



IMPRINT AREA
Reads This Way
NO COPY
NO VARNISH
NO INK

LOT: [S6] [6] SXTEP [HD] [MFG] [NSX]:

(25 mg/mL)

100 mg/4 mL

Injection, solution

Zirabev™
Bevacizumab

Rx Thuốc kê đơn

Zirabev™
Becavazumab

Dung dịch tiêm truyền

100 mg/4 mL

(25 mg/mL)

Tiêm truyền tĩnh mạch

SĐK: XXXX

Tiêu chuẩn: TCCS

Hộp 1 lọ x 4 mL



Each 4 mL vial contains 100 mg of bevacizumab
Indications, administration, contra-indications &
other information: please refer to the package insert
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY
BEFORE USE
Store at 2-8°C in the original carton to protect from
light. Do not freeze.
Manufactured by:
Pharmacia and Upjohn Company LLC
7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

Rx Prescription only

Zirabev™
Becavazumab

Injection, solution

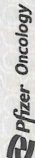
100 mg/4 mL

(25 mg/mL)

For intravenous use

Specification: In-house

Box of 1 vial x 4 mL



Zirabev™
Becavazumab

Injection, solution

100 mg/4 mL

(25 mg/mL)



Pfizer KALAMAZOO		Perigord	Date: 05 Jul 2024	Time: 17:15	Print Colors	Non-Print Colors
Component Code	KZ0S24085	Version/Proof	01	Project Number	Back	Before
Component Type	FOLDING CARTON	Site/GMO	KALAMAZOO	PAR Number		
Market	VIETNAM	Layout	DWG-50109788-000-01	PAR-2024-1004815		
Size				GS		
Description	Zirabev IV 100mg			J. Wood		
				SKU/FERT		
				F000063130		
				Additional Info/Comments		
				N/A		



Store at 2-8°C in the original carton
to protect from light. Do not freeze.
Manufactured by:
Pfizer Inc.
7000 Portage Road, Kalamazoo,
MI 49001, USA

Rx Prescription only
Zirabey™
Bevacizumab
Injection, solution

100 mg/4 mL

(25 mg/mL)

For intravenous use
Box of 1 vial x 4 mL

KZ0S24084

LOT/EXP/MFG:

IMPRINT AREA

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/mL/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)
 LPD date: 22 Jul 2024
 Country: Vietnam
 Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023



Rx

ZIRABEV™

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Tiêm truyền tĩnh mạch (tttm).

1 TÊN THUỐC

ZIRABEV

2 THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Bevacizumab là một chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu. Bevacizumab là một kháng thể IgG1 đơn dòng nhân tính hóa tái tổ hợp có chứa các vùng khuôn ở người và vùng xác định tính bổ sung ở chuột. Bevacizumab có trọng lượng phân tử xấp xỉ 149 kDa. Bevacizumab được sản xuất trong một hệ thống biểu hiện tế bào động vật có vú (Buồng trứng chuột hamster Trung Quốc).

ZIRABEV có chứa bevacizumab ở nồng độ 25 mg/mL trong lọ đơn liều 100 mg/4 mL hoặc 400 mg/16 mL.

Thành phần tá dược

Edetate disodium dihydrate, polysorbate 80, acid succinic, sucrose, nước pha tiêm, sodium hydroxide (điều chỉnh pH).

3 DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm truyền.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

ZIRABEV (bevacizumab) là dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản, trong suốt đến hơi đục, không màu đến nâu nhạt trong lọ đơn liều để dùng đường tĩnh mạch.

4 CHỈ ĐỊNH

4.1 Ung thư đại trực tràng di căn

ZIRABEV, kết hợp với hóa trị có chứa fluorouracil dùng đường tĩnh mạch, được chỉ định để điều trị bước một hoặc bước hai cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn (metastatic colorectal cancer - mCRC).

ZIRABEV, kết hợp với hóa trị có chứa fluoropyrimidine-irinotecan hoặc fluoropyrimidine-oxaliplatin, được chỉ định để điều trị bước hai cho bệnh nhân mCRC đã có bệnh tiến triển với phác đồ bước một có bevacizumab.

Các giới hạn sử dụng: ZIRABEV không được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho bệnh ung thư đại tràng [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.2)].

4.2 Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ, không tế bào vảy

ZIRABEV, kết hợp với carboplatin và paclitaxel, được chỉ định để điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC) không tế bào vảy không thể phẫu thuật được, tại chỗ tiến xa, tái phát hoặc di căn.

4.3 U nguyên bào thần kinh đệm tái phát

ZIRABEV được chỉ định để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm (glioblastoma - GBM) tái phát ở người lớn.

4.4 Ung thư biểu mô tế bào thận di căn

ZIRABEV, kết hợp với interferon alfa, được chỉ định để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận di căn (metastatic renal cell carcinoma - mRCC).

4.5 Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

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

4.6 Ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát

ZIRABEV, kết hợp với carboplatin và paclitaxel, sau đó duy trì với ZIRABEV đơn trị, được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu.

ZIRABEV, kết hợp với paclitaxel, doxorubicin liposome PEG hóa (pegylated liposomal doxorubicin), hoặc topotecan, được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum, đã nhận không quá 2 phác đồ hóa trị trước đó.

ZIRABEV, kết hợp với carboplatin và paclitaxel, hoặc với carboplatin và gemcitabine, sau đó duy trì với ZIRABEV đơn trị, được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum.

5 LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

5.1 Thông tin quan trọng về cách dùng

Tạm dừng thuốc trong ít nhất 28 ngày trước phẫu thuật theo chương trình. Không dùng ZIRABEV sau phẫu thuật lớn ít nhất 28 ngày và cho đến khi vết thương đủ lành.

5.2 Ung thư đại trực tràng di căn

Liều khuyến cáo khi dùng ZIRABEV kết hợp với hóa trị có chứa fluorouracil dùng đường tĩnh mạch là:

- 5 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần kết hợp với tiêm bolus IFL.
- 10 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần kết hợp với FOLFOX4.
- 5 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần hoặc 7,5 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần kết hợp với hóa trị có chứa fluoropyrimidine-irinotecan hoặc

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

fluoropyrimidine-oxaliplatin ở bệnh nhân đã có bệnh tiến triển với phác đồ bước một có chứa bevacizumab.

5.3 Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ, không tế bào vảy

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần kết hợp với carboplatin và paclitaxel.

5.4 U nguyên bào thần kinh đệm tái phát

Liều khuyến cáo là 10 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần.

5.5 Ung thư biểu mô tế bào thận di căn

Liều khuyến cáo là 10 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần kết hợp với interferon alfa.

5.6 Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần kết hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc kết hợp với paclitaxel và topotecan.

5.7 Ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát

Bệnh giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần kết hợp với carboplatin và paclitaxel trong tối đa 6 chu kỳ, sau đó duy trì với ZIRABEV 15 mg/kg đơn trị 3 tuần một lần trong tổng cộng tối đa 22 chu kỳ hoặc cho đến khi tiến triển bệnh, tùy vào sự kiện nào xảy ra sớm hơn.

Bệnh tái phát

Kháng platinum

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Liều khuyến cáo là 10 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 2 tuần một lần kết hợp với paclitaxel, doxorubicin liposome PEG hóa, hoặc topotecan (mỗi tuần).

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần kết hợp với topotecan (3 tuần một lần).

Nhạy với platinum

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần, kết hợp với carboplatin và paclitaxel trong 6 đến 8 chu kỳ, sau đó duy trì với ZIRABEV 15 mg/kg đơn trị 3 tuần một lần cho đến khi tiến triển bệnh.

Liều khuyến cáo là 15 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần, kết hợp với carboplatin và gemcitabine trong 6 đến 10 chu kỳ, sau đó duy trì với ZIRABEV 15 mg/kg đơn trị 3 tuần một lần cho đến khi tiến triển bệnh.

5.8 Thay đổi liều dùng do các tác dụng không mong muốn

Bảng 1 mô tả các thay đổi liều dùng do các tác dụng không mong muốn cụ thể. Không khuyến cáo giảm liều cho ZIRABEV.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Bảng 1: Thay đổi liều dùng do các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ nặng	Thay đổi liều dùng
Thủng và rò đường tiêu hóa [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.1)].	- Thủng đường tiêu hóa, bất kỳ độ nào - Rò thực quản-khí quản, bất kỳ độ nào - Rò, Độ 4 - Hình thành lỗ rò liên quan đến bất kỳ cơ quan nội tạng nào	Ngưng dùng ZIRABEV
Biến chứng trong quá trình lành vết thương [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.2)].	Bất kỳ	Tạm dừng ZIRABEV cho đến khi đủ lành vết thương. Tính an toàn của việc cho dùng lại các sản phẩm chứa bevacizumab sau khi hết các biến chứng trong quá trình lành vết thương chưa được thiết lập.
	Viêm cân mạc hoại tử	Ngưng dùng ZIRABEV
Xuất huyết [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.3)].	Độ 3 hoặc 4	Ngưng dùng ZIRABEV
	Tiền sử gần đây bị ho ra máu từ 1/2 thìa cà phê (2,5 mL) trở lên	Tạm dừng ZIRABEV
Các biến cố thuyên tắc huyết khối [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.4, 7.5)].	Thuyên tắc huyết khối động mạch, nặng	Ngưng dùng ZIRABEV
	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, Độ 4	Ngưng dùng ZIRABEV
Tăng huyết áp [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.6)].	- Cơn tăng huyết áp - Bệnh não do tăng huyết áp	Ngưng dùng ZIRABEV
	Tăng huyết áp, nặng	Tạm dừng ZIRABEV nếu không kiểm soát được bằng xử trí y khoa; dùng lại khi kiểm soát được
Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có thể hồi phục	Bất kỳ	Ngưng dùng ZIRABEV

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn	Độ nặng	Thay đổi liều dùng
(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.7)].		
Tổn thương thận và protein niệu [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.8)].	- Hội chứng thận hư - Protein niệu lớn hơn hoặc bằng 2 gram/24 giờ không có hội chứng thận hư	Ngưng dùng ZIRABEV Tạm dừng ZIRABEV cho đến khi protein niệu còn nhỏ hơn 2 gram/24 giờ
Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.9)].	Nặng	Ngưng dùng ZIRABEV
	Có ý nghĩa lâm sàng	Tạm dừng truyền; tiếp tục lại ở tốc độ truyền giảm xuống sau khi hết triệu chứng
	Nhẹ, không có ý nghĩa lâm sàng	Giảm tốc độ truyền
Suy tim sung huyết [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.12)].	Bất kỳ	Ngưng dùng ZIRABEV

5.9 Chuẩn bị và cách dùng

Chuẩn bị

- Sử dụng kỹ thuật vô trùng thích hợp.
- Sử dụng kim tiêm và xi-lanh vô trùng để pha ZIRABEV.
- Dùng mắt thường kiểm tra lọ thuốc xem có tiểu phân lạ và đổi màu hay không trước khi chuẩn bị để dùng thuốc. Bỏ lọ thuốc nếu dung dịch bị đục, đổi màu hoặc có chứa tiểu phân lạ.
- Rút lượng ZIRABEV cần thiết và pha loãng trong tổng thể tích 100 mL Dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, USP. KHÔNG DÙNG CÙNG HOẶC TRỘN VỚI DUNG DỊCH DEXTROSE.
- Bỏ hết phần thuốc không sử dụng còn lại trong lọ vì sản phẩm này không chứa chất bảo quản.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

- Chưa quan sát thấy tương kỵ giữa ZIRABEV và túi bằng polyvinylchloride hoặc polyolefin.

Cách dùng

- Dùng bằng cách truyền tĩnh mạch.
- Lần truyền đầu tiên: Truyền trong 90 phút.
- Các lần truyền tiếp theo: Tiến hành lần truyền thứ hai trong 60 phút nếu lần truyền đầu tiên được dung nạp. Tiến hành tất cả các lần truyền tiếp theo trong 30 phút nếu lần truyền thứ hai trong 60 phút được dung nạp.

6 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có.

7 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

7.1 Thủng và rò đường tiêu hóa

Tình trạng thủng đường tiêu hóa nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân được hóa trị. Tỷ lệ mắc mới dao động từ 0,3% đến 3% trong các nghiên cứu lâm sàng, với tỷ lệ mắc mới cao nhất ở bệnh nhân có tiền sử chiếu xạ vùng chậu. Tình trạng thủng có thể là biến chứng của áp-xe trong ổ bụng, hình thành lỗ rò và sự cần thiết phải mở hậu môn nhân tạo. Phần lớn các trường hợp thủng xảy ra trong vòng 50 ngày sau khi dùng liều đầu tiên [xem Tác dụng không mong muốn (11.1)].

Tình trạng rò nghiêm trọng (bao gồm các vị trí thực quản-khi quản, phế quản-màng phổi, mật, âm đạo, thận và bàng quang) xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân được hóa trị. Tỷ lệ mắc mới dao động từ < 1% đến 1,8% trong các nghiên cứu lâm sàng, với tỷ lệ mắc mới cao nhất ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung. Phần lớn các lỗ rò xảy ra trong vòng 6 tháng sau khi dùng liều đầu tiên. Các bệnh nhân có lỗ rò đường tiêu hóa-âm đạo cũng có thể bị tắc nghẽn ruột và cần can thiệp bằng phẫu thuật, cũng như mở hậu môn nhân tạo.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tránh dùng ZIRABEV ở bệnh nhân ung thư buồng trứng có bằng chứng tổn thương trực tràng sigma khi khám vùng chậu hoặc tổn thương ruột trên hình chụp CT hoặc các triệu chứng lâm sàng của tắc ruột. Ngưng dùng thuốc nếu bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa, rò thực quản-khí quản hoặc bất kỳ lỗ rò Độ 4 nào. Ngưng dùng nếu bệnh nhân bị hình thành lỗ rò liên quan đến bất kỳ cơ quan nội tạng nào.

7.2 Các biến chứng trong quá trình phẫu thuật và lành vết thương

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, trong đó không dùng bevacizumab trong vòng 28 ngày sau các phẫu thuật lớn, tỷ lệ mắc mới các biến chứng trong quá trình lành vết thương, bao gồm các biến chứng nghiêm trọng và gây tử vong là 15% ở bệnh nhân mCRC đã trải qua phẫu thuật trong khi dùng bevacizumab và 4% ở bệnh nhân không dùng bevacizumab. Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân GBM tái hồi hoặc tái phát, tỷ lệ xảy ra các biến cố trong quá trình lành vết thương là 5% ở bệnh nhân đã dùng bevacizumab và 0,7% ở bệnh nhân không dùng bevacizumab [xem Tác dụng không mong muốn (11.1)].

Ở bệnh nhân gặp phải biến chứng trong quá trình lành vết thương trong khi điều trị bằng ZIRABEV, tạm dừng ZIRABEV cho đến khi đủ lành vết thương. Tạm dừng thuốc trong ít nhất 28 ngày trước khi phẫu thuật theo chương trình. Không dùng thuốc trong ít nhất 28 ngày sau phẫu thuật lớn và cho đến khi đủ lành vết thương. Tính an toàn của việc cho dùng lại các sản phẩm chứa bevacizumab sau khi hết các biến chứng trong quá trình lành vết thương chưa được thiết lập [xem Liều dùng và cách dùng (5.7)].

Viêm cân mạc hoại tử bao gồm các trường hợp tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng bevacizumab thường xuyên thứ phát sau các biến chứng trong quá trình lành vết thương, thủng đường tiêu hóa hoặc hình thành lỗ rò. Ngưng dùng ZIRABEV ở bệnh nhân bị viêm cân mạc hoại tử.

