**Avastin®** **أفاستين®**
Bevacizumab بيفاسيزوماب

Roche

عامل مضاد للسرطان

**التركيب**

*العنصر الفعال:* بيفاسيزوماب (مضاد للأجسام وحيد النسيلة مؤنسن، مصنوع من خلايا مبيض الهامستر الصيني [CHO]).
*الأسواغ:* تريهالوز ثنائي التميه، فوسفات الصوديوم، بوليسوربات ٢٠ (مصنوع من الذرة المعدّلة جينيا)، ماء لإعداد الحقن.

**شكل الدواء وكمية العنصر الفعال في كل وحدة**

مركز لإعداد محلول للتسريب (الحقن المتواصل).
سائل معقم صاف أو أبيض قليلا، غير ملون إلى أسمر فاتح، للتسريب عبر الوريد.
١ قارورة ذات ٤ ملليتر تحتوي على ١٠٠ ملغ من بيفاسيزوماب.
١ قارورة ذات ١٦ ملليتر تحتوي على ٤٠٠ ملغ من بيفاسيزوماب.

**دواعي الاستعمال/إمكانات الاستعمال**

*سرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي (المنتقل في الجسم)*
يوصف أفاستين (بيفاسيزوماب) للعلاج بالاختيار الأول لسرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي بالاشتراك مع العلاجات الكيميائية التالية:
- ٥-فليوروراسيل/حمض الفولينيك
- ٥-فليوروراسيل/حمض الفولينيك/إرينوتيكان
- كابيسيتابين/أوكساليبلاتين (كسيلوكس)
يوصف أفاستين للعلاج بالاختيار الثاني بالاشتراك مع صيغة علاج كيميائي تقوم على إرينوتيكان أو أوكساليبلاتين لمعالجة المرضى بسرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي الذي خضع في السابق لعلاج كيميائي يقوم على أوكساليبلاتين أو إرينوتيكان مع أفاستين أو من دونه.

*سرطان الثدي الانبثاثي*
يستعمل أفاستين (بيفاسيزوماب) بالاشتراك مع باكليتاكسيل للعلاج بالاختيار الأول لسرطان الثدي السالب-HER2 (مستقبل عامل النمو البشروي البشري) الانبثاثي.

*سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة المتقدم، الانبثاثي أو المعاود*
علاج بالاختيار الأول مع معالجة كيميائية تحتوي على سيسبلاتين وجيمسيتابين لسرطان الرئة غير الصدفي (الحرشفي)، غير ذي الخلايا الصغيرة، المتقدم، الانبثاثي أو المعاود، غير القابل للجراحة.

*سرطان الخلايا الكلوية المتقدم و/أو الانبثاثي*
يوصف أفاستين بالاشتراك مع إنترفيرون ألفا-٢a كعلاج بالاختيار الأول لمرضى سرطان الخلايا الكلوية المتقدم و/أو الانبثاثي الذين خضعوا لاستئصال الكلية.

*ورم الأرومة الأسفنجية (درجة ٤ حسب منظمة الصحة العالمية)*
يوصف أفاستين كعلاج أحادي للمرضى الذين عاودهم ورم الأرومة الأسفنجية (درجة ٤ حسب منظمة الصحة العالمية) بعد علاج سابق بتيموزولوميد.

*سرطان المبيض*
يوصف أفاستين بالاشتراك مع كاربوبلاتين وباكليتاكسيل لمعالجة المريضات المصابات بسرطان المبيض (FIGO مرحلتا ٣ و ٤) اللواتي لم يعالجن في السابق، ممن لم يمكن استئصال الورم لديهن بشكل كامل وممن يُنتظر ألا يستفدن من عملية جراحية جديدة بعد المعالجة الكيميائية (جراحة تقييمية (لتقييم مدى الاستجابة الورمية للعلاج الكيميائي) مع جراحة تمهيدية تزيل أكبر جزء ممكن من الكتلة المصابة، قبل المعالجة الكيميائية).
يوصف أفاستين بالاشتراك مع كاربوبلاتين وجيمسيتابين لمعالجة المريضات اللواتي يعاودهن سرطان حساس نحو البلاتين في المبيض الظهاري، أو في قناة فالوب، أو السرطان الصفاقي الأولي (مع فاصل بدون بلاتين لمدة ٦ شهور على الأقل).
يوصف أفاستين بالاشتراك مع باكليتاكسيل، توبوتيكان، أو دوكسوروبيسين الليبوزومي (محمول في حويصلة شحمية اصطناعية) الملبّس بالبوليثيلين غليكول لمعالجة المرضى المصابين بسرطان المبيض الظهاري، المقاوم للبلاتين، المعاود، أو سرطان قناة فالوب، أو السرطان الصفاقي الأولي اللواتي تلقين في السابق إلى حتى علاجين كيميائيين ولم يسبق لهن أن عولجن ببيفاسيزوماب أو بمثبطات أخرى لعامل النمو البطاني الوعائي.

