê chuẩn.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.
Tránh ánh sáng. Không lắc hoặc để đông lạnh.
Với các điều kiện bảo quản sau khi pha loãng dược phẩm, xem mục 6.3.

Tiêu chuẩn chất lượng: tiêu chuẩn cơ sở.

6.5 Quy cách đóng gói

Dung dịch 4 mL trong một lọ (thủy tinh loại I) có nắp đậy (cao su butyl) chứa 100 mg bevacizumab.
Dung dịch 16 mL trong một lọ (thủy tinh loại I) có nắp đậy (cao su butyl) chứa 400 mg bevacizumab.

Đóng gói: Hộp 1 lọ.

6.6 Thận trọng đặc biệt trong hủy bỏ và thao tác khác

Chuyên gia chăm sóc sức khỏe cần chuẩn bị MVASI bằng cách sử dụng kỹ thuật vô trùng để đảm bảo việc vô trùng dung dịch đã chuẩn bị.

Số lượng bevacizumab cần thiết sẽ được rút ra và pha loãng thành thể tích sử dụng theo quy định với dung dịch tiêm natri clorua 9 mg/mL (0,9%). Nồng độ dung dịch bevacizumab cuối cùng cần được giữ trong phạm vi từ 1,4 mg/mL đến 16,5 mg/mL. Trong phần lớn các thời điểm, lượng MVASI cần thiết có thể được pha loãng bằng dung dịch natri clorua 0,9% để tiêm với tổng thể tích là 100 mL.

Dược phẩm dùng đường tiêm cần được kiểm tra trực quan để xem có chất dạng hạt và đổi màu không trước khi dùng.

Không quan sát thấy có bất tương hợp giữa MVASI và túi polyvinylchloride hoặc polyolefin hoặc bộ dây truyền dịch.

MVASI chỉ dùng một lần, vì sản phẩm không có chất bảo quản. Bất cứ dược phẩm nào không sử dụng hoặc nguyên liệu không dùng nữa phải được bỏ đi theo các yêu cầu của địa phương.

7. CÔNG TY NẴM GIỮ GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Sản xuất bởi:

Patheon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Mỹ

Đóng gói và xuất xưởng bởi:

Amgen Manufacturing Ltd
State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777, Mỹ

8. NGÀY XEM XÉT LẠI VĂN BẢN

DD MMM YYYY

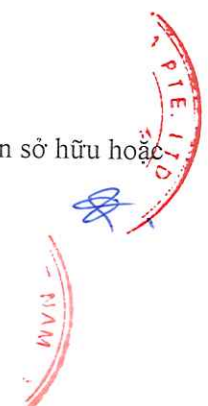
Phiên bản số: VNMVAPI01

AMGEN®

MVASI™ là một thương hiệu do Amgen Inc., các công ty con hoặc chi nhánh của Amgen sở hữu hoặc cấp phép.



TL. CỤC TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh



BSLA

051 PLI
1011 QP-QLD

NN-30625



**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 09 / 03 / 2021

MCK01653


Số lô SX/LOT
NSX/ MFG
HD/ EXP



AMGEN

100 mg/4 ml

Rx - Thuốc kê đơn



100 mg/4 ml (25 mg/ml)
Dùng để truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng
Dung dịch đậm đặc pha truyền
Bảo quản lạnh ở 2°C - 8°C. Tránh ánh sáng. Không lắc hoặc để đông lạnh.

Dung dịch vô trùng - Không chất bảo quản
Tiêu chuẩn: TCOS
Loại bỏ phần thuốc không sử dụng
Hộp 1 lọ đơn liều

AMGEN

100 mg/4 ml



100 mg/4 ml

AMGEN

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các dấu hiệu lưu ý: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng. **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.** "Mvasi" là sinh phẩm tương tự với sinh phẩm tham chiếu "Avasin" Jun[®].

For indications, route of administration, contraindications and other information, please refer to the package insert. **Read the instructions carefully before use.** "Mvasi" is a biologic similar to the reference biologic "Avasin" Jun[®].

AMGEN

100 mg/4 ml

Manufactured by/ SX tại:
Patrieon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway,
Greenville, NC 27834, United States (NY)

Packaged and released by/
Đồng gói và xuất xứ ở:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, Puerto Rico 00777,
United States (NY)

Imported by/ DNKK:
SDK : XXXXXXXX

MVASI[™] is a trademark owned or licensed by Amgen Inc., its subsidiaries, or affiliates.

FP0 1
Regional Barcode
w/ Human Readable

AMGEN

100 mg/4 ml



100 mg/4 ml (25 mg/ml)
For intravenous infusion After Dilution
Concentrate for solution for infusion
Store refrigerated at 2°C to 8°C.
Protect from light. Do not Freeze or Shake.

Sterile Solution - No Preservative
Single dose vial
Discard unused portion
Contains 1 single dose vial
Specification: In-house

Rx - Prescription Drug

Barcode: MCK01653

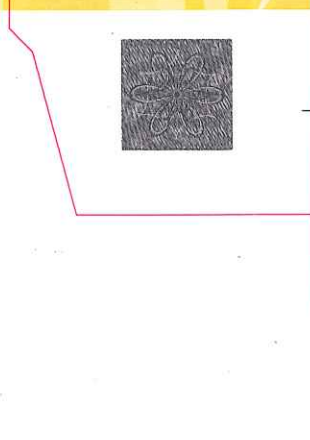
AMGEN

100 mg/4 ml



100 mg/4 ml

Each vial contains 100 mg bevacizumab.
Keep out of the reach of children.
Mỗi lọ chứa 100 mg bevacizumab.
Đề xa tầm tay trẻ em.



100 mg/4 ml
(25 mg/ml)

MVASITM
(bevacizumab)

For Intravenous
Infusion After
Dilution

100 mg/4 ml (25 mg/ml)
Concentrate for solution for infusion
Store refrigerated at 2°C to 8°C. Protect from light.
Do not freeze or shake.

AMGEN[®]

Amgen Manufacturing Limited, United States

M C K O 1 6 5 1

LOT
EXP

For visual representation Only

100 mg/4 ml
(25 mg/ml)

MVASITM
(bevacizumab)

For Intravenous
Infusion After
Dilution

100 mg/4 ml (25 mg/ml)
Concentrate for solution for infusion
Store refrigerated at 2°C to 8°C. Protect from light.
Do not freeze or shake.

AMGEN[®]

Amgen Manufacturing Limited, United States

M C K O 1 6 5 1

LOT
EXP



X.H.C
CỤC
AN L
SQC
TẾ