7.3 Xuất huyết

Bevacizumab có thể gây ra hai kiểu xuất huyết khác nhau: xuất huyết nhẹ, thường gặp nhất là chảy máu cam Độ 1 và xuất huyết nghiêm trọng, ở một số trường hợp đã tử vong. Xuất huyết nặng hoặc gây tử vong, bao gồm ho ra máu, xuất huyết tiêu hóa, nôn ra máu, xuất huyết hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System - CNS), chảy máu cam và xuất

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

huyết âm đạo đã xảy ra thường xuyên hơn gấp 5 lần ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân hóa trị đơn thuần. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ mắc mới các biến cố xuất huyết Độ 3-5 dao động từ 0,4% đến 7% ở bệnh nhân dùng bevacizumab [xem Tác dụng không mong muốn (11.1)].

Xuất huyết phổi nghiêm trọng hoặc gây tử vong đã xảy ra ở 31% số bệnh nhân NSCLC tế bào vảy và 4% bệnh nhân NSCLC không tế bào vảy dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với không có bệnh nhân nào trong số những bệnh nhân hóa trị đơn thuần.

Không dùng ZIRABEV cho bệnh nhân có tiền sử gần đây bị ho ra máu từ 1/2 thìa cà phê máu đỏ trở lên. Ngưng dùng ở bệnh nhân bị xuất huyết Độ 3-4.

7.4 Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch (arterial thromboembolic event - ATE) nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong bao gồm nhồi máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, nhồi máu cơ tim và đau thắt ngực đã xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân được hóa trị. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ mắc mới ATE Độ 3-5 là 5% ở bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với $\leq 2\%$ ở bệnh nhân hóa trị đơn thuần; tỷ lệ mắc mới cao nhất xảy ra ở bệnh nhân GBM. Nguy cơ phát triển ATE tăng lên ở bệnh nhân có tiền sử thuyên tắc huyết khối động mạch, tiểu đường hoặc ≥ 65 tuổi [xem Đặc tính dược động học, Các nhóm đối tượng đặc biệt, Sử dụng ở người cao tuổi (14)].

Ngưng dùng ở bệnh nhân phát triển ATE nặng. Không rõ tính an toàn của việc cho dùng lại bevacizumab sau khi khỏi ATE.

7.5 Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Đã quan sát thấy tình trạng tăng nguy cơ xảy ra các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolic event - VTE) trong các nghiên cứu lâm sàng [xem Tác dụng không mong muốn (11.1)]. Trong Nghiên cứu GOG-0240, VTE Độ 3-4 đã xảy ra ở 11% số bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 5% số bệnh nhân hóa trị đơn

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

thuần. Trong nghiên cứu EORTC 26101, tỷ lệ mắc mới VTE Độ 3-4 là 5% ở bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 2% ở bệnh nhân hóa trị đơn thuần.

Ngưng dùng ZIRABEV ở các bệnh nhân bị VTE Độ 4, bao gồm thuyên tắc phổi.

7.6 Tăng huyết áp

Tình trạng tăng huyết áp nặng đã xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân hóa trị đơn thuần. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ mắc mới tăng huyết áp Độ 3-4 dao động từ 5% đến 18%.

Theo dõi huyết áp hai đến ba tuần một lần trong quá trình điều trị bằng ZIRABEV. Điều trị bằng liệu pháp chống tăng huyết áp thích hợp và theo dõi huyết áp thường xuyên. Tiếp tục theo dõi huyết áp một cách định kỳ ở bệnh nhân bị tăng huyết áp do ZIRABEV gây ra hoặc tăng huyết áp kịch phát sau khi ngưng dùng ZIRABEV. Tạm dừng ZIRABEV ở các bệnh nhân bị tăng huyết áp nặng không kiểm soát được bằng cách xử trí y khoa; dùng lại khi kiểm soát được bằng cách xử trí y khoa. Ngưng dùng ở bệnh nhân phát triển cơn tăng huyết áp hoặc bệnh não do tăng huyết áp.

7.7 Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục

Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục (PRES) đã được báo cáo ở < 0,5% số bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng. Sự khởi phát các triệu chứng xảy ra từ 16 giờ đến 1 năm sau liều đầu tiên. PRES là một loại rối loạn thần kinh có thể xuất hiện cùng với đau đầu, co giật, hôn mê, lẫn lộn, mù và các rối loạn thị giác và thần kinh khác. Tăng huyết áp nhẹ đến nặng có thể xảy ra. Cần chụp cộng hưởng từ để xác nhận chẩn đoán PRES.

Ngưng dùng ZIRABEV ở bệnh nhân bị PRES. Các triệu chứng thường hết hoặc cải thiện trong vòng vài ngày sau khi ngừng dùng bevacizumab, mặc dù một số bệnh nhân đã gặp phải di chứng thần kinh tiếp diễn. Không rõ tính an toàn của việc cho dùng lại bevacizumab ở bệnh nhân đã biểu hiện PRES.

7.8 Tổn thương thận và protein niệu

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tỷ lệ mắc mới và độ nặng của tình trạng protein niệu cao hơn ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với bệnh nhân được hóa trị. Độ 3 (được xác định là que thử nước tiểu cho kết quả 4+ hoặc > 3,5 gram protein/24 giờ) đến Độ 4 (được xác định là hội chứng thận hư) dao động từ 0,7% đến 7% trong các nghiên cứu lâm sàng.

Tỷ lệ mắc mới tổng thể của tình trạng protein niệu (tất cả các cấp độ) chỉ được đánh giá đầy đủ trong Nghiên cứu BO17705, trong đó tỷ lệ mắc mới là 20%. Thời gian trung vị khởi phát protein niệu là 5,6 tháng (15 ngày đến 37 tháng) sau khi bắt đầu dùng bevacizumab. Thời gian trung vị đến khi khởi là 6,1 tháng (CI 95%: 2,8; 11,3). Tình trạng protein niệu không khởi ở 40% số bệnh nhân sau thời gian theo dõi trung vị là 11,2 tháng và cần ngưng dùng bevacizumab ở 30% số bệnh nhân đã phát triển protein niệu [xem Tác dụng không mong muốn (11.1)].

Trong một phân tích cộng gộp mang tính thăm dò về các bệnh nhân từ bảy nghiên cứu lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, 5% số bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị đã bị protein niệu Độ 2-4 (được xác định là que thử nước tiểu cho kết quả 2+ hoặc > 1 gram protein/24 giờ hoặc hội chứng thận hư). Protein niệu Độ 2-4 đã khởi ở 74% số bệnh nhân. Bevacizumab đã được dùng lại ở 42% số bệnh nhân. Trong số 113 bệnh nhân dùng lại bevacizumab, 48% số bệnh nhân gặp phải đợt protein niệu Độ 2-4 thứ 2.

Hội chứng thận hư xảy ra ở < 1% số bệnh nhân dùng bevacizumab trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp bị tử vong. Trong một báo cáo loạt ca bệnh đã công bố, sinh thiết thận ở 6 bệnh nhân bị protein niệu cho thấy các kết quả phù hợp với bệnh vi mạch huyết khối. Kết quả của một phân tích hồi cứu về 5805 bệnh nhân đã dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị và 3713 bệnh nhân hóa trị đơn thuần đã cho thấy tỷ lệ bị tăng nồng độ creatinine huyết thanh (từ 1,5 đến 1,9 lần mức ban đầu) cao hơn ở các bệnh nhân đã dùng bevacizumab. Nồng độ creatinine huyết thanh không trở về mức ban đầu ở khoảng một phần ba số bệnh nhân đã dùng bevacizumab.

Cần theo dõi tình trạng protein niệu bằng phân tích que thử nước tiểu xem tình trạng protein niệu có phát triển hoặc trở nặng hay không bằng các phân tích nước tiểu định kỳ trong quá trình điều trị bằng ZIRABEV. Các bệnh nhân có kết quả đo của que thử nước tiểu từ 2+ trở lên cần được đánh giá thêm bằng cách lấy nước tiểu 24 giờ. Tạm dừng thuốc đối với mức protein niệu lớn hơn hoặc bằng 2 gram/24 giờ và dùng lại khi mức protein niệu thấp hơn 2 gram/24 giờ. Ngưng dùng ở bệnh nhân phát triển hội chứng thận hư.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Dữ liệu từ một nghiên cứu tính an toàn sau khi thuốc lưu hành cho thấy mối tương quan kém giữa UPCR (Tỷ lệ protein/creatinine trong nước tiểu) và protein trong nước tiểu 24 giờ [Hệ số tương quan Pearson là 0,39 (CI 95%: 0,17; 0,57)].

7.9 Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành bao gồm tăng huyết áp, cơn tăng huyết áp đi kèm với các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh, thở khó khê, giảm độ bão hòa oxy, quá mẫn Độ 3, phản vệ/phản ứng phản vệ, đau ngực, đau đầu, ớn lạnh và đổ mồ hôi. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng liên quan đến tiêm truyền với liều đầu tiên đã xảy ra ở < 3% số bệnh nhân và các phản ứng nặng đã xảy ra ở 0,4% số bệnh nhân.

Giảm tốc độ truyền cho các phản ứng liên quan đến tiêm truyền nhẹ, không có ý nghĩa lâm sàng. Ngừng truyền ở những bệnh nhân có các phản ứng liên quan đến tiêm truyền có ý nghĩa lâm sàng và cân nhắc truyền lại ở tốc độ chậm hơn sau khi hết phản ứng. Ngưng dùng ở bệnh nhân phát triển phản ứng liên quan đến tiêm truyền nặng và áp dụng liệu pháp y khoa thích hợp (ví dụ: epinephrine, corticosteroid, thuốc kháng histamine dùng đường tĩnh mạch, thuốc giãn phế quản và/hoặc oxy).

7.10 Độc tính trên phôi-bào thai

Dựa theo cơ chế tác dụng và phát hiện từ các nghiên cứu trên động vật, bevacizumab có thể gây hại cho bào thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Đã quan sát thấy dị tật bẩm sinh khi dùng bevacizumab cho thỏ mang thai trong quá trình hình thành cơ quan 3 ngày một lần ở liều thấp bằng liều lâm sàng là 10 mg/kg.

Hơn nữa, các mô hình động vật cho thấy liên kết giữa sự hình thành mạch và VEGF và VEGFR2 với các khía cạnh quan trọng về khả năng sinh sản của con cái, sự phát triển của phôi-bào thai và sự phát triển sau khi sinh. Cần tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn với thai nhi. Cần tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng ZIRABEV và trong 6 tháng sau liều cuối cùng [xem Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú (8.1, 8.3)].

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

7.11 Suy buồng trứng

Tỷ lệ mắc mới suy buồng trứng là 34% so với 2% ở phụ nữ tiền mãn kinh dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị khi so sánh với những người hóa trị đơn thuần làm phương pháp điều trị hỗ trợ cho khối u rắn. Sau khi ngưng dùng bevacizumab, đã có bằng chứng hồi phục chức năng buồng trứng ở mọi thời điểm trong thời kỳ sau điều trị ở 22% số phụ nữ dùng bevacizumab. Sự hồi phục chức năng buồng trứng được xác định là có lại kinh nguyệt, xét nghiệm mang thai bằng β -HCG trong huyết thanh cho kết quả dương tính hoặc mức FSH < 30 mIU/mL trong thời kỳ sau điều trị. Chưa rõ các ảnh hưởng dài hạn của bevacizumab lên khả năng sinh sản. Cần thông báo cho phụ nữ có khả năng sinh sản về nguy cơ suy buồng trứng trước khi tiến hành dùng ZIRABEV [xem Tác dụng không mong muốn (11.1), Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú (8.3)].

7.12 Suy tim sung huyết (CHF)

ZIRABEV không được chỉ định để sử dụng với hóa trị có chứa anthracycline. Tỷ lệ mắc mới rối loạn chức năng tâm thất trái ≥ 3 là 1% ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với 0,6% ở bệnh nhân hóa trị đơn thuần. Trong số các bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng anthracycline, tỷ lệ mắc mới CHF là 4% đối với các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 0,6% đối với các bệnh nhân hóa trị đơn thuần.

Ở các bệnh nhân có u ác tính huyết học chưa được điều trị trước đó, tỷ lệ mắc mới CHF và suy giảm phân suất tống máu thất trái (left ventricular ejection fraction - LVEF) đã giảm ở bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị có chứa anthracycline so với các bệnh nhân dùng giả dược kết hợp với cùng phác đồ hóa trị. Tỷ lệ bệnh nhân bị suy giảm LVEF từ mức cơ bản $\geq 20\%$ hoặc suy giảm từ mức cơ bản từ 10% đến $< 50\%$ là 10% ở bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 5% ở bệnh nhân hóa trị đơn thuần. Thời gian đến khi khởi phát rối loạn chức năng thất trái hoặc CHF là 1 đến 6 tháng sau liều đầu tiên ở ít nhất 85% số bệnh nhân và đã khởi ở 62% số bệnh nhân phát triển CHF trong nhánh dùng bevacizumab so với 82% trong nhánh dùng giả dược. Ngưng dùng ZIRABEV ở bệnh nhân bị CHF.

8 SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

8.1 Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tóm tắt nguy cơ

Dựa theo phát hiện từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế tác dụng của thuốc [xem *Đặc tính dược lực học (13.1)*], bevacizumab có thể gây hại cho bào thai ở phụ nữ mang thai. Các báo cáo có giới hạn sau khi thuốc lưu hành mô tả các trường hợp dị tật bào thai khi sử dụng bevacizumab trong thời kỳ mang thai; tuy nhiên, những báo cáo này không đủ để xác định nguy cơ liên quan đến thuốc. Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật, cho thỏ mang thai dùng bevacizumab qua tĩnh mạch 3 ngày một lần trong thời kỳ hình thành cơ quan ở liều gấp khoảng 1 đến 10 lần liều lâm sàng là 10 mg/kg đã gây tự tiêu bào thai, giảm mức tăng cân của con mẹ và bào thai và nhiều dị tật bẩm sinh bao gồm mờ giác mạc và tạo cốt bất thường ở sọ và bộ xương bao gồm các khiếm khuyết chi và đốt ngón (xem *Dữ liệu*). Hơn nữa, các mô hình động vật cho thấy liên kết giữa sự hình thành mạch và VEGF và VEGFR2 với các khía cạnh quan trọng về khả năng sinh sản của con cái, sự phát triển của phôi-bào thai và sự phát triển sau khi sinh. Cần tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn với thai nhi.

Trong dân số chung của Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính bị dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trong các trường hợp mang thai được xác nhận về mặt lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Thỏ mang thai được cho dùng 10 mg/kg đến 100 mg/kg bevacizumab (khoảng gấp 1 đến 10 lần liều lâm sàng là 10 mg/kg) ba ngày một lần trong thời kỳ hình thành cơ quan (ngày mang thai 6-18) đã có biểu hiện giảm cân nặng con mẹ và bào thai và tăng số trường hợp tự tiêu bào thai. Đã có các trường hợp tăng liên quan đến liều về số lứa có bào thai với bất kỳ loại dị tật nào (42% đối với liều 0 mg/kg, 76% đối với liều 30 mg/kg và 95% đối với liều 100 mg/kg) hoặc các thay đổi ở bào thai (9% đối với liều 0 mg/kg, 15% đối với liều 30 mg/kg và 61% đối với liều 100 mg/kg). Đã quan sát các trường hợp biến dạng xương ở tất cả các mức liều, với một số bất thường bao gồm thoát vị màng não chỉ quan sát thấy ở mức liều 100 mg/kg. Những tác dụng gây quái thai bao gồm: giảm hoặc tạo xương không

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

đều trong sọ, hàm, cột sống, xương sườn, xương chày và các xương ở chân; biến dạng xương sườn và chân sau; mờ giác mạc; và không có đốt ngón chân sau.