*سرطان عنق الرحم*
يوصف أفاستين بالاشتراك مع العلاج الكيميائي (راجع "الخواص/التأثيرات"، "سرطان عنق الرحم") لمعالجة المريضات بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، أو المعاود، أو الانبثاثي.

**الجرعات وطريقة الاستعمال**

عامة
ينبغي أن تعطى جرعة أفاستين الابتدائية بالتسريب في الوريد على مدة ٩٠ دقيقة. إذا كان تحمل المريض للتسريب الأول جيدا فيمكن تخفيض مدة التسريب الثاني إلى ٦٠ دقيقة. وإذا تحمل المريض جيدا التسريب في مدة ٦٠ دقيقة، فيكفي آنذاك أن تستغرق جميع التسريبات الموالية ٣٠ دقيقة. لا ينبغي تسريب هذا المستحضر عبر الوريد بسرعة ولا أن يحقن دفعة واحدة في الوريد. كما لا ينبغي أن يعطى أفاستين مع محاليل الغلوكوز أو يمزج بها. لا يوصى بتخفيض جرعة أفاستين بسبب حدوث تأثيرات غير مستحبة. ينبغي في مثل هذه الحالات التوقف عن إعطاء أفاستين نهائيا أو مؤقتا (راجع "تحذيرات واحتياطات").

*سرطان القولون-المستقيم الانبثاثي*
تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها، للإعطاء بالتسريب عبر الوريد، كالآتي:
في العلاج بالاختيار الأول: ٥ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل أسبوعين أو ٧٫٥ ملغ/كلغ مرة في كل ٣ أسابيع.
في العلاج بالاختيار الثاني: ٥ ملغ/كلغ أو ١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين، أو ٧٫٥ ملغ/كلغ أو ١٥ ملغ/كلغ في كل ٣ أسابيع.
يوصى بمتابعة العلاج بأفاستين إلى حين تقدم المرض.

*سرطان الثدي الانبثاثي*
تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٠ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل أسبوعين أو ١٥ ملغ/كلغ مرة في كل ثلاثة أسابيع، تعطى بالتسريب عبر الوريد. يوصى بمتابعة العلاج بأفاستين إلى حين تقدم المرض الخبيث.

*سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة، المتقدم، الانبثاثي أو المعاود*
يعطى أفاستين بالاشتراك مع معالجة كيميائية تقوم على سيسبلاتين وجيمسيتابين في ٦ أطوار علاجية، ثم يعطى بعد ذلك وحده (علاج أحادي) إلى حين تقدم المرض. تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في العلاج المشترك مع المعالجة الكيميائية المشتملة على سيسبلاتين وجيمسيتابين في ٧٫٥ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل ٣ أسابيع بالتسريب عبر الوريد.

*سرطان الخلية الكلوية، المتقدم و/أو الانبثاثي*
تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٠ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل أسبوعين عن طريق التسريب في الوريد. يوصى بمتابعة العلاج بأفاستين إلى حين تقدم المرض. لم تجز بعدُ أي دراسة حول جرعة ٥ ملغ/كلغ من وزن الجسم.

*ورم الأرومة الأسفنجية (درجة ٤ حسب منظمة الصحة العالمية)*
تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٠ ملغ/كلغ، تعطى بالتسريب عبر الوريد مرة في كل أسبوعين. يوصى بمتابعة العلاج بأفاستين إلى حين تقدم المرض. لا تسمح المعطيات المتوافرة حاليا بالتوصية بجرعة ١٥ ملغ/كلغ في كل ٣ أسابيع.

