

nhân trong nhóm chứng sử dụng hoá trị.

- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

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

Trong những thử nghiệm lâm sàng then chốt ở những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, đã ghi nhận sự tăng tỷ lệ toàn bộ các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch mức độ 3-5. Tỷ lệ này lên đến 5,6% ở nhóm bệnh nhân dùng Avastin so với 3,2% ở nhóm chứng dùng hoá trị liệu. Một trường hợp (0,2%) trong nhóm bệnh nhân dùng Avastin đã tử vong trong khi không có trường hợp tử vong nào ở nhóm dùng carboplatin-paclitaxel.

Những bệnh nhân đã từng bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, nếu được điều trị Avastin phối hợp với hoá trị liệu, sẽ có nguy cơ bị tái phát cao hơn so với khi được điều trị bằng hoá trị liệu đơn thuần.

Suy tim sung huyết

Trong những thử nghiệm lâm sàng với Avastin, suy tim sung huyết đã được quan sát thấy ở tất cả các chỉ định điều trị ung thư được nghiên cứu cho đến hiện nay, nhưng phần lớn là xảy ra ở những bệnh nhân bị ung thư vú di căn. Trong những nghiên cứu pha III (AVF2119g và E2100) trên bệnh nhân ung thư vú di căn, thấy có sự tăng suy tim sung huyết từ mức độ 3 trở lên ở những bệnh nhân được điều trị với Avastin. Tỷ lệ suy tim sung huyết ở những bệnh nhân được điều trị với Avastin biến thiên từ 2,9% đến 3,5% trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng là 1,4%. Phần lớn những bệnh nhân này cho thấy có sự cải thiện về triệu chứng và/hoặc chức năng thất trái sau điều trị nội khoa thích hợp.

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

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

Quá trình lành vết thương (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Vì Avastin có thể tác động bất lợi lên quá trình lành vết thương, những bệnh nhân vừa qua đại phẫu trong vòng 28 ngày trước khi bắt đầu điều trị Avastin đã bị loại không được tham gia vào những thử nghiệm pha III.

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

Đạm niệu (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung)

Trong những thử nghiệm lâm sàng, đạm niệu đã được báo cáo trong khoảng từ 0,7% đến 38% bệnh nhân được điều trị Avastin. Về mức độ trầm trọng, đạm niệu có thể thay đổi từ không có triệu chứng lâm sàng, thoáng qua, đạm niệu dạng vết cho đến hội chứng thận hư. Đạm niệu độ 3 được ghi nhận ở <3% bệnh nhân được điều trị; tuy vậy, đối với những bệnh nhân bị ung thư tế bào thận di căn và/hoặc tiến triển, tỷ lệ này lên đến 7%. Đạm niệu độ 4 (hội chứng thận hư) đã được quan sát thấy ở 1,4% bệnh nhân được điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng về Avastin, đạm niệu không kèm theo rối loạn chức năng thận và hiếm khi cần phải ngừng điều trị Avastin.

Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp có thể tăng nguy cơ đạm niệu khi điều trị với Avastin. Có bằng chứng gợi ý đạm niệu độ 1 có thể liên quan với liều lượng Avastin. Nên tiến hành xét nghiệm phát hiện đạm niệu trước khi khởi trị với Avastin. Trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng, mức đạm niệu $\geq 2g/24$ giờ đòi hỏi phải tạm ngưng dùng Avastin cho đến khi hồi phục lại ở mức $< 2g/24$ giờ.

Người già

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

2.6.1.1 Các bất thường trên xét nghiệm

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm độ 3 và 4 được ghi nhận có tỷ lệ tăng ($\geq 2\%$) trên bệnh nhân được điều trị Avastin so với bệnh nhân trong nhóm chứng là: tăng glucose huyết, giảm hemoglobin, giảm kali huyết, giảm

natri huyết, giảm số lượng bạch cầu, tăng thời gian prothrombin (PT), bình thường hóa trở lại các tỷ lệ bất thường của bệnh.

2.6.2 Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Bệnh não do tăng huyết áp:

Rất hiếm trường hợp bệnh não do tăng huyết áp được báo cáo, một vài trường hợp trong số đó đã tử vong (xem thêm phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

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

Hiếm có báo cáo về những bệnh nhân được điều trị với Avastin bị các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với hội chứng chất trắng não sau có thể hồi phục được (RPLS). Đây là moat rối loạn thần kinh hiếm gặp, biểu hiện qua những dấu hiệu và triệu chứng sau: chóng mặt, đau đầu, trạng thái tâm thần thay đổi, rối loạn thị giác hoặc mù võ não, có hoặc không kèm tăng huyết áp (xem thêm phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Thủng vách ngăn mũi

Rất hiếm có báo cáo về thủng vách ngăn mũi xảy ra trên những bệnh nhân được điều trị với Avastin.

Viêm cân mạc hoại tử, thường thứ phát sau các biến chứng trong việc lành vết thương, thủng hoặc tạo đường dò đường tiêu hóa (hiếm gặp)

2.7 Quá liều

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

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ ĐƯỢC LỢI

3.1 Các đặc tính dược lực

3.1.1 Cơ chế tác dụng

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

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

3.1.2 Các nghiên cứu về Hiệu quả/ Lâm sàng

Ung thư đại trực tràng di căn (mCRC)

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

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

Ngoài ra còn có thêm hai nghiên cứu được tiến hành cho điều trị bước một (NO16966) và điều trị bước hai (E3200) trên ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn, trong đó Avastin được dùng phối hợp với FOLFOX-4 (5FU/LV/Oxaliplatin) và XELOX (Capecitabine/Oxaliplatin) theo những phác đồ như sau:

- **NO16966:** Avastin 7,5mg/kg cân nặng, mỗi 3 tuần, phối hợp với capecitabine đường uống và oxaliplatin tiêm tĩnh mạch (XELOX); hoặc Avastin 5mg/kg cân nặng, mỗi 2 tuần, phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm nhanh, sau đó truyền 5-fluorouracil với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4).
- **E3200:** Avastin 10mg/kg cân nặng, mỗi 2 tuần, phối hợp với leucovorin và 5-fluorouracil tiêm nhanh, sau đó truyền 5-fluorouracil với oxaliplatin truyền tĩnh mạch (FOLFOX-4)

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

Thông số về hiệu quả chính của thử nghiệm này là tổng thời gian sống thêm.

Sử dụng Avastin cùng với IFL làm tăng có ý nghĩa thống kê tổng thời gian sống thêm, thời gian sống bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (xem bảng 2 để biết chi tiết). Lợi ích lâm sàng của Avastin, được đánh giá bằng thời gian sống thêm, được ghi nhận trên tất cả các phân nhóm bệnh nhân xác định từ trước, bao gồm những nhóm được xác định bởi tuổi, giới tính, tổng trạng, vị trí khối u nguyên phát, số cơ quan bị ảnh hưởng, và thời gian bệnh di căn.