8.2 Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Không có dữ liệu về sự xuất hiện của bevacizumab trong sữa mẹ ở người, các tác dụng trên trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng lên sự sản sinh sữa. IgG ở người xuất hiện trong sữa mẹ ở người, nhưng dữ liệu đã công bố cho thấy rằng các kháng thể trong sữa mẹ không đi vào vòng tuần hoàn của trẻ sơ sinh và trẻ nhũ nhi ở lượng đáng kể. Do khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ nhũ nhi bú sữa mẹ, cần tư vấn các bà mẹ không cho con bú trong khi điều trị bằng ZIRABEV và trong 6 tháng sau liều cuối cùng.

8.3 Nữ giới và nam giới có khả năng sinh sản

Ngừa thai

Nữ giới

Bevacizumab có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai [xem *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú (8.1)*]. Cần tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng ZIRABEV và trong 6 tháng sau liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Nữ giới

Bevacizumab làm tăng nguy cơ suy buồng trứng và có thể làm suy giảm khả năng sinh sản. Cần thông báo cho phụ nữ có khả năng sinh sản về nguy cơ suy buồng trứng trước liều ZIRABEV đầu tiên. Chưa rõ các ảnh hưởng dài hạn của bevacizumab lên khả năng sinh sản.

Trong một nghiên cứu lâm sàng gồm 179 phụ nữ tiền mãn kinh được phân nhóm ngẫu nhiên để nhận hóa trị có hoặc không kết hợp với bevacizumab, tỷ lệ mắc mới suy buồng trứng cao hơn ở các bệnh nhân đã dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị (34%) so với các

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

bệnh nhân hóa trị đơn thuần (2%). Sau khi ngưng dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị, 22% số bệnh nhân đã hồi phục chức năng buồng trứng [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.11), Tác dụng không mong muốn (11.1)].

9 ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bevacizumab không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tình trạng buồn ngủ và ngất đã được báo cáo khi sử dụng bevacizumab (xem bảng 2, mục 11). Nếu bệnh nhân gặp phải các triệu chứng gây ảnh hưởng đến thị lực hoặc khả năng tập trung, hoặc khả năng phản ứng, nên khuyên bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc cho đến khi các triệu chứng giảm bớt.

10 TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

10.1 Ảnh hưởng của ZIRABEV lên các thuốc khác

Không quan sát thấy ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của irinotecan hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính của nó là SN38, interferon alfa, carboplatin hoặc paclitaxel khi dùng bevacizumab kết hợp với những thuốc này; tuy nhiên, 3 trong số 8 bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với paclitaxel và carboplatin đã có mức độ phơi nhiễm paclitaxel thấp hơn sau bốn chu kỳ điều trị (ở Ngày 63) so với ở Ngày 0, trong khi những bệnh nhân dùng paclitaxel và carboplatin đơn thuần có mức độ phơi nhiễm paclitaxel cao hơn ở Ngày 63 so với ở Ngày 0.

10.2 Tương kỵ

Xem Chuẩn bị và Cách dùng (5.9).

11 TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng sau đây đã được mô tả trong những mục khác của tờ hướng dẫn sử dụng:

- Thủng và rò đường tiêu hóa [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.1)].

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

- Các biến chứng trong quá trình phẫu thuật và lành vết thương [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.2)].
- Xuất huyết [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.3)].
- Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.4)].
- Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.5)].
- Tăng huyết áp [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.6)].
- Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có thể hồi phục [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.7)].
- Tổn thương thận và protein niệu [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.8)].
- Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.9)].
- Suy buồng trứng [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.11)].
- Suy tim sung huyết [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.12)].

11.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Vì các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất đa dạng, tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Dữ liệu về tính an toàn trong mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng và được mô tả dưới đây phản ánh mức độ phơi nhiễm với bevacizumab ở 4463 bệnh nhân bao gồm những người bị mCRC (AVF2107g, E3200), NSCLC không tế bào vảy (E4599), GBM (EORTC 26101), mRCC (BO17705) và ung thư cổ tử cung (GOG-0240), ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát (MO22224, AVF4095, GOG-0213 và GOG-0218) hoặc một bệnh ung thư khác ở liều và lịch trình khuyến cáo cho trung vị là 6 đến 23 liều. Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng bevacizumab đơn trị hoặc kết hợp với các liệu pháp chống ung thư khác với tỷ lệ > 10% là chảy máu cam, đau đầu, tăng huyết áp, viêm mũi, protein niệu, thay đổi vị giác, da khô, xuất huyết, rối loạn tiết nước mắt, đau lưng và viêm da tróc vảy.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 8% đến 22% số bệnh nhân đã ngưng dùng bevacizumab do tác dụng không mong muốn [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2)].

Ung thư đại trực tràng di căn

Kết hợp với tiêm bolus IFL

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 392 bệnh nhân dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với thuốc thật (AVF2107g), nghiên cứu này so sánh bevacizumab (5 mg/kg dùng 2 tuần một lần) kết hợp với tiêm bolus IFL so với giả dược kết hợp với tiêm bolus IFL ở bệnh nhân mCRC [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.1)]. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1) để dùng giả dược kết hợp với tiêm bolus IFL, bevacizumab kết hợp với tiêm bolus IFL, hoặc bevacizumab kết hợp với fluorouracil và leucovorin. Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả. Tất cả các tác dụng không mong muốn Độ 3-4 và các tác dụng không mong muốn Độ 1-2 chọn lọc (tức là, tăng huyết áp, protein niệu, các biến cố thuyên tắc huyết khối) được thu thập trong toàn bộ quần thể nghiên cứu. Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn Độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn (≥ 2%) ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với giả dược trong Nghiên cứu AVF2107g

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với IFL (N=392)	Giả dược kết hợp với IFL (N=396)
Huyết học		
Giảm bạch cầu	37%	31%
Giảm bạch cầu trung tính	21%	14%
Tiêu hóa		
Tiêu chảy	34%	25%
Đau bụng	8%	5%
Táo bón	4%	2%
Mạch		
Tăng huyết áp	12%	2%
Huyết khối tĩnh mạch sâu	9%	5%
Huyết khối trong ổ bụng	3%	1%

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với IFL (N=392)	Già được kết hợp với IFL (N=396)
Ngất	3%	1%
Tổng quát		
Suy nhược	10%	7%
Đau	8%	5%

^a NCI-CTC phiên bản 3

Kết hợp với FOLFOX4

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 521 bệnh nhân trong một nghiên cứu nhãn mở, có đối chứng với thuốc thật (E3200) ở các bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng irinotecan và fluorouracil để điều trị ban đầu cho bệnh mCRC. Các bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1) để dùng FOLFOX4, bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần trước khi dùng FOLFOX4 vào Ngày 1) kết hợp với FOLFOX4, hoặc bevacizumab đơn thuần (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần). Tiếp tục dùng bevacizumab cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Các tác dụng không mong muốn phi huyết học Độ 3-5 và huyết học Độ 4-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với FOLFOX4 so với FOLFOX4 đơn thuần là mệt mỏi (19% so với 13%), tiêu chảy (18% so với 13%), bệnh thần kinh cảm giác (17% so với 9%), buồn nôn (12% so với 5%), nôn (11% so với 4%), mất nước (10% so với 5%), tăng huyết áp (9% so với 2%), đau bụng (8% so với 5%), xuất huyết (5% so với 1%), phản ứng thần kinh khác (5% so với 3%), tắc ruột (4% so với 1%) và đau đầu (3% so với 0%). Những dữ liệu này có thể ước tính chưa đầy đủ về tỷ lệ tác dụng không mong muốn thực do cơ chế báo cáo.

Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ, không tế bào vảy

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá làm phương pháp điều trị bước một ở 422 bệnh nhân NSCLC không thể phẫu thuật được là những người đã dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một thử nghiệm đa trung tâm, nhãn mở, có đối chứng với thuốc thật (E4599) [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.3)]. Các bệnh nhân NSCLC không tế bào vảy tại chỗ tiến xa, di căn hoặc tái phát chưa điều trị bằng hóa trị đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) để nhận sáu chu kỳ 21 ngày paclitaxel và

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

carboplatin kết hợp hoặc không kết hợp với bevacizumab (15 mg/kg dùng 3 tuần một lần). Sau khi hoàn tất hoặc sau khi ngưng dùng hóa trị, các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng bevacizumab sẽ tiếp tục dùng bevacizumab đơn thuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc đến khi độc tính không thể chấp nhận được. Thử nghiệm này loại trừ các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm mô tế bào vảy chiếm ưu thế (chỉ có các khối u loại tế bào hỗn hợp), di căn lên hệ thần kinh trung ương, ho ra máu nhiều (1/2 thìa cà phê máu đỏ trở lên), đau thắt ngực không ổn định hoặc dùng thuốc điều trị chống đông máu. Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Chỉ có các tác dụng không mong muốn phi huyết học Độ 3-5 và huyết học Độ 4-5 được thu thập. Các tác dụng không mong muốn phi huyết học Độ 3-5 và huyết học Độ 4-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với paclitaxel và carboplatin so với các bệnh nhân hóa trị đơn thuần là giảm bạch cầu trung tính (27% so với 17%), mệt mỏi (16% so với 13%), tăng huyết áp (8% so với 0,7%), nhiễm trùng không giảm bạch cầu trung tính (7% so với 3%), thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (5% so với 3%), sốt giảm bạch cầu trung tính (5% so với 2%), viêm phổi/thâm nhiễm phổi (5% so với 3%), nhiễm trùng kèm theo giảm bạch cầu trung tính Độ 3 hoặc 4 (4% so với 2%), giảm natri máu (4% so với 1%), đau đầu (3% so với 1%) và protein niệu (3% so với 0%).

U nguyên bào thần kinh đệm tái phát

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhân mở, phân nhóm ngẫu nhiên, đa trung tâm (EORTC 26101) ở các bệnh nhân GBM tái phát sau khi xạ trị và dùng temozolomide, trong số đó 278 bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều bevacizumab và được coi là có thể đánh giá tính an toàn [xem *Đặc tính được lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.4)*]. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (2:1) để dùng bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần) kết hợp với lomustine hoặc lomustine đơn thuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả. Trong nhánh dùng bevacizumab kết hợp với lomustine, 22% số bệnh nhân đã ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn so với 10% số bệnh nhân trong nhánh dùng lomustine. Ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

với lomustine, hồ sơ tác dụng không mong muốn tương tự như quan sát thấy ở các chỉ định được phê duyệt khác.

Ung thư biểu mô tế bào thận di căn

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 337 bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm (BO17705) ở bệnh nhân mRCC. Các bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ thận được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) để dùng bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần) hoặc giả được kết hợp với interferon alfa [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.5)]. Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Các tác dụng không mong muốn Độ 3-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn (> 2%) gồm một môi (13% so với 8%), suy nhược (10% so với 7%), protein niệu (7% so với 0%), tăng huyết áp (6% so với 1%; bao gồm tăng huyết áp và cơn tăng huyết áp) và xuất huyết (3% so với 0,3%; bao gồm chảy máu cam, xuất huyết ruột non, vỡ chỗ phình mạch, xuất huyết loét dạ dày, xuất huyết lợi, ho ra máu, xuất huyết nội sọ, xuất huyết ruột già, xuất huyết đường hô hấp và tụ máu do chấn thương). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn Độ 1-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở bệnh nhân dùng bevacizumab so với giả được kết hợp với interferon alfa trong Nghiên cứu BO17705

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với interferon alfa (N=337)	Giả được kết hợp với interferon alfa (N=304)
Chuyển hóa và dinh dưỡng		
Chán ăn	36%	31%
Sút cân	20%	15%
Tổng quát		
Mệt mỏi	33%	27%
Mạch		
Tăng huyết áp	28%	9%
Hô hấp, ngực và trung thất		

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với interferon alfa (N=337)	Giả dược kết hợp với interferon alfa (N=304)
Chảy máu cam	27%	4%
Khó phát âm	5%	0%
Hệ thần kinh		
Đau đầu	24%	16%
Tiêu hóa		
Tiêu chảy	21%	16%
Thận và đường tiết niệu		
Protein niệu	20%	3%
Cơ xương và mô liên kết		
Đau cơ	19%	14%
Đau lưng	12%	6%

^a NCI-CTC phiên bản 3

Những tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo với tỷ lệ mắc mới cao hơn 5 lần ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với interferon-alfa so với các bệnh nhân dùng giả dược kết hợp với interferon-alfa và không được trình bày trong Bảng 3: xuất huyết lợi (13 bệnh nhân so với 1 bệnh nhân); viêm mũi (9 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); mờ mắt (8 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); viêm lợi (8 bệnh nhân so với 1 bệnh nhân); bệnh trào ngược dạ dày thực quản (8 bệnh nhân so với 1 bệnh nhân); ù tai (7 bệnh nhân so với 1 bệnh nhân); áp-xe răng (7 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); loét miệng (6 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); mụn (5 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); điếc (5 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); viêm dạ dày (5 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân); đau lợi (5 bệnh nhân so với 0 bệnh nhân) và thuyên tắc phổi (5 bệnh nhân so với 1 bệnh nhân).

Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 218 bệnh nhân dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một nghiên cứu đa trung tâm (GOG-0240) ở các bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.6)]. Các bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1:1) để nhận paclitaxel và cisplatin có hoặc không kết hợp với bevacizumab (15 mg/kg dùng 3 tuần một lần) hoặc paclitaxel và topotecan có hoặc không kết hợp với bevacizumab (15 mg/kg dùng 3 tuần một lần). Thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự như thông tin nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Các tác dụng không mong muốn Độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở 218 bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 222 bệnh nhân hóa trị đơn thuần là đau bụng (12% so với 10%), tăng huyết áp (11% so với 0,5%), huyết khối (8% so với 3%), tiêu chảy (6% so với 3%), rò hậu môn (4% so với 0%), đau do co thắt cơ sàn chậu, cơ thắt hậu môn và cơ trực tràng (3% so với 0%), nhiễm trùng đường tiết niệu (8% so với 6%), viêm tế bào (3% so với 0,5%), kiệt sức (14% so với 10%), giảm kali máu (7% so với 4%), giảm natri máu (4% so với 1%), mất nước (4% so với 0,5%), giảm bạch cầu trung tính (8% so với 4%), giảm bạch cầu lympho (6% so với 3%), đau lưng (6% so với 3%) và đau vùng chậu (6% so với 1%). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4: Các tác dụng không mong muốn Độ 1-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với các bệnh nhân hóa trị đơn thuần trong Nghiên cứu GOG-0240

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=218)	Hóa trị (N=222)
Tổng quát		
Mệt mỏi	80%	75%
Phù ngoại biên	15%	22%
Chuyển hóa và dinh dưỡng		
Chán ăn	34%	26%
Tăng đường huyết	26%	19%
Giảm magesi máu	24%	15%
Sút cân	21%	7%
Giảm natri máu	19%	10%
Giảm albumin máu	16%	11%
Mạch		
Tăng huyết áp	29%	6%
Huyết khối	10%	3%
Nhiễm trùng		
Nhiễm trùng đường tiết niệu	22%	14%
Nhiễm trùng	10%	5%
Hệ thần kinh		
Đau đầu	22%	13%
Loạn vận ngôn	8%	1%
Tâm thần		