*سرطان المبيض*
*المريضات اللواتي لم يتلقين العلاج من قبل:* يعطى أفاستين مع كاربوبلاتين وباكليتاكسيل خلال ٦ أطوار من العلاج، يعطى بعد ذلك أفاستين مدة ١٥ شهرا أو إلى حتى تقدم المرض، إذا حصل أن حدث ذلك قبل متم هذه المدة. تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ٧٫٥ ملغ/كلغ مرة في كل ٣ أسابيع، وتعطى بالتسريب في الوريد.
*المريضات الحساسات نحو البلاتين اللواتي عاودهن المرض:* يعطى أفاستين مع كاربوبلاتين وجيمسيتابين خلال ٦ إلى ١٠ أطوار علاجية. يعطى بعد ذلك أفاستين إلى حين تقدم المرض. تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٥ ملغ/كلغ من وزن الجسم تعطى مرة في كل ٣ أسابيع بالتسريب في الوريد.
*المريضات المقاومات للبلاتين اللواتي عاودهن المرض:* في الإعطاء المشترك مع باكليتاكسيل، توبوتيكان (المعطى أسبوعيا) أو دوكسوروبيسين الليبوزومي الملبّس بالبوليثيلين غليكول، تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٠ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل أسبوعين بالتسريب في الوريد. وعند إعطاء أفاستين بالاشتراك مع توبوتيكان، المعطى في الأيام ١-٥، تتحدد جرعته الموصى بها في ١٥ ملغ/كلغ من وزن الجسم مرة في كل ٣ أسابيع بالتسريب في الوريد.

*سرطان عنق الرحم*
يعطى أفاستين بالاشتراك مع باكليتاكسيل وسيسبلاتين أو باكليتاكسيل وتوبوتيكان. تتحدد جرعة أفاستين الموصى بها في ١٥ ملغ/كلغ مرة في كل ٣ أسابيع بالتسريب في الوريد.

*إرشادات خاصة متعلقة بالجرعات*
*الأطفال والمراهقون*
لم تجز بعد أي دراسة حول سلامة أفاستين وفعاليته في المرضى الأطفال والمراهقين. ينبغي في هذا الصدد أن تؤخذ بعين الاعتبار نتائج التجارب على الحيوان التي أسفرت عن سوء تنسج المشاشة (راجع "معطيات قبل سريرية").
*المرضى المسنون*
لا يحتاج إلى تعديل الجرعة فيما يخص المرضى المسنين (راجع "تحذيرات واحتياطات" و "التأثيرات غير المستحبة").
*قصور الكلى*
لم تجز أي دراسة حول سلامة أفاستين وفعاليته في المرضى المصابين بقصور وظيفة الكلى.
*قصور الكبد*
لم تجز أي دراسة حول سلامة أفاستين وفعاليته في المرضى المصابين بقصور وظيفة الكبد.

**موانع الاستعمال**

فرط الحساسية نحو العنصر الفعال أو نحو أحد العناصر التي يتركب منها المستحضر.
فرط الحساسية نحو المستحضرات المصنوعة من خلايا مبيض الهمستر الصيني أو نحو غيرها من مضادات الأجسام المأشوبة البشرية أو المؤنسنة.
الحمل.

**تحذيرات واحتياطات**

لأجل تحسين التتبع الاسترسالي للأدوية البيولوجية (تدوين وتوثيق جميع المعطيات المتعلقة بالمستحضر منذ صناعته إلى استعماله)، يجدر تدوين الاسم التجاري أفاستين بوضوح في ملف المريض. إن موافقة الطبيب الذي وصف الدواء ضرورية قبل تغيير أفاستين بدواء بيولوجي آخر. لا تنطبق المعلومات التي تحتوي عليها هذه النشرة المهنية إلا على أفاستين.

*انثقاب معدي-معوي والناسور*
إن المرضى معرضون جدا لخطر الانثقاب المعدي-المعوي وانثقاب الحويصلة المرارية تحت المعالجة بأفاستين (أنظر "التأثيرات غير المستحبة"). يجب إيقاف إعطاء أفاستين نهائيا إذا ما تعرض المريض لانثقاب معدي-معوي خلال العلاج.
إن المريضات المصابات بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، أو المعاود، أو الانبثاثي اللواتي يتلقين العلاج بأفاستين معرضات جدا للإصابة بالناسور بين المهبل والسبيل المعدي-المعوي (ناسور ما بين المهبل والسبيل المعدي-المعوي؛ راجع: "التأثيرات غير المستحبة").