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=218)	Hóa trị (N=222)
Lo âu	17%	10%
Hô hấp, ngực và trung thất		
Chảy máu cam	17%	1%
Thận và đường tiết niệu		
Tăng creatinine máu	16%	10%
Protein niệu	10%	3%
Tiêu hóa		
Viêm dạ dày	15%	10%
Đau do co thắt cơ sàn chậu, cơ thắt hậu môn và cơ trực tràng	6%	1%
Rò hậu môn	6%	0%
Hệ sinh sản và vú		
Đau vùng xương chậu	14%	8%
Huyết học		
Giảm bạch cầu trung tính	12%	6%
Giảm bạch cầu lympho	12%	5%

^a NCI-CTC phiên bản 3

Ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát

Giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá trong GOG-0218, một nghiên cứu đa trung tâm, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, ba nhánh, đánh giá việc thêm bevacizumab vào carboplatin và paclitaxel để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.7)]. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1:1) để dùng carboplatin và paclitaxel không có bevacizumab (CPP), carboplatin và paclitaxel kết hợp với bevacizumab trong tối đa sáu chu kỳ (CPB15), hoặc carboplatin và paclitaxel kết hợp với bevacizumab trong sáu chu kỳ sau đó duy trì với bevacizumab đơn trị tới tối đa 16 liều bổ sung (CPB15+). Bevacizumab được cho dùng ở liều 15 mg/kg 3 tuần một lần. Trong thử nghiệm này, 1215 bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều bevacizumab. Nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự với nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Các tác dụng không mong muốn độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở một trong hai nhánh dùng bevacizumab so với nhánh đối chứng là mệt mỏi (CPB15+ - 9%, CPB15 - 6%, CPP - 6%), tăng huyết áp (CPB15+ - 10%, CPB15 - 6%, CPP - 2%), giảm tiêu cầu (CPB15+ - 21%, CPB15 - 20%, CPP - 15%) và giảm bạch cầu (CPB15+ - 51%, CPB15 - 53%, CPP - 50%). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn độ 1-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần trong Nghiên cứu GOG-0218

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel sau đó duy trì với bevacizumab đơn thuần ^b (N=608)	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel ^c (N=607)	Carboplatin và paclitaxel ^d (N=602)
Tổng quát			
Mệt mỏi	80%	72%	73%
Tiêu hóa			
Buồn nôn	58%	53%	51%
Tiêu chảy	38%	40%	34%
Viêm miệng	25%	19%	14%
Cơ xương và mô liên kết			
Đau khớp	41%	33%	35%
Đau chi	25%	19%	17%
Yếu cơ	15%	13%	9%
Hệ thần kinh			
Đau đầu	34%	26%	21%
Loạn vận ngôn	12%	10%	2%
Mạch			
Tăng huyết áp	32%	24%	14%
Hô hấp, ngực và trung thất			
Chảy máu cam	31%	30%	9%
Khó thở	26%	28%	20%
Rối loạn niêm mạc mũi	10%	7%	4%

^a NCI-CTC phiên bản 3,

^b CPB15+,

^c CPB15,

^d CPP

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 179 bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một nghiên cứu nhân mở, đa trung tâm (MO22224) trong đó các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị hoặc hóa trị đơn thuần ở các bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum đã tái phát trong vòng < 6 tháng kể từ lần dùng liệu pháp platinum gần nhất [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.8)]. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng bevacizumab 10 mg/kg 2 tuần một lần hoặc 15 mg/kg 3 tuần một lần. Các bệnh nhân đã nhận không quá 2 phác đồ hóa trị trước đó. Thử nghiệm này loại trừ những bệnh nhân có bằng chứng tổn thương trực tràng sigma khi khám vùng chậu hoặc tổn thương ruột trên hình chụp CT hoặc các triệu chứng lâm sàng của tắc ruột. Các bệnh nhân được điều trị cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Bốn mươi phần trăm số bệnh nhân trong nhánh hóa trị đơn thuần đã được dùng bevacizumab đơn thuần khi bệnh tiến triển. Nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự với nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Các tác dụng không mong muốn độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở 179 bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với 181 bệnh nhân hóa trị đơn thuần là tăng huyết áp (6,7% so với 1,1%) và hội chứng dị cảm lòng bàn tay-bàn chân (4,5% so với 1,7%). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6: Các tác dụng không mong muốn độ 2-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần trong Nghiên cứu MO22224

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=179)	Hóa trị (N=181)
Huyết học		
Giảm bạch cầu trung tính	31%	25%
Mạch		
Tăng huyết áp	19%	6%
Hệ thần kinh		
Bệnh dây thần kinh giác quan ngoại biên	18%	7%

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=179)	Hóa trị (N=181)
Tổng quát		
Viêm niêm mạc	13%	6%
Thận và tiết niệu		
Protein niệu	12%	0,6%
Da và mô dưới da		
Dị cảm lòng bàn tay-bàn chân	11%	5%
Nhiễm trùng		
Nhiễm trùng	11%	4%
Hô hấp, ngực và trung thất		
Chảy máu cam	5%	0%

^a NCI-CTC phiên bản 3

Ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum

Nghiên cứu AVF4095g

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá ở 247 bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều bevacizumab trong một nghiên cứu mù đôi (AVF4095g) ở các bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.9)]. Các bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng bevacizumab (15 mg/kg) hoặc giả dược 3 tuần một lần kết hợp với carboplatin và gemcitabine trong 6 đến 10 chu kỳ sau đó duy trì với bevacizumab hoặc giả dược đơn thuần cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự với nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Các tác dụng không mong muốn độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với giả dược kết hợp với hóa trị là: giảm tiểu cầu (40% so với 34%), buồn nôn (4% so với 1,3%), mệt mỏi (6% so với 4%), đau đầu (4% so với 0,9%), protein niệu (10% so với 0,4%), khó thở (4% so với 1,7%), chảy máu cam (5% so với 0,4%), và tăng huyết áp (17% so với 0,9%). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7: Các tác dụng không mong muốn độ 1-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với giả dược kết hợp với hóa trị trong Nghiên cứu AVF4095g

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và gemcitabine (N=247)	Già được kết hợp với carboplatin và gemcitabine (N=233)
Tổng quát		
Mệt mỏi	82%	75%
Viêm niêm mạc	15%	10%
Tiêu hóa		
Buồn nôn	72%	66%
Tiêu chảy	38%	29%
Viêm miệng	15%	7%
Bệnh trĩ	8%	3%
Chảy máu lợi	7%	0%
Huyết học		
Giảm tiểu cầu	58%	51%
Hô hấp, ngực và trung thất		
Chảy máu cam	55%	14%
Khó thở	30%	24%
Ho	26%	18%
Đau vùng hầu họng	16%	10%
Khó phát âm	13%	3%
Sổ mũi	10%	4%
Tắc nghẽn xoang	8%	2%
Hệ thần kinh		
Đau đầu	49%	30%
Chóng mặt	23%	17%
Mạch		
Tăng huyết áp	42%	9%
Cơ xương và mô liên kết		
Đau khớp	28%	19%
Đau lưng	21%	13%
Tâm thần		
Mất ngủ	21%	15%
Thận và tiết niệu		
Protein niệu	20%	3%
Tổn thương và do thủ thuật		
Đụng giập	17%	9%
Nhiễm trùng		
Viêm xoang	15%	9%

^a NCI-CTC phiên bản 3

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Nghiên cứu GOG-0213

Tính an toàn của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng, nhãn mở (GOG-0213) ở 325 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum chưa nhận quá một phác đồ hóa trị trước đó [xem Đặc tính dược lực học, Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng (13.2.9)]. Các bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng carboplatin và paclitaxel trong 6 đến 8 chu kỳ hoặc bevacizumab (15 mg/kg 3 tuần một lần) kết hợp với carboplatin và paclitaxel trong 6 đến 8 chu kỳ sau đó duy trì với bevacizumab đơn trị cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính an toàn tương tự với nhân khẩu học của nhóm đối tượng đánh giá tính hiệu quả.

Các tác dụng không mong muốn độ 3-4 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 2\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần là: tăng huyết áp (11% so với 0,6%), mệt mỏi (8% so với 3%), sốt giảm bạch cầu trung tính (6% so với 3%), protein niệu (8% so với 0%), đau bụng (6% so với 0,9%), giảm natri máu (4% so với 0,9%), đau đầu (3% so với 0,9%) và đau chi (3% so với 0%). Các tác dụng không mong muốn được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8: Các tác dụng không mong muốn độ 1-5 xảy ra với tỷ lệ mắc mới cao hơn ($\geq 5\%$) ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần trong Nghiên cứu GOG-0213

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel (N=325)	Carboplatin và paclitaxel (N=332)
Cơ xương và mô liên kết		
Đau khớp	45%	30%
Đau cơ	29%	18%
Đau chi	25%	14%
Đau lưng	17%	10%
Yếu cơ	13%	8%
Đau cổ	9%	0%
Mạch		
Tăng huyết áp	42%	3%
Tiêu hóa		
Tiêu chảy	39%	32%
Đau bụng	33%	28%

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tác dụng không mong muốn ^a	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel (N=325)	Carboplatin và paclitaxel (N=332)
Nôn ói	33%	25%
Viêm miệng	33%	16%
Hệ thần kinh		
Đau đầu	38%	20%
Loạn vận ngôn	14%	2%
Chóng mặt	13%	8%
Chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm cảm giác thèm ăn	35%	25%
Tăng đường huyết	31%	24%
Giảm maggesi máu	27%	17%
Giảm natri máu	17%	6%
Sút cân	15%	4%
Giảm calci máu	12%	5%
Giảm albumin máu	11%	6%
Giảm kali máu	9%	3%
Hô hấp, ngực và trung thất		
Chảy máu cam	33%	2%
Khó thở	30%	25%
Ho	30%	17%
Viêm mũi dị ứng	17%	4%
Rối loạn niêm mạc mũi	14%	3%
Dạ và mô dưới da		
Phát ban tróc vảy	23%	16%
Rối loạn móng	10%	2%
Da khô	7%	2%
Thận và tiết niệu		
Protein niệu	17%	1%
Tăng creatinin máu	13%	5%
Gan		
Tăng aspartate aminotransferase	15%	9%
Tổng quát		
Đau ngực	8%	2%
Nhiễm trùng		
Viêm xoang	7%	2%

^a NCI-CTC phiên bản 3

11.2 Tính sinh miễn dịch

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Như với tất cả các protein trị liệu, có khả năng sẽ sinh miễn dịch. Việc phát hiện sự hình thành kháng thể phụ thuộc mạnh vào độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm. Ngoài ra, tỷ lệ dương tính với kháng thể (kể cả kháng thể trung hòa) quan sát được trong một xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, bao gồm phương pháp xét nghiệm, cách xử lý mẫu, thời gian lấy mẫu, các thuốc dùng đồng thời và bệnh có sẵn. Vì những lý do này, việc so sánh tỷ lệ xuất hiện kháng thể trong các nghiên cứu được mô tả dưới đây với tỷ lệ xuất hiện kháng thể trong các nghiên cứu khác hoặc đối với các sản phẩm chứa bevacizumab khác có thể cho thông tin sai.

Trong các nghiên cứu lâm sàng dùng để điều trị hỗ trợ cho khối u rắn, 0,6% (14/2233) số bệnh nhân đã có kết quả xét nghiệm dương tính với các kháng thể kháng bevacizumab xuất hiện trong điều trị được phát hiện bởi một xét nghiệm sử dụng kỹ thuật điện hóa phát quang (electrochemiluminescent - ECL). Trong số 14 bệnh nhân này, ba người có kết quả xét nghiệm dương tính với các kháng thể trung hòa kháng bevacizumab bằng xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA). Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của những kháng thể kháng bevacizumab này.

11.3 Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong thời gian sử dụng bevacizumab sau khi được phê duyệt. Vì các phản ứng này được báo cáo một cách tình nguyện từ một nhóm đối tượng với quy mô không chắc chắn, nên không có khả năng luôn ước lượng được một cách tin cậy tần suất phản ứng hoặc thiết lập quan hệ nhân quả giữa phản ứng và việc phơi nhiễm với thuốc.

Toàn thân: Viêm đa thanh dịch

Tim mạch: Tăng áp phổi, tắc tĩnh mạch màng treo ruột

Tiêu hóa: Loét đường tiêu hóa, hoại tử ruột, loét miệng nổi

Máu và bạch huyết: Giảm ba dòng tế bào máu

Rối loạn gan mật: Thủng túi mật

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Hoại tử xương hàm

Thận: Bệnh vi mạch huyết khối thận (biểu hiện dưới dạng protein niệu nặng)

Hô hấp: Thủng vách ngăn mũi

Mạch: Phình, bóc tách và vỡ động mạch (bao gồm động mạch chủ)

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

12 QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều cao nhất được thử trên người (20 mg/kg trọng lượng cơ thể, sử dụng qua tĩnh mạch mỗi 2 tuần) liên quan đến tình trạng đau nửa đầu nặng trên một số bệnh nhân.

13 ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: thuốc chống ung thư và điều hòa miễn dịch, thuốc chống ung thư, thuốc chống ung thư khác, kháng thể đơn dòng, mã ATC: L01FG01.

13.1 Cơ chế tác dụng

Bevacizumab sẽ liên kết với VEGF và ngăn chặn tương tác của VEGF với các thụ thể của nó (Flt-1 và KDR) trên bề mặt của các tế bào nội mạc. Tương tác của VEGF với các thụ thể của nó dẫn đến sự tăng sinh tế bào nội mạc và hình thành mạch máu mới trong các mô hình hình thành mạch *in vitro*. Dùng bevacizumab cho các mô hình ung thư đại tràng cấy ghép khác loài ở chuột suy giảm miễn dịch (không có tuyến ức) đã gây giảm tăng trưởng vi mạch và ức chế sự tiến triển bệnh di căn.

13.2 Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng

13.2.1 Ung thư đại trực tràng di căn

Nghiên cứu AVF2107g

Tính an toàn và hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với thuốc thật [AVF2107g (NCT00109070)] ở 923 bệnh nhân mCRC chưa được điều trị trước đó, những bệnh nhân này đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1) để dùng giả được kết hợp với tiêm bolus IFL (irinotecan 125 mg/m², fluorouracil 500 mg/m² và leucovorin 20 mg/m² dùng một lần một tuần trong 4 tuần mỗi 6 tuần), bevacizumab (5 mg/kg dùng 2 tuần một lần) kết hợp với tiêm bolus IFL hoặc bevacizumab (5 mg/kg dùng 2 tuần một lần) kết hợp với fluorouracil và leucovorin. Đã ngưng thu tuyển vào nhánh dùng bevacizumab kết hợp với fluorouracil và leucovorin sau khi thu tuyển 110 bệnh nhân theo thiết kế thích ứng do đề cương nghiên cứu. Bevacizumab được tiếp tục cho dùng cho

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được trong tối đa 96 tuần. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống còn toàn bộ (overall survival - OS).

Tuổi trung vị là 60 tuổi; 60% là nữ giới, 79% là người da trắng, 57% có điểm tình trạng hoạt động ECOG bằng 0; 21% bị ung thư trực tràng nguyên phát và 28% đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đó. Vị trí chính bị bệnh là ngoài vùng bụng ở 56% số bệnh nhân và gan ở 38% số bệnh nhân.

Việc thêm bevacizumab đã làm cải thiện thời gian sống sót trong các nhóm phụ được xác định theo độ tuổi (< 65 tuổi, ≥ 65 tuổi) và giới tính. Các kết quả được trình bày trong Bảng 9 và Hình 1.