*الناسور غير المعدي-المعوي*
إن المرضى المعالجين بأفاستين قد يكون خطر إصابتهم بالناسور كبيرا (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). ينبغي التوقف نهائيا عن إعطاء أفاستين للمرضى المصابين بناسور الرغامي والمريء أو بناسور آخر من درجة ٤. لا تتوافر سوى معلومات محدودة فيما يخص متابعة إعطاء أفاستين للمرضى المصابين بأنواع أخرى من الناسور. ينبغي التفكير في إيقاف العلاج بأفاستين في حالات الناسور الداخلي خارج السبيل المعدي-المعوي.

*النزف*
إن المرضى المعالجين بأفاستين يحتمل كثيرا أن يعانوا النزف، خصوصا النزف المرتبط بالورم (راجع "التأثيرات غير المستحبة، النزف"). ينبغي التوقف نهائيا عن إعطاء أفاستين للمرضى الذين يعانون النزف من درجة ٣ أو ٤ تحت العلاج بهذا الدواء.
أقصي من الدراسات السريرية حول أفاستين جميع المرضى المصابين بانبثاثات ورمية غير معالجة في الجهاز العصبي المركزي، والتي تم تقييمها عن طريق التصوير الطبي أو بناء على العلامات والأعراض. لذلك لم يمكن تقييم خطر التعرض للنزف على مستوى الجهاز العصبي المركزي لدى هؤلاء المرضى في إطار الدراسات السريرية الموزعة بالصدفة (راجع "النزف الرئوي ونفث الدم"). ينبغي مراقبة المرضى بحثا عن علامات أو أعراض تدل على نزف في الجهاز العصبي المركزي. إذا وقع نزف داخل الجمجمة فينبغي إيقاف العلاج بأفاستين. بما أن الاستعمال اليومي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (حمض الأسيتيل ساليسيليك بجرعات تتجاوز ٣٢٥ ملغ في اليوم، أو غيرها من هذه المضادات) قد أقصي من الدراسات السريرية، فلا تتوفر على أي معلومة عن استعمال أفاستين بالاشتراك مع مثل هذه المواد.
لا تتوفر على أي معلومة حول سلامة إعطاء أفاستين للمرضى المصابين باضطرابات دموية وراثية أو باعتلال تخثري مكتسب، أو للمرضى الذين تلقوا، قبل الشروع في العلاج بأفاستين، مضادات التخثر لمعالجة الانصمام الخثاري، حيث أقصي مثل هؤلاء المرضى من الدراسات السريرية. لهذا يجب اتخاذ الحذر قبل إعطاء أفاستين لمثل هؤلاء المرضى. ولا نتوفر إلا على معلومات قليلة فيما يتعلق بالمرضى الذين تلقوا مضادات التخثر في إطار العلاج الوقائي. ولكن لم يظهر أنه لم تتفاقم نسبة حالات النزف من درجة ٣ أو أكثر لدى هؤلاء المرضى. ينطبق هذا كذلك على الأشخاص الذين أصيبوا بخثار وريدي خلال العلاج بأفاستين وتلقوا تزامنا جرعة كاملة من وارفارين. ليست لدينا أي معلومة عن استعمال أفاستين بالاشتراك مع أسينوكومارول أو فينبروكومون.

*النزف الرئوي ونفث الدم*
إن مرضى سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة الذين يتلقون أفاستين يحتمل كثيرا أن تصيبهم حالات شديدة من النزف الرئوي أو نفث الدم، وحتى المميتة في البعض منها (راجع "التأثيرات غير المستحبة، النزف المرتبط بالورم"). لا ينبغي إعطاء أفاستين للمرضى الذين عانوا حديثا من نزف الرئة أو نفث الدم (أكثر من نصف ملعقة صغيرة من الدم في كل نوبة).

*فرط ضغط الدم*
لوحظ وقوع فرط ضغط الدم بوتيرة عالية في المرضى الخاضعين للعلاج بأفاستين. وتشير المعطيات المتعلقة بالسلامة السريرية للمستحضر إلى أن وقوع فرط الضغط مرتبط بكمية الجرعة المعطاة. قبل الشروع في العلاج بأفاستين ينبغي التحكم الكافي في فرط الضغط الموجود من قبل. لا نتوفر على أي معلومة حول تأثير أفاستين في المرضى الذين كانوا مصابين بفرط الضغط غير المعالج عند الشروع في إعطاء هذا المستحضر. يوصى بمراقبة ضغط الدم خلال العلاج بأفاستين (راجع "التأثيرات غير المستحبة").
لقد تمت في معظم الحالات السيطرة بشكل كاف على فرط الضغط باستعمال مضادات فرط الضغط العادية المناسبة لكل مريض حسب حالته الخاصة. إذا كان فرط ضغط الدم بالغا سريريا ولم يمكن التحكم فيه كفاية بواسطة علاج مضاد لفرط الضغط، أو إذا عانى المريض نوبة فرط ضغط الدم أو اعتلالا دماغيا ضغطيا، فينبغي إيقاف العلاج بأفاستين نهائيا (راجع كذلك أسفله "التأثيرات غير المستحبة"، "تجربة ما بعد التسويق").