Bảng 9: Kết quả tính hiệu lực trong Nghiên cứu AVF2107g

Thông số về tính hiệu lực	Bevacizumab kết hợp với tiêm bolus IFL (N=402)	Giả được kết hợp với tiêm bolus IFL (N=411)
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị, theo tháng	20,3	15,6
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,66 (0,54; 0,81)	
Giá trị p ^a	< 0,001	
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị, theo tháng	10,6	6,2
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,54 (0,45; 0,66)	
Giá trị p ^a	< 0,001	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể		
Tỷ lệ (%)	45%	35%
Giá trị p ^b	< 0,01	
Thời gian đáp ứng		
Trung vị, theo tháng	10,4	7,1

^a theo kiểm định thứ hạng log phân tầng.

^b theo kiểm định χ^2 .

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

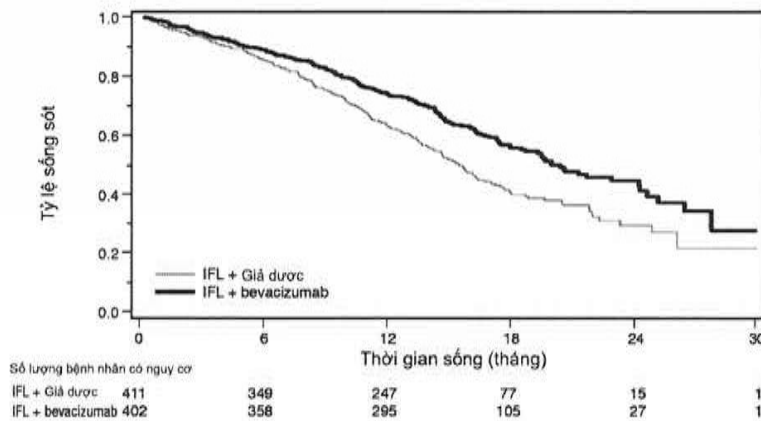
LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Hình 1: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống sót ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn trong Nghiên cứu AVF2107g



Trong số 110 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng bevacizumab kết hợp với fluorouracil và leucovorin, OS trung vị là 18,3 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển (progression-free survival - PFS) trung vị là 8,8 tháng, tỷ lệ đáp ứng tổng thể (overall response rate - ORR) là 39% và thời gian đến khi đáp ứng trung vị là 8,5 tháng.

Nghiên cứu E3200

Tính an toàn và hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, nhãn mờ, có đối chứng với thuốc thật [E3200 (NCT00025337)] ở 829 bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng irinotecan và fluorouracil làm phương pháp điều trị ban đầu bệnh di căn hoặc làm liệu pháp hỗ trợ. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1) để dùng FOLFOX4 (Ngày 1: oxaliplatin 85 mg/m² và leucovorin 200 mg/m² dùng đồng thời, sau đó là fluorouracil 400 mg/m² tiêm bolus rồi đến 600 mg/m² dùng liên tục; Ngày 2: leucovorin 200 mg/m², sau đó là fluorouracil 400 mg/m² tiêm bolus rồi đến 600 mg/m² dùng liên tục; 2 tuần một lần), bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần trước khi dùng FOLFOX4 vào Ngày 1) kết hợp với FOLFOX4, hoặc bevacizumab đơn thuần (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần). Bevacizumab được tiếp tục cho dùng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là OS.

Nhánh nghiên cứu bevacizumab đơn thuần đã được đóng lại để cộng dồn sau khi thu tuyển 244 trong số 290 bệnh nhân theo kế hoạch sau một phân tích giữa kỳ theo kế hoạch bởi

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

ban giám sát dữ liệu dựa trên bằng chứng suy giảm thời gian sống so với nhánh FOLFOX4 đơn thuần.

Tuổi trung vị là 61 tuổi; 60% là nam giới, 87% là người da trắng, 49% có điểm tình trạng hoạt động ECOG bằng 0, 26% đã được xạ trị trước đó và 80% đã được hóa trị hỗ trợ trước đó, 99% đã dùng irinotecan trước đó có hoặc không kết hợp với fluorouracil để điều trị bệnh di căn và 1% trước đó đã dùng irinotecan và fluorouracil làm liệu pháp hỗ trợ.

Việc thêm bevacizumab vào FOLFOX4 đã cho kết quả thời gian sống kéo dài hơn đáng kể so với FOLFOX4 đơn thuần; OS trung vị là 13,0 tháng so với 10,8 tháng [tỷ suất nguy cơ (hazard ratio - HR) là 0,75 (CI 95%: 0,63; 0,89), giá trị p là 0,001 theo kiểm định thứ hạng log phân tầng] với lợi ích lâm sàng được thấy trong các nhóm phụ được xác định theo độ tuổi (< 65 tuổi, ≥ 65 tuổi) và giới tính. PFS và ORR dựa trên đánh giá của nghiên cứu viên cao hơn ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với FOLFOX4.

Nghiên cứu TRC-0301

Hoạt tính của bevacizumab kết hợp với fluorouracil (dạng tiêm bolus hoặc truyền) và leucovorin đã được đánh giá trong một nghiên cứu đơn nhánh [TRC-0301 (NCT00066846)] thu tuyển 339 bệnh nhân mCRC có bệnh tiến triển sau khi hóa trị bằng cả irinotecan và oxaliplatin. Bảy mươi ba phần trăm số bệnh nhân đã được tiêm bolus fluorouracil và leucovorin cùng một lúc. Đáp ứng một phần khách quan đã được xác minh ở 100 bệnh nhân đầu tiên có thể đánh giá được bệnh trạng đem lại ORR là 1% (CI 95%: 0%; 5,5%).

Nghiên cứu ML18147

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, nhãn mở, đa quốc gia, có đối chứng [ML18147 (NCT00700102)] ở 820 bệnh nhân mCRC đã được xác nhận bằng nghiên cứu mô là những người đã có tiến triển khi dùng phác đồ bước một có chứa bevacizumab. Bệnh nhân bị loại trừ nếu họ tiến triển trong vòng 3 tháng từ khi tiến hành hóa trị bước một và nếu họ đã dùng bevacizumab trong ít hơn 3 tháng liên tiếp điều trị bước một. Các bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) trong vòng 3 tháng sau khi ngưng dùng bevacizumab làm phương pháp điều trị bước một để nhận hóa trị có chứa fluoropyrimidine-irinotecan hoặc fluoropyrimidine-

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

oxaliplatin có hoặc không kết hợp với bevacizumab (5 mg/kg dùng 2 tuần một lần hoặc 7,5 mg/kg dùng 3 tuần một lần). Lựa chọn điều trị bước hai đã được tiếp tục sau khi hóa trị bước một. Tiến hành điều trị bước hai cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là OS. Tiêu chí đánh giá phụ là ORR.

Tuổi trung vị là 63 tuổi (21 đến 84 tuổi); 64% là nam giới, 52% có điểm tình trạng hoạt động ECOG bằng 1, 44% có điểm tình trạng hoạt động ECOG bằng 0, 58% đã dùng liệu pháp irinotecan làm điều trị bước một, 55% đã tiến triển khi điều trị bước một trong vòng 9 tháng và 77% đã dùng liệu bevacizumab cuối cùng làm điều trị bước một trong vòng 42 ngày sau khi được phân nhóm ngẫu nhiên. Các phác đồ hóa trị bước hai nói chung là cân bằng giữa mỗi nhánh.

Việc thêm bevacizumab vào hóa trị có chứa fluoropyrimidine đã cho kết quả kéo dài có ý nghĩa thống kê về OS và PFS. Không có khác biệt đáng kể về ORR. Các kết quả được trình bày trong Bảng 10 và Hình 2.

Bảng 10: Kết quả tính hiệu lực trong Nghiên cứu ML18147

Thông số về tính hiệu lực	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=409)	Hóa trị (N=411)
Thời gian sống còn toàn bộ^a		
Trung vị, theo tháng	11,2	9,8
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,81 (0,69; 0,94)	
Thời gian sống bệnh không tiến triển^b		
Trung vị, theo tháng	5,7	4,0
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,68 (0,59; 0,78)	

^a p = 0,0057 theo kiểm định thứ hạng log phân tầng.

^b giá trị p < 0,0001 theo kiểm định thứ hạng log phân tầng.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

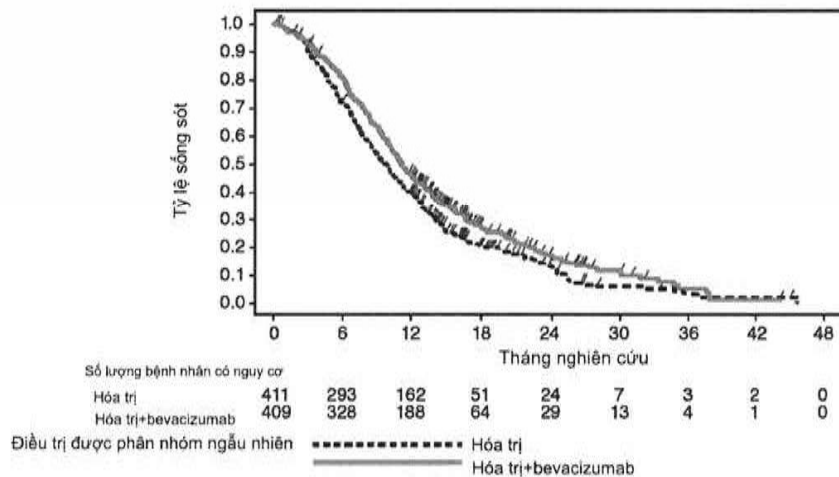
LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Hình 2: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống sót ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn trong Nghiên cứu ML18147



13.2.2 Không có hiệu lực trong điều trị hỗ trợ cho ung thư đại tràng

Đã xác định hiện tượng bevacizumab không có hiệu lực trong vai trò phụ trợ cho hóa trị tiêu chuẩn để điều trị hỗ trợ cho ung thư đại tràng trong hai nghiên cứu lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm.

Nghiên cứu đầu tiên [BO17920 (NCT00112918)] đã được tiến hành ở 3451 bệnh nhân mắc ung thư đại tràng giai đoạn II và III nguy cơ cao, là những người đã trải qua phẫu thuật ung thư đại tràng với ý định chữa khỏi bệnh. Các bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng bevacizumab tại liều tương đương với 2,5 mg/kg/tuần theo lịch trình 2 tuần một lần kết hợp với FOLFOX4 (N=1155) hoặc theo lịch trình 3 tuần một lần kết hợp với XELOX (N=1145) hoặc FOLFOX4 đơn thuần (N=1151). Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống không có bệnh (disease free survival - DFS) ở các bệnh nhân mắc ung thư đại tràng giai đoạn III.

Tuổi trung vị là 58 tuổi; 54% là nam giới, 84% là người da trắng và 29% ≥ 65 tuổi. Tám mươi ba phần trăm bị bệnh giai đoạn III.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Việc thêm bevacizumab vào hóa trị không cải thiện DFS. So với FOLFOX4 đơn thuần, tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn III bị tái phát bệnh hoặc tử vong do bệnh tiến triển cao hơn về số lượng đối với các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với FOLFOX4 hoặc với XELOX. Tỷ suất nguy cơ đối với DFS là 1,17 (CI 95%: 0,98; 1,39) cho bevacizumab kết hợp với FOLFOX4 so với FOLFOX4 đơn thuần và 1,07 (CI 95%: 0,90; 1,28) cho bevacizumab kết hợp với XELOX so với FOLFOX4 đơn thuần. Tỷ suất nguy cơ đối với OS lần lượt là 1,31 (CI 95%: 1,03; 1,67) và 1,27 (CI 95%: 1; 1,62) cho so sánh bevacizumab kết hợp với FOLFOX4 so với FOLFOX4 đơn thuần và bevacizumab kết hợp với XELOX so với FOLFOX4 đơn thuần. Đã quan sát thấy hiện tượng không có hiệu quả đối với DFS tương tự trong các nhánh có bevacizumab so với FOLFOX4 đơn thuần trong đoàn hệ giai đoạn II nguy cơ cao.

Trong một nghiên cứu thứ hai [NSABP-C-08 (NCT00096278)], các bệnh nhân mắc ung thư đại tràng giai đoạn II và III đã trải qua phẫu thuật với ý định chữa khỏi bệnh, đã được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng bevacizumab ở liều tương đương với 2,5 mg/kg/tuần kết hợp với mFOLFOX6 (N=1354) hoặc mFOLFOX6 đơn thuần (N=1356). Tuổi trung vị là 57 tuổi, 50% là nam giới với 87% là người da trắng. Bảy mươi lăm phần trăm bị bệnh giai đoạn III. Kết quả chính là DFS trong số các bệnh nhân giai đoạn III. HR cho DFS là 0,92 (CI 95%: 0,77; 1,10). OS không được cải thiện đáng kể khi thêm bevacizumab vào mFOLFOX6 [HR 0,96 (CI 95%: 0,75; 1,22)].

13.2.3 Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ không tế bào vảy

Nghiên cứu E4599

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab làm phương pháp điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC không tế bào vảy tại chỗ tiến xa, di căn hoặc tái phát đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu đơn lớn, đa trung tâm, nhãn mở, có đối chứng với thuốc thật, phân nhóm ngẫu nhiên [E4599 (NCT00021060)]. Tổng cộng 878 bệnh nhân NSCLC không tế bào vảy tại chỗ tiến xa, di căn hoặc tái phát chưa điều trị bằng hóa trị đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) để nhận sáu chu kỳ 21 ngày paclitaxel (200 mg/m²) và carboplatin (AUC 6) có hoặc không kết hợp với bevacizumab 15 mg/kg. Sau khi hoàn tất hoặc ngưng dùng hóa trị, các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng bevacizumab sẽ tiếp tục dùng bevacizumab đơn thuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc đến khi độc tính không thể chấp nhận được. Thử nghiệm này loại trừ các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm mô tế bào vảy

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

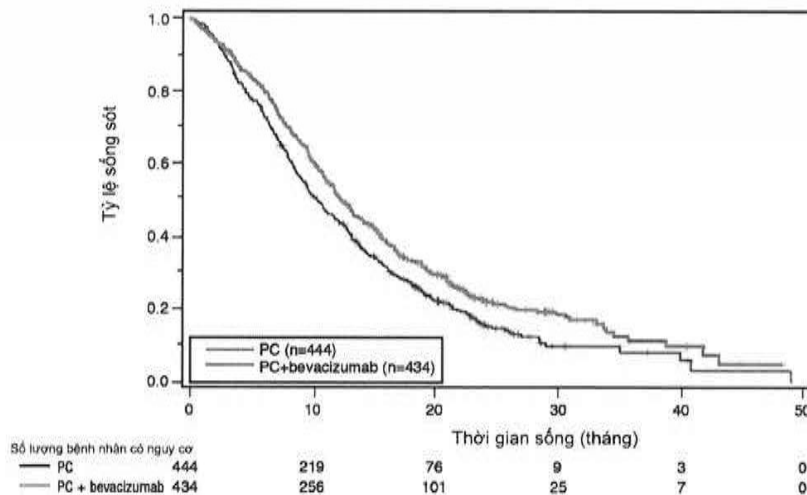
Reference USPI date: 22 Feb 2023

chiếm ưu thế (chỉ có các khối u loại tế bào hỗn hợp), di căn lên hệ thần kinh trung ương, ho ra máu nhiều (1/2 thìa cà phê máu đỏ trở lên), đau thắt ngực không ổn định hoặc dùng thuốc điều trị chống đông máu. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống.

Tuổi trung vị là 63 tuổi; 54% là nam giới, 43% ≥ 65 tuổi và 28% có mức sút cân $\geq 5\%$ lúc thu tuyển vào nghiên cứu. Mười một phần trăm có bệnh tái phát. Trong số 89% trường hợp mắc NSCLC mới được chẩn đoán, 12% có bệnh giai đoạn IIIB kèm theo tình trạng tràn dịch màng phổi ác tính và 76% có bệnh giai đoạn IV.

OS dài hơn có ý nghĩa thống kê đối với các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với paclitaxel và carboplatin so với những bệnh nhân hóa trị đơn thuần. OS trung vị là 12,3 tháng so với 10,3 tháng [HR 0,80 (CI 95%: 0,68; 0,94), giá trị p cuối cùng là 0,013, kiểm định thứ hạng log phân tầng]. Dựa theo đánh giá của nghiên cứu viên không được xác minh độc lập, các bệnh nhân đã được báo cáo là có PFS dài hơn khi dùng bevacizumab kết hợp với paclitaxel và carboplatin so với hóa trị đơn thuần. Các kết quả được trình bày trong Hình 3.

Hình 3: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống sót trong khi điều trị bước một bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, không tế bào vảy trong Nghiên cứu E4599



LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Trong một phân tích mang tính thăm dò giữa các nhóm phụ bệnh nhân, ảnh hưởng của bevacizumab lên OS kém mạnh hơn trong những nhóm phụ sau: phụ nữ [HR 0,99 (CI 95%: 0,79; 1,25)], bệnh nhân ≥ 65 tuổi [HR 0,91 (CI 95%: 0,72; 1,14)] và bệnh nhân có mức sút cân $\geq 5\%$ lúc thu tuyển vào nghiên cứu [HR 0,96 (CI 95%: 0,73; 1,26)].

Nghiên cứu BO17704

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab ở bệnh nhân NSCLC không tế bào vảy tại chỗ tiến xa, di căn hoặc tái phát, là những người chưa được hóa trị trước đó đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược khác [BO17704 (NCT00806923)]. Tổng cộng 1043 bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1) để nhận cisplatin và gemcitabine kết hợp với giả dược, bevacizumab 7,5 mg/kg hoặc bevacizumab 15 mg/kg. Tiêu chí đánh giá chính là PFS. Tiêu chí đánh giá phụ là OS.

Tuổi trung vị là 58 tuổi; 36% là nữ giới và 29% ≥ 65 tuổi. Tám phần trăm có bệnh tái phát và 77% có bệnh giai đoạn IV.

PFS cao hơn đáng kể trong cả hai nhánh có bevacizumab so với nhánh dùng giả dược [HR 0,75 (CI 95%: 0,62; 0,91), giá trị p bằng 0,0026 đối với bevacizumab 7,5 mg/kg và HR 0,82 (CI 95%: 0,68; 0,98), giá trị p bằng 0,0301 đối với bevacizumab 15 mg/kg]. Việc thêm bevacizumab vào cisplatin và gemcitabine không cho thấy cải thiện thời gian OS [HR 0,93 (CI 95%: 0,78; 1,11), giá trị p bằng 0,420 đối với bevacizumab 7,5 mg/kg và HR 1,03 (CI 95%: 0,86; 1,23), giá trị p bằng 0,761 đối với bevacizumab 15 mg/kg].

13.2.4 U nguyên bào đệm thần kinh tái phát

Nghiên cứu EORTC 26101

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, phân nhóm ngẫu nhiên (2:1), nhân mở ở các bệnh nhân GBM tái phát (EORTC 26101, NCT01290939). Các bệnh nhân tiến triển lần đầu tiên sau khi xạ trị và dùng temozolomide đã được phân nhóm ngẫu nhiên (2:1) để dùng bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần) kết hợp với lomustine (90 mg/m² dùng 6 tuần một lần) hoặc lomustine đơn thuần (110 mg/m² dùng 6 tuần một lần) cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Việc phân nhóm ngẫu nhiên đã được phân tầng theo điểm tình trạng hoạt động

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

của Tổ chức Y tế Thế giới (0 so với > 0), sử dụng steroid (có so với không), đường kính khối u lớn nhất (≤ 40 so với > 40 mm) và cơ sở nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính là OS. Các tiêu chí đánh giá phụ là PFS và ORR được đánh giá bởi nghiên cứu viên theo các tiêu chí Đánh giá đáp ứng trong thần kinh-ung thư học (Response Assessment in Neuro-oncology - RANO) cải tiến, chất lượng sống liên quan đến sức khỏe (health related quality of life - HRQoL), chức năng nhận thức và việc sử dụng corticosteroid.

Tổng cộng 432 bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng lomustine đơn thuần (N=149) hoặc bevacizumab kết hợp với lomustine (N=283). Tuổi trung vị là 57 tuổi; 24,8% số bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Đa số bệnh nhân là nam giới (61%); 66% có điểm tình trạng hoạt động WHO > 0; và ở 56% đường kính khối u lớn nhất ≤ 40 mm. Khoảng 33% số bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng lomustine đã dùng bevacizumab sau khi tiến triển bệnh được ghi nhận.

Không quan sát thấy khác biệt về OS (HR 0,91; giá trị p là 0,4578) giữa các nhánh; do đó, tất cả các tiêu chí đánh giá phụ chỉ mang tính mô tả. PFS dài hơn trong nhánh dùng bevacizumab kết hợp với lomustine [HR 0,52 (CI 95%: 0,41; 0,64)] với PFS trung vị là 4,2 tháng trong nhánh dùng bevacizumab kết hợp với lomustine và 1,5 trong nhánh dùng lomustine. Trong số 50% bệnh nhân dùng corticosteroid tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, một tỷ lệ phần trăm bệnh nhân cao hơn trong nhánh dùng bevacizumab kết hợp với lomustine đã ngưng dùng corticosteroid (23% so với 12%).

Nghiên cứu AVF3708g và Nghiên cứu NCI 06-C-0064E

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab 10 mg/kg dùng 2 tuần một lần ở các bệnh nhân GBM đã được điều trị trước đó đã được đánh giá trong một nghiên cứu đơn nhánh một trung tâm (NCI 06-C-0064E) và một nghiên cứu đa trung tâm, phân nhóm ngẫu nhiên, không mang tính so sánh [AVF3708g(NCT00345163)]. Tỷ lệ đáp ứng trong cả hai nghiên cứu đã được đánh giá dựa trên các tiêu chí cải tiến của WHO có cân nhắc việc sử dụng corticosteroid. Trong AVF3708g, tỷ lệ đáp ứng là 25,9% (CI 95%: 17%; 36,1%) với thời gian đáp ứng trung vị là 4,2 tháng (CI 95%: 3; 5,7). Trong Nghiên cứu NCI 06-C-0064E, tỷ lệ đáp ứng là 19,6% (CI 95%: 10,9%; 31,3%) với thời gian đáp ứng trung vị là 3,9 tháng (CI 95%: 2,4; 17,4).

13.2.5 Ung thư biểu mô tế bào thận di căn

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Nghiên cứu BO17705

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab đã được đánh giá ở các bệnh nhân mRCC chưa từng được điều trị trong một nghiên cứu quốc tế, mù đôi, phân nhóm ngẫu nhiên, đa trung tâm [BO17705 (NCT00738530)] so sánh interferon alfa kết hợp với bevacizumab so với interferon alfa kết hợp với giả dược. Tổng cộng 649 bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ thận được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) để dùng bevacizumab (10 mg/kg dùng 2 tuần một lần; N=327) hoặc giả dược (2 tuần một lần; N=322) kết hợp với interferon alfa (9 MIU dùng dưới da ba lần một tuần trong tối đa 52 tuần). Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là PFS được đánh giá bởi nghiên cứu viên. Các tiêu chí đánh giá phụ là ORR và OS.

Tuổi trung vị là 60 tuổi (18 đến 82 tuổi); 70% là nam giới và 96% là người da trắng. Nhóm đối tượng nghiên cứu được xác định đặc điểm bằng điểm số Motzer như sau: 28% có triển vọng (0), 56% trung bình (1-2), 8% kém (3-5) và 7% không tìm ra.

PFS đã kéo dài có ý nghĩa thống kê ở các bệnh nhân dùng bevacizumab so với giả dược; PFS trung vị là 10,2 tháng so với 5,4 tháng [HR 0,60 (CI 95%: 0,49; 0,72), giá trị $p < 0,0001$, kiểm định thứ hạng log phân tầng]. Trong số 595 bệnh nhân có bệnh có thể đo được, ORR cũng cao hơn đáng kể (30% so với 12%, giá trị $p < 0,0001$, kiểm định CMH phân tầng). Không có sự cải thiện về OS dựa trên phân tích cuối cùng được tiến hành sau 444 ca tử vong, với OS trung vị là 23 tháng ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với interferon alfa và 21 tháng ở các bệnh nhân dùng interferon đơn thuần [HR 0,86, (CI 95%: 0,72; 1,04)]. Các kết quả được trình bày trong Hình 4.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

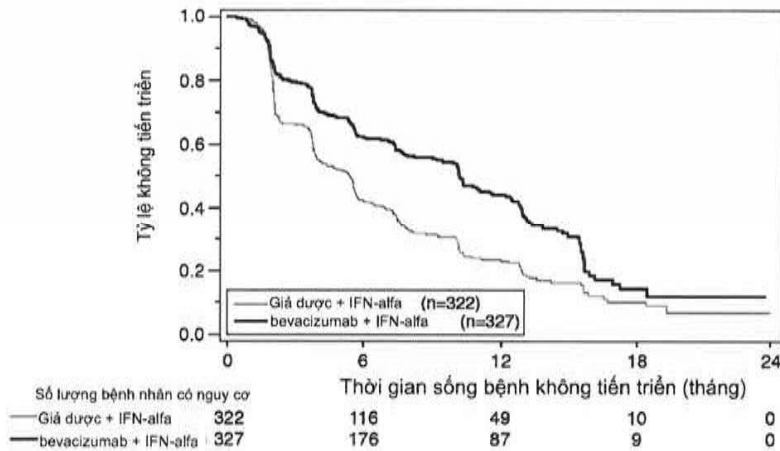
LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Hình 4: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống bệnh không tiến triển ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận di căn trong Nghiên cứu BO17705



13.2.6 Ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn

Nghiên cứu GOG-0240

Tính an toàn và hiệu lực của bevacizumab đã được đánh giá ở các bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn trong một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, bốn nhánh, đa trung tâm so sánh bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần [GOG-0240 (NCT00803062)]. Tổng cộng 452 bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1:1:1) để dùng paclitaxel và cisplatin có hoặc không kết hợp với bevacizumab, hoặc paclitaxel và topotecan có hoặc không kết hợp với bevacizumab.

Các phác đồ liều cho bevacizumab, paclitaxel, cisplatin và topotecan như sau:

- Ngày 1: Paclitaxel 135 mg/m² trong 24 giờ, Ngày 2: cisplatin 50 mg/m² kết hợp với bevacizumab;
- Ngày 1: Paclitaxel 175 mg/m² trong 3 giờ, Ngày 2: cisplatin 50 mg/m² kết hợp với bevacizumab;
- Ngày 1: Paclitaxel 175 mg/m² trong 3 giờ và cisplatin 50 mg/m² kết hợp với bevacizumab;
- Ngày 1: Paclitaxel 175 mg/m² trong 3 giờ kết hợp với bevacizumab, Ngày 1-3: topotecan 0,75 mg/m² dùng qua tĩnh mạch trong 30 phút.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

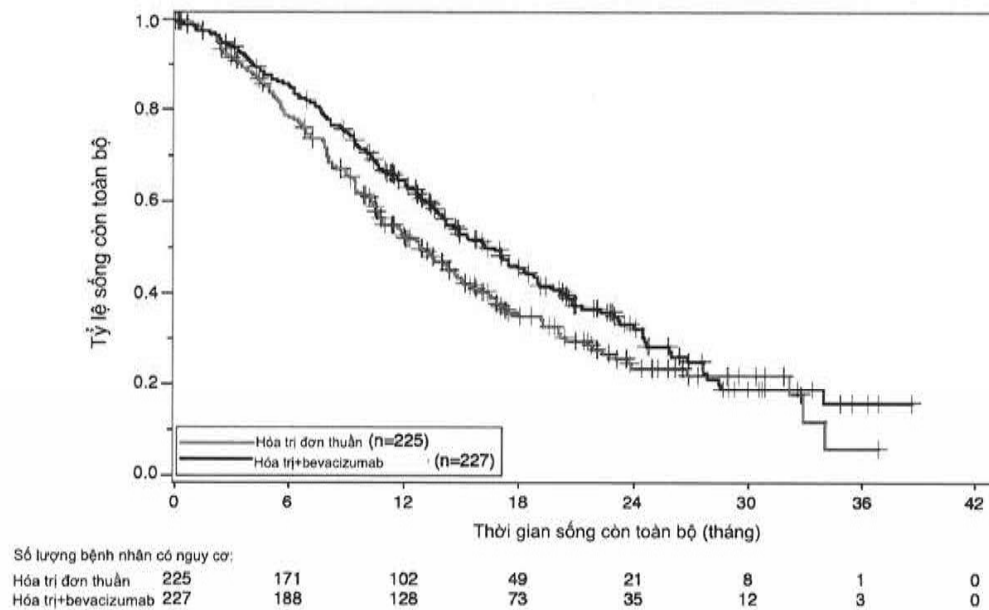
Reference USPI date: 22 Feb 2023

Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn không thể chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là OS. Các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm ORR.

Tuổi trung vị là 48 tuổi (20 đến 85 tuổi). Trong số 452 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên ở lần khám ban đầu, 78% số bệnh nhân là người da trắng, 80% đã được xạ trị trước đó, 74% đã được hóa trị trước đó đồng thời với xạ trị, và 32% có thời kỳ không dùng platin (platinum-free interval - PFI) trong vòng dưới 6 tháng. Các bệnh nhân có điểm tình trạng hoạt động GOG bằng 0 (58%) hoặc 1 (42%). Các đặc điểm nhân khẩu học và bệnh là cân bằng giữa các nhánh.

Các kết quả được trình bày trong Hình 5 và Bảng 11.

Hình 5: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn trong Nghiên cứu GOG-0240



LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Bảng 11: Kết quả về tính hiệu lực trong Nghiên cứu GOG-0240

Thông số về tính hiệu lực	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=227)	Hóa trị (N=225)
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị, theo tháng ^a	16,8	12,9
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,74 (0,58; 0,94)	
Giá trị p ^b	0,0132	

^a Ước tính Kaplan-Meier.

^b kiểm định thử hạng log (phân tầng).

ORR cao hơn ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị [45% (CI 95%: 39; 52)] so với các bệnh nhân hóa trị đơn thuần [34% (CI 95%: 28; 40)].

Bảng 12: Kết quả về tính hiệu lực trong Nghiên cứu GOG-0240

Thông số về tính hiệu lực	Topotecan và paclitaxel có hoặc không kết hợp với bevacizumab (N=223)	Cisplatin và paclitaxel có hoặc không kết hợp với bevacizumab (N=229)
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị, theo tháng ^a	13,3	15,5
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	1,15 (0,91; 1,46)	
Giá trị p	0,23	

^a Ước tính Kaplan-Meier.

HR cho OS với bevacizumab kết hợp với cisplatin và paclitaxel so với riêng cisplatin và paclitaxel là 0,72 (CI 95%: 0,51; 1,02). HR cho OS với bevacizumab kết hợp với topotecan và paclitaxel so với riêng topotecan và paclitaxel là 0,76 (CI 95%: 0,55; 1,06).