*الاعتلال الدماغي*
*اعتلال دماغي ضغطي*
وردت حالات نادرة جدا من الاعتلال الدماغي الضغطي، أدى بعضها إلى الوفاة. من بين أعراض هذا الاعتلال: الصداع، فتور الانتباه، الاختلاط الذهني، الذهول، مع تشنجات أو دونها (راجع "التأثيرات غير المستحبة" و "فرط الضغط").
*متلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر*
ظهرت في حالات نادرة أثناء العلاج بأفاستين أعراض مطابقة لمتلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر (RPLS)، وهو اضطراب عصبي نادر له علامات وأعراض نذكر منها: نوبات اختلاج، صداع، تغيرات الحالة الذهنية/النفسية، اضطراب الرؤية أو عمى قشري، مع أو دون ارتفاع الضغط المصاحب. يجب إثبات تشخيص هذا الاعتلال بالتصوير الطبي للدماغ، ومن الأفضل بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي. يوصى للمرضى الذين يصيبهم اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر بمعالجة الأعراض الخصوصية، بما فيها فرط الضغط، والتوقف عن العلاج بأفاستين. ليست لدينا أي معلومة حول سلامة إعادة إعطاء أفاستين من جديد للمرضى الذين سبق أن عانوا متلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر (راجع "التأثيرات غير المستحبة").
إن التشخيص التفريقي بين اعتلال الدماغ الضغطي ومتلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر قد لا يكون سهلا، ومن الممكن أيضا أن تتكون أشكال مختلطة في ذلك.

*الانصمام الخثاري الشرياني*
حدثت خلال الدراسات السريرية حالات من الانصمام الخثاري الشرياني مثل السكتة (حادثة وعائية دماغية) ونوبة إقفار الدم العابر واحتشاء عضلة القلب في المرضى الخاضعين للعلاج بأفاستين مع العلاج الكيميائي أكثر مما وقعت في المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي وحده (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). يجب التوقف نهائيا عن العلاج بأفاستين إذا أصيب المريض بانصمام خثاري شرياني. إن المرضى الذين عانوا فيما سبق انصماما خثاريا شريانيا، أو داء السكري، أو الذين يتجاوز عمرهم ٦٥ سنة، ويتلقون علاجا بأفاستين مع معالجة كيميائية معرضون كثيرا للإصابة بالانصمام الخثاري الشرياني أثناء العلاج بأفاستين. لذلك ينبغي توخي الحذر الشديد عند إعطاء أفاستين لمثل هؤلاء المرضى.

*الانصمام الخثاري الوريدي*
من المحتمل أن يصاب المرضى الخاضعون للعلاج بأفاستين بالانصمام الخثاري الوريدي، بما في ذلك الانصمام الرئوي (راجع "التأثيرات غير المستحبة").
إن المريضات اللواتي يتلقين أفاستين لمعالجة سرطان عنق الرحم المعاند للعلاج أو المعاود أو الانبثاثي يمكن أن يكنّ جد معرضات للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). ينبغي إيقاف العلاج بأفاستين لدى المرضى الذين تصيبهم آفات انصمامية خثارية وريدية تهدد الحياة (درجة ٤)، بما في ذلك الانصمام الرئوي. وتلزم المراقبة الدقيقة للمرضى الذين يعانون وقائع انصمامية خثارية وريدية من درجة ≤ ٣.

*قصور القلب الاحتقاني*
وردت في الدراسات السريرية وقائع مرتبطة بقصور القلب الاحتقاني؛ تأرجحت الأعراض بين انخفاض لاأعراضي في حصة دفق البطين الأيسر إلى قصور القلب الاحتقاني الأعراضي الذي يتطلب المعالجة أو حتى دخول المريض المستشفى. إن معظم حالات قصور القلب الاحتقاني قد كانت لدى مرضى مصابين بسرطان الثدي الانبثاثي ممن سبقت معالجتهم بالأنثراسيكلينات أو تلقوا علاجا سابقا بالأشعة على جدار الصدر الأيسر أو كانت لديهم عوامل خطر أخرى تعرضهم للإصابة بقصور القلب الاحتقاني، مثل مرض قلبي إكليلي موجود من قبل أو الخضوع تزامنا لمعالجة مسممة للقلب (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). يجب توخي الحذر عند إعطاء أفاستين للمرضى الذين يعانون مرضا قلبيا وعائيا بالغا على المستوى السريري أو الذين كانوا مصابين من قبل بقصور قلبي.