13.2.7 Ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu

Nghiên cứu GOG-0218

Tính an toàn và tính hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, chọn ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, ba nhánh [Nghiên cứu GOG-

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

0218 (NCT00262847)] đánh giá ảnh hưởng của việc thêm bevacizumab vào carboplatin và paclitaxel để điều trị cho ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu. Các bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (1:1:1) vào một trong các nhánh sau:

- CPP: carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong sáu chu kỳ, với giả được đồng thời được bắt đầu ở chu kỳ 2, sau đó duy trì với giả được đơn thuần ba tuần một lần trong tổng cộng tối đa 22 chu kỳ điều trị (n=625) hoặc
- CPB15: carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong sáu chu kỳ, với bevacizumab đồng thời được bắt đầu ở chu kỳ 2, sau đó duy trì với giả được đơn thuần ba tuần một lần trong tổng cộng tối đa 22 chu kỳ điều trị (n=625) hoặc
- CPB15+: carboplatin (AUC 6) và paclitaxel (175 mg/m²) trong sáu chu kỳ, với bevacizumab đồng thời được bắt đầu ở chu kỳ 2, sau đó duy trì với bevacizumab đơn trị ba tuần một lần trong tổng cộng tối đa 22 chu kỳ điều trị (n=623).

Tiêu chí đánh giá chính là PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên. OS là tiêu chí đánh giá phụ.

Tuổi trung vị là 60 tuổi (phạm vi 22-89 tuổi) và 28% bệnh nhân > 65 tuổi. Nhìn chung, khoảng 50% bệnh nhân có GOG PS bằng 0 ở lần khám cơ bản và 43% có điểm GOG PS bằng 1. Các bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng (83%), ung thư phúc mạc nguyên phát (15%) hoặc ung thư vôi trứng (2%). Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch là loại mô học phổ biến nhất (85% trong các nhánh CPP và CPB15, 86% trong nhánh CPB15+). Nhìn chung, khoảng 34% bệnh nhân đã cắt bỏ FIGO giai đoạn III với bệnh tồn dư < 1 cm, 40% đã cắt bỏ giai đoạn III với bệnh tồn dư > 1 cm và 26% đã cắt bỏ bệnh giai đoạn IV.

Phần lớn bệnh nhân trong cả ba nhánh điều trị đã được điều trị chống ung thư sau đó, 78,1% trong nhánh CPP, 78,6% trong nhánh CPB15 và 73,2% trong nhánh CPB15+. Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn trong nhánh CPP (25,3%) và nhánh CPB15 (26,6%) đã nhận ít nhất một biện pháp điều trị kháng sinh mạch (bao gồm bevacizumab) sau khi ngừng tham gia nghiên cứu so với nhánh CPB15+ (15,6%).

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong Bảng 13 và Hình 6.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Bảng 13: Kết quả về tính hiệu quả trong nghiên cứu GOG-0218

Thông số hiệu quả	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel sau đó duy trì với bevacizumab đơn thuần (N=623)	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel (N=625)	Carboplatin và paclitaxel (N=625)
Thời gian sống bệnh không tiến triển theo nghiên cứu viên			
Trung vị, theo tháng	18,2	12,8	12,0
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) ^a	0,62 (0,52; 0,75)	0,83 (0,70; 0,98)	
Giá trị p ^b	< 0,0001	NS	
Thời gian sống còn toàn bộ^c			
Trung vị, theo tháng	43,8	38,8	40,6
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) ^a	0,89 (0,76; 1,05)	1,06 (0,90; 1,24)	

NS=not significant (không đáng kể).

^a So với nhánh đối chứng; tỷ suất nguy cơ phân tầng.

^b Giá trị p hai phía dựa trên kiểm định tái chọn ngẫu nhiên.

^c Phân tích thời gian sống còn toàn bộ cuối cùng.

Hình 6: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống bệnh không tiến triển theo đánh giá của nghiên cứu viên ở bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật cắt u ban đầu trong Nghiên cứu GOG-0218

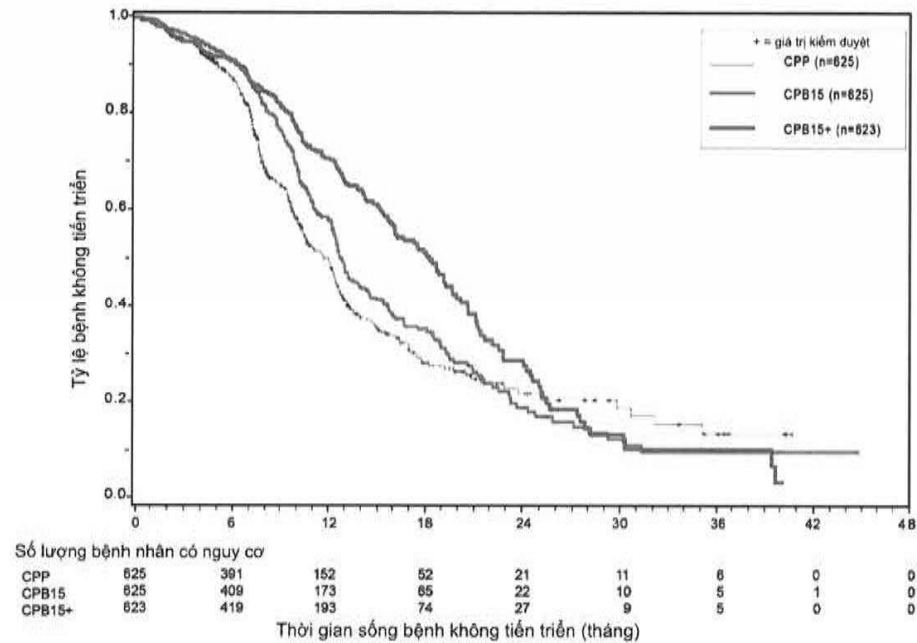
LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023



13.2.8 Ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum

Nghiên cứu MO22224

Tính an toàn và tính hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, nhân mở, chọn ngẫu nhiên [MO22224 (NCT00976911)] so sánh bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum đã tái phát trong vòng < 6 tháng kể từ lần dùng liệu pháp platinum gần nhất (N=361). Các bệnh nhân đã nhận không quá 2 phác đồ hóa trị trước đó. Các bệnh nhân đã nhận một trong những phác đồ hóa trị sau theo quyết định của nghiên cứu viên: paclitaxel (80 mg/m² vào các ngày 1, 8, 15 và 22, 4 tuần một lần); doxorubicin liposome PEG hóa (40 mg/m² vào ngày 1, 4 tuần một lần); hoặc topotecan (4 mg/m² vào các ngày 1, 8 và 15, 4 tuần một lần hoặc 1,25 mg/m² vào các ngày 1-5, 3 tuần một lần). Các bệnh nhân được điều trị cho đến khi tiến triển bệnh, độc tính không chấp nhận được hoặc rút khỏi nghiên cứu. Bốn mươi phần trăm số bệnh nhân trong nhánh hóa trị đơn thuần đã dùng bevacizumab đơn thuần khi tiến triển. Tiêu chí

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

đánh giá chính là PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên. Các tiêu chí đánh giá phụ là ORR và OS.

Tuổi trung vị là 61 tuổi (25 đến 84 tuổi) và 37% bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Bảy mươi chín phần trăm có bệnh do được ở lần khám cơ bản, 87% có mức CA-125 cơ bản ≥ 2 lần ULN và 31% bị cổ trướng ở lần khám cơ bản. Bảy mươi ba phần trăm có PFI 3 đến 6 tháng và 27% có PFI < 3 tháng. Tình trạng hoạt động ECOG là 0 đối với 59%, 1 đối với 34% và 2 đối với 7% bệnh nhân.

Việc thêm bevacizumab vào hóa trị cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên, điều này được hỗ trợ bởi một phân tích và đánh giá hồi cứu độc lập. Kết quả cho nhóm đối tượng ITT được trình bày trong Bảng 14 và Hình 7. Kết quả cho các nhánh hóa trị đơn thuần được trình bày trong Bảng 15.

Bảng 14: Kết quả về tính hiệu quả trong Nghiên cứu MO22224

Thông số hiệu quả	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=179)	Hóa trị (N=182)
Thời gian sống bệnh không tiến triển theo nghiên cứu viên		
Trung vị (CI 95%), theo tháng	6,8 (5,6; 7,8)	3,4 (2,1; 3,8)
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) ^a	0,38 (0,30; 0,49)	
Giá trị p ^b	< 0,0001	
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị (CI 95%), theo tháng	16,6 (13,7; 19,0)	13,3 (11,9; 16,4)
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) ^a	0,89 (0,69; 1,14)	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể		
Số bệnh nhân có bệnh do được ở lần khám cơ bản	142	144
Tỷ lệ, % (CI 95%)	28% (21%; 36%)	13% (7%; 18%)
Thời gian đáp ứng		
Trung vị, theo tháng	9,4	5,4

^a theo mô hình rủi ro theo tỷ lệ Cox phân tầng

^b theo kiểm định thứ hạng log phân tầng.

Hình 7: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống bệnh không tiến triển theo đánh giá của nghiên cứu viên ở bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát kháng platinum trong Nghiên cứu MO22224

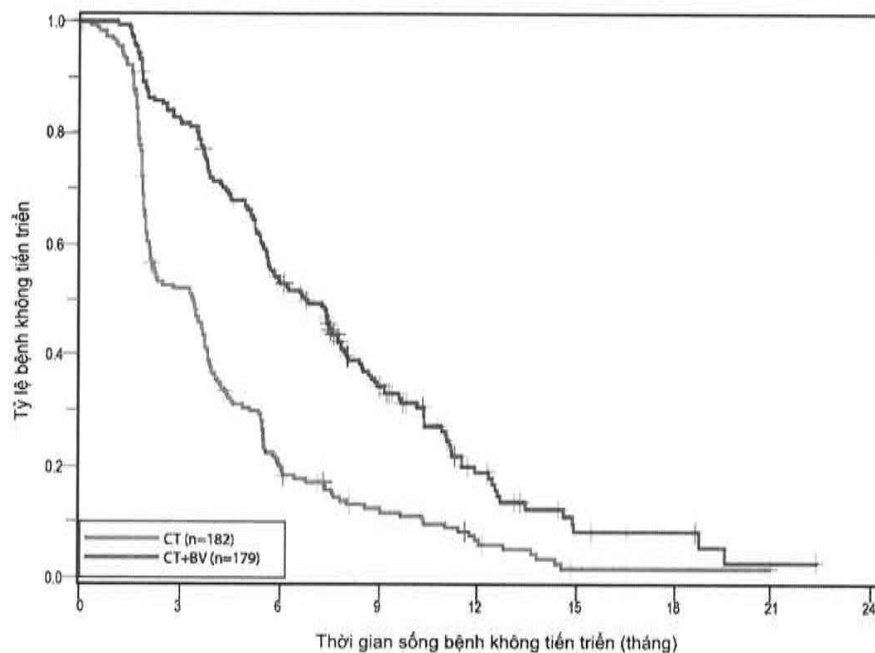
LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023



Số lượng bệnh nhân có nguy cơ

CT	182	92	35	18	9	1	1	0	0
CT+BV	179	144	91	51	19	6	4	1	0

Bảng 15: Kết quả về tính hiệu quả trong Nghiên cứu MO22224 theo hóa trị

Thông số hiệu quả	Paclitaxel		Topotecan		Doxorubicin liposome PEG hóa	
	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=60)	Hóa trị (N=55)	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=57)	Hóa trị (N=63)	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=62)	Hóa trị (N=64)
Thời gian sống bệnh không tiến triển theo nghiên cứu viên						
Trung vị, theo tháng (CI 95%)	9,6 (7,8; 11,5)	3,9 (3,5; 5,5)	6,2 (5,3; 7,6)	2,1 (1,9; 2,3)	5,1 (3,9; 6,3)	3,5 (1,9; 3,9)
Tỷ suất nguy cơ ^a (CI 95%)	0,47 (0,31; 0,72)		0,24 (0,15; 0,38)		0,47 (0,32; 0,71)	
Thời gian sống còn toàn bộ						
Trung vị, theo tháng (CI 95%)	22,4 (16,7; 26,7)	13,2 (8,2; 19,7)	13,8 (11,0; 18,3)	13,3 (10,4; 18,3)	13,7 (11,0; 18,3)	14,1 (9,9; 17,8)

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Thông số hiệu quả	Paclitaxel		Topotecan		Doxorubicin liposome PEG hóa	
	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=60)	Hóa trị (N=55)	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=57)	Hóa trị (N=63)	Bevacizumab kết hợp với hóa trị (N=62)	Hóa trị (N=64)
Tỷ suất nguy cơ ^a (CI 95%)	0,64 (0,41; 1,01)		1,12 (0,73; 1,73)		0,94 (0,63; 1,42)	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể						
Số bệnh nhân có bệnh đo được ở lần khám cơ bản	45	43	46	50	51	51
Tỷ lệ, % (CI 95%)	53 (39; 68)	30 (17; 44)	17 (6; 28)	2 (0; 6)	16 (6; 26)	8 (0; 15)
Thời gian đáp ứng						
Trung vị, theo tháng	11,6	6,8	5,2	NE	8,0	4,6

NE=Not Estimable (Không ước tính được).

^a theo mô hình rủi ro theo tỷ lệ Cox phân tầng

13.2.9 Ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum

Nghiên cứu AVF4095g

Tính an toàn và tính hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu chọn ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được [AVF4095g (NCT00434642)] nghiên cứu bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần trong điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum là những người chưa nhận hóa trị trước đó trong điều kiện tái phát hoặc điều trị bằng bevacizumab trước đó (N=484). Các bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng bevacizumab (15 mg/kg ngày 1) hoặc giả được 3 tuần một lần kết hợp với carboplatin (AUC 4, ngày 1) và gemcitabine (1000 mg/m² vào các ngày 1 và 8) trong 6 đến 10 chu kỳ sau đó duy trì với bevacizumab hoặc giả được đơn thuần cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên. Các tiêu chí đánh giá phụ là ORR và OS.

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Tuổi trung vị là 61 tuổi (28 đến 87 tuổi) và 37% bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tất cả các bệnh nhân có bệnh do được ở lần khám cơ bản, 74% có mức CA-125 cơ bản $> \text{ULN}$ (35 U/mL). PFI là 6 tháng đến 12 tháng ở 42% bệnh nhân và > 12 tháng ở 58% bệnh nhân. Tình trạng hoạt động ECOG là 0 hoặc 1 đối với 99,8% bệnh nhân.

Sự kéo dài có ý nghĩa thống kê về PFS đã được chứng minh ở các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với những người dùng giả được kết hợp với hóa trị (Bảng 16 và Hình 8). Đánh giá PFS độc lập bằng X quang nhất quán với đánh giá của nghiên cứu viên [HR 0,45 (CI 95%: 0,35; 0,58)]. OS không được cải thiện đáng kể khi thêm bevacizumab vào hóa trị [HR 0,95 (CI 95%: 0,77; 1,17)].

Bảng 16: Kết quả về tính hiệu quả trong Nghiên cứu AVF4095g

Thông số hiệu quả	Bevacizumab kết hợp với gemcitabine và carboplatin (N=242)	Giả dược kết hợp với gemcitabine và carboplatin (N=242)
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị, theo tháng	12,4	8,4
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%)	0,46 (0,37; 0,58)	
Giá trị p	< 0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể		
% bệnh nhân có đáp ứng tổng thể	78%	57%
Giá trị p	< 0,0001	

Hình 8: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống bệnh không tiến triển ở bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum trong Nghiên cứu AVF4095g

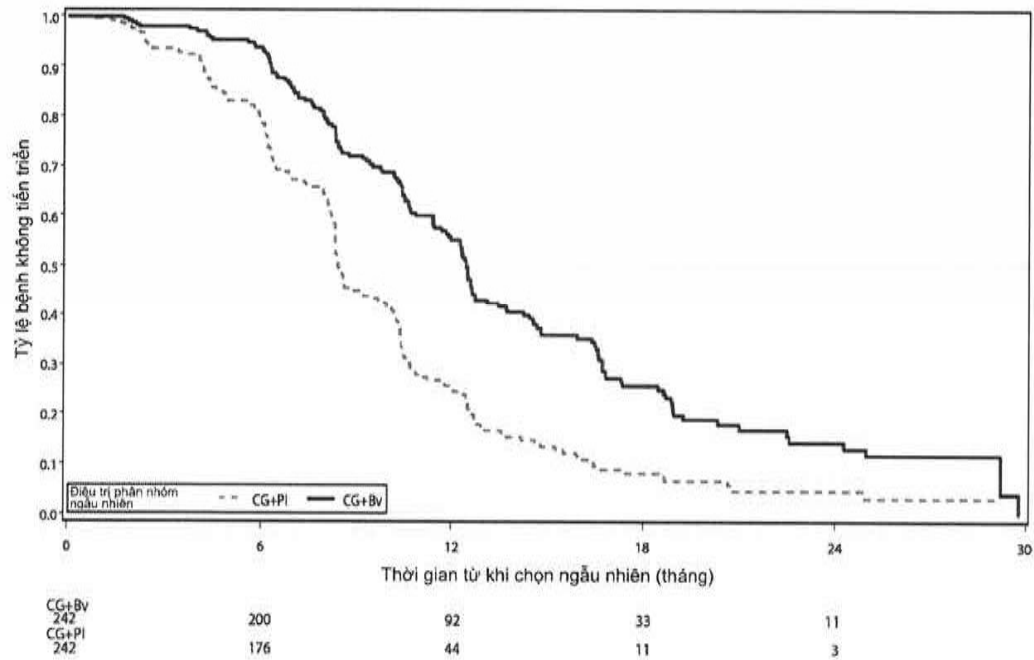
LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023



Nghiên cứu GOG-0213

Tính an toàn và tính hiệu quả của bevacizumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu chọn ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở [Nghiên cứu GOG-0213 (NCT00565851)] về bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần trong điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum chưa nhận quá một phác đồ hóa trị trước đó (N=673). Các bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng carboplatin (AUC 5) và paclitaxel (175 mg/m² qua đường tĩnh mạch trong 3 giờ) 3 tuần một lần trong 6 đến 8 chu kỳ (N=336) hoặc bevacizumab (15 mg/kg) 3 tuần một lần kết hợp với carboplatin (AUC 5) và paclitaxel (175 mg/m² qua đường tĩnh mạch trong 3 giờ) trong 6 đến 8 chu kỳ sau đó đến bevacizumab đơn trị (15 mg/kg 3 tuần một lần) cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí đánh giá chính là OS. Các tiêu chí đánh giá khác là PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên và ORR.

Tuổi trung vị là 60 tuổi (23 đến 85 tuổi) và 33% bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tám mươi ba phần trăm có bệnh do được ở lần khám cơ bản và 74% có mức CA-125 bất thường ở lần khám cơ bản. Mười phần trăm bệnh nhân đã nhận bevacizumab trước đó. Hai mươi sáu phần

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

trăm có PFI 6 đến 12 tháng và 74% có PFI > 12 tháng. Tình trạng hoạt động GOG là 0 hoặc 1 đối với 99% bệnh nhân.

Kết quả được trình bày trong Bảng 17 và Hình 9.

Bảng 17: Kết quả về tính hiệu quả trong nghiên cứu GOG-0213

Thông số hiệu quả	Bevacizumab kết hợp với carboplatin và paclitaxel (N=337)	Carboplatin và paclitaxel (N=336)
Thời gian sống còn toàn bộ		
Trung vị, theo tháng	42,6	37,3
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) (IVRS) ^a	0,84 (0,69; 1,01)	
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) (eCRF) ^b	0,82 (0,68; 0,996)	
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị, theo tháng	13,8	10,4
Tỷ suất nguy cơ (CI 95%) (IVRS) ^a	0,61 (0,51; 0,72)	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể		
Số bệnh nhân có bệnh đo được ở lần khám cơ bản	274	286
Tỷ lệ, %	213 (78%)	159 (56%)

^a HR được ước tính từ các mô hình rủi ro theo tỷ lệ Cox được phân tầng theo thời gian không điều trị trước khi ghi danh vào nghiên cứu này theo IVRS (interactive voice response system - hệ thống tương tác trả lời thoại) và tình trạng gỡ rối bằng phẫu thuật phụ.

^b HR được ước tính từ các mô hình rủi ro theo tỷ lệ Cox được phân tầng theo thời gian PFI trước khi ghi danh vào nghiên cứu này theo eCRF (electronic case report form - phiếu báo cáo ca bệnh điện tử) và tình trạng gỡ rối bằng phẫu thuật phụ.

Hình 9: Các đường cong Kaplan-Meier cho thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, vôi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy với platinum trong Nghiên cứu GOG-0213

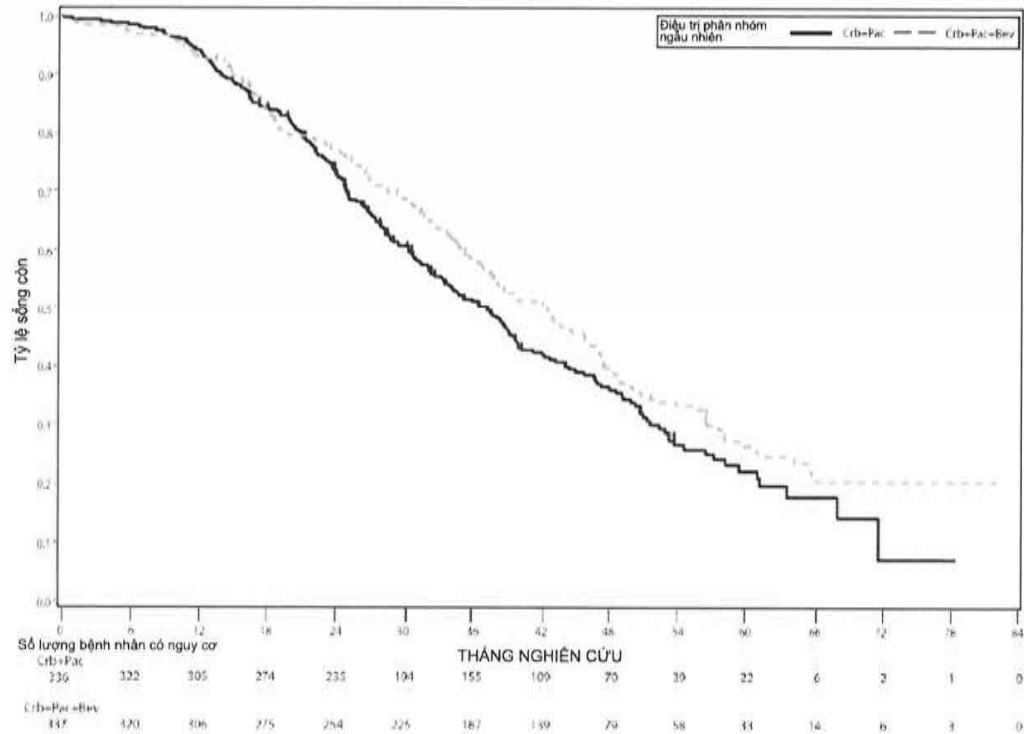
LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023



14 ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hồ sơ dược động học của bevacizumab đã được đánh giá bằng một xét nghiệm đo tổng nồng độ bevacizumab trong huyết thanh (tức là, xét nghiệm này không phân biệt giữa bevacizumab tự do và bevacizumab liên kết với phối tử VEGF). Dựa theo một phân tích dược động học nhóm đối tượng gồm 491 bệnh nhân đã dùng 1 đến 20 mg/kg bevacizumab hàng tuần, 2 tuần một lần hoặc 3 tuần một lần, dược động học của bevacizumab là tuyến tính và thời gian dự đoán sẽ đạt được hơn 90% nồng độ ở trạng thái ổn định là 84 ngày. Hệ số tích lũy sau khi dùng liều 10 mg/kg bevacizumab 2 tuần một lần là 2,8.

Mô phỏng theo nhóm đối tượng các mức độ phơi nhiễm bevacizumab đã cho thấy nồng độ đáy trung vị là 80,3 mcg/mL vào Ngày 84 (phân vị phần trăm thứ 10, 90: 45, 128) sau khi dùng liều 5 mg/kg hai tuần một lần.

Phân bố

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Thể tích phân bố trung tâm trung bình (% hệ số biến thiên [CV%]) là 2,9 (22%) L.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình (CV%) là 0,23 (33) L/ngày. Thời gian bán thải ước tính là 20 ngày (11 đến 50 ngày).

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Độ thanh thải của bevacizumab thay đổi theo cân nặng, giới tính và gánh nặng khối u. Sau khi hiệu chỉnh theo cân nặng, nam giới có độ thanh thải bevacizumab cao hơn (0,26 L/ngày so với 0,21 L/ngày) và thể tích phân bố trung tâm lớn hơn (3,2 L so với 2,7 L) so với nữ giới. Các bệnh nhân có gánh nặng khối u cao hơn (tại hoặc ở trên giá trị trung vị của diện tích bề mặt khối u) có độ thanh thải bevacizumab cao hơn (0,25 L/ngày so với 0,20 L/ngày) so với các bệnh nhân có gánh nặng khối u dưới trung vị. Trong Nghiên cứu AVF2107g, không có bằng chứng về tính hiệu quả thấp hơn (tỷ suất nguy cơ cho thời gian sống tổng thể) ở nam giới hoặc bệnh nhân có gánh nặng khối u cao hơn được điều trị bằng bevacizumab so với nữ giới và bệnh nhân có gánh nặng khối u thấp.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của bevacizumab ở bệnh nhi chưa được thiết lập. Trong các báo cáo từ y văn đã công bố, đã quan sát thấy các trường hợp hoại tử xương không thuộc hàm dưới ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi đã dùng bevacizumab. Bevacizumab không được phê duyệt để sử dụng ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Không quan sát thấy hoạt tính chống khối u ở tám bệnh nhi bị GBM tái hồi đã dùng bevacizumab và irinotecan. Việc thêm bevacizumab vào điều trị thường quy không tạo ra sự cải thiện tỷ lệ sống sót không có biến cố ở các bệnh nhân nhi được thu tuyển vào hai nghiên cứu lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, một nghiên cứu ở bệnh nhân u thần kinh đệm độ cao (n=121) và một nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư mô mềm cơ vân di căn hoặc ung thư mô mềm không phải ung thư cơ vân (n=154).

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Dựa theo phân tích dược động học nhóm đối tượng cho dữ liệu từ 152 bệnh nhân nhi và bệnh nhân trưởng thành trẻ tuổi bị ung thư (7 tháng đến 21 năm tuổi), độ thanh thải bevacizumab chuẩn hóa theo cân nặng ở bệnh nhân nhi là tương đương với ở người lớn.

Dữ liệu độc tính trên động vật mới sinh

Khi đuôi dài mới sinh có đĩa sụn tăng trưởng chưa cốt hóa đã có biểu hiện loạn sản đĩa sụn tăng trưởng sau 4 đến 26 tuần phơi nhiễm ở liều gấp 0,4 đến 20 lần liều khuyến nghị ở người (dựa trên mg/kg và mức độ phơi nhiễm). Tỷ lệ mắc mới và độ nặng của tình trạng loạn sản đĩa sụn tăng trưởng là có liên quan đến liều và hồi phục một phần sau khi ngưng điều trị.

Sử dụng ở người cao tuổi

Trong một phân tích cộng gộp mang tính thăm dò gồm 1745 bệnh nhân từ năm nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, có đối chứng, có 35% số bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tỷ lệ mắc mới ATE tổng thể đã tăng lên ở tất cả các bệnh nhân dùng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với những người hóa trị đơn thuần, bất kể tuổi tác; tuy nhiên, mức tăng tỷ lệ mắc mới ATE cao hơn ở các bệnh nhân ≥ 65 tuổi (8% so với 3%) so với các bệnh nhân < 65 tuổi (2% so với 1%) [xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng (7.4)].

15 DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

15.1 Khả năng gây ung thư, khả năng gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá khả năng sinh ung thư hoặc gây đột biến của bevacizumab.

Bevacizumab có thể làm suy giảm khả năng sinh sản. Khi đuôi dài cái được điều trị bằng bevacizumab với liều gấp 0,4 đến 20 lần liều khuyến nghị ở người đã có biểu hiện ngưng phát triển nang noãn hoặc không có hoàng thể, cũng như tình trạng suy giảm liên quan đến liều về trọng lượng buồng trứng và tử cung, tăng sinh nội mạc tử cung và số chu kỳ kinh nguyệt. Sau thời kỳ hồi phục kéo dài 4 hoặc 12 tuần, đã có một xu hướng gợi ý khả năng bình phục. Sau thời kỳ hồi phục kéo dài 12 tuần, không còn quan sát thấy tình trạng ngưng trưởng thành nang noãn, nhưng trọng lượng buồng trứng vẫn giảm vừa phải. Không còn

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

quan sát thấy tình trạng giảm tăng sinh nội mạc tử cung ở thời điểm hồi phục 12 tuần; tuy nhiên, tình trạng giảm trọng lượng tử cung, không có hoàng thể và giảm số chu kỳ kinh nguyệt vẫn rõ ràng.

15.2 Độc tính và/hoặc dược lý học trên động vật

Thỏ được cho dùng bevacizumab đã có biểu hiện giảm khả năng lành vết thương. Sử dụng các mô hình vết rạch da toàn bộ chiều dày và vết thương da hình tròn một phần độ dày, cho dùng bevacizumab đã dẫn đến giảm độ bền kéo của vết thương, giảm hình thành mô hạt và tái tạo da và chậm đóng vết thương.

16 QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 1 lọ x 4 mL (100 mg/4 mL)
- Hộp 1 lọ x 16 mL (400 mg/16 mL)

17 HẠN DÙNG

Lo (chưa mở)

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản phẩm đã pha loãng

Độ ổn định hóa học và vật lý trong khi sử dụng đã được chứng minh trong khoảng thời gian lên tới 35 ngày ở 2°C đến 8°C sau khi pha loãng và trong khoảng thời gian lên tới 48 giờ ở nhiệt độ không quá 30°C trong dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Dựa trên quan điểm vi sinh học, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay lập tức, thời gian và điều kiện bảo quản trong khi sử dụng sẽ thuộc trách nhiệm của người dùng và thường không quá 24 giờ ở 2°C đến 8°C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện trong các điều kiện vô khuẩn đã được kiểm soát và xác nhận.

18 THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

LPD Title: Bevacizumab/25 mg/ml/solution for intravenous infusion (2nd query response for new registration + S2 update)

LPD date: 22 Jul 2024

Country: Vietnam

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023

Bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F) trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Không làm đông lạnh.

Để biết điều kiện bảo quản sau khi pha loãng, xem *Hạn dùng* (17).

19 LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Xem *Chuẩn bị và Cách dùng* (5.9).

20 TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

21 TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Pharmacia and Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, Mỹ

™ Nhãn hiệu thương mại

Nếu bạn có câu hỏi y khoa về các sản phẩm dược phẩm của Pfizer Việt Nam, vui lòng truy cập trang web www.pfizermedicalinformation.vn của Bộ phận Thông tin Y khoa Pfizer, hoặc gửi qua trang web <https://pmiform.com/HCP/VN-V>.

LPD date: 22 Jul 2024

Reference USPI version: LAB-1185-5.0

Reference USPI date: 22 Feb 2023