*قلة العدلات*
لوحظت زيادة وقوع نقص العدلات الشديد أو نقص العدلات الحمي أو التعفن مع نقص العدلات الشديد (بما في ذلك بعض الحالات المميتة) في المرضى الخاضعين للعلاجات الكيميائية المسممة للنخاع زائد أفاستين، مقارنة بالعلاج الكيميائي وحده (راجع "التأثيرات غير المستحبة").

*التندب (التئام الجروح)*
إن استعمال أفاستين قد يعرقل التئام الجرح (راجع "معطيات قبل سريرية" و "التأثيرات غير المستحبة"). وردت حالات خطيرة من مضاعفات التندب أدى بعضها إلى الوفاة. يجب أن لا يبدأ العلاج بأفاستين إلا بعد مرور ٢٨ يوما على الأقل على عملية جراحية كبيرة، أو بعد أن يلتئم الجرح تماما. والمرضى الذين يعانون مضاعفات في التئام الجرح خلال العلاج بأفاستين يجب أن يتوقفوا عن هذا العلاج حتى يلتئم جرحهم تماما. وفي حالة إجراء عملية جراحية انتقائية، ينبغي التوقف عن العلاج بأفاستين.
وردت بالاقتران مع استعمال أفاستين حالات من التهاب اللفافة الناخر أدى بعضها إلى الوفاة. وقعت هذه الحالات أساسا لدى مرضى ذوي عوامل الخطر مثل الكبح المناعي، واضطراب التندب (التئام الجروح)، وانثقاب معدي-معوي وتكون الناسور. ينبغي إيقاف العلاج في حال المرضى الذين يعانون التهاب اللفافة الناخر، وينبغي الشروع فورا في العلاج الملائم (راجع "التأثيرات غير المستحبة").

*البيلة البروتينية*
كانت نسبة وقوع البيلة البروتينية في الدراسات السريرية أكبر في المرضى الخاضعين للعلاج بأفاستين بالاشتراك مع المعالجة الكيميائية مما في المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية وحدها. وقعت أحيانا بيلة بروتينية من درجة ٤ (متلازمة كلوية) في مرضى يتلقون العلاج بأفاستين (راجع "التأثيرات غير المستحبة"). يوصى بالتوقف نهائيا عن إعطاء أفاستين للمرضى الذين تصيبهم بيلة بروتينية من درجة ٤.

*تفاعلات فرط الحساسية / تفاعلات ناجمة عن التسريب*
وقعت تفاعلات فرط الحساسية/تفاعلات ناجمة عن التسريب بكثرة (إلى حتى ٥% من المرضى المعالجين ببيفاسيزوماب) في بعض الدراسات السريرية. من بين التفاعلات الناجمة عن التسريب التي وردت في الدراسات السريرية وفي تجربة ما بعد التسويق: فرط ضغط الدم، نوبات فرط الضغط مقترنة بعلامات وأعراض عصبية، صفير عند التنفس، نقص التشبع بالأكسجين، فرط الحساسية درجة ٣ حسب معايير السمية العامة المحددة لدى المعهد الوطني للسرطان (NCI-CTC)، الألم في الصدر، الآلام الرأس، أعراض شبه زكامية، تعرّق. يمكن أن تظهر هذه الأعراض خلال عملية التسريب أو مباشرة بعدها، أو حتى بعد يومين من إجراء التسريب. يوصى بمراقبة المرضى عن كثب خلال إعطاء أفاستين وبعده. وينبغي التوقف عن تسريب أفاستين والشروع في علاج دوائي ملائم إذا ما حدثت تفاعلات شديدة ناجمة عن التسريب/تفاعلات فرط الحساسية. ليست لدينا أي معلومة حول استعمال علاج تمهيدي. كما لا نملك أي معلومة عن الطريقة الأنسب لتعرّف المرضى الذين يمكن معاودة علاجهم بأفاستين دون خطر بعد معالجتهم تفاعلا شديدا بسبب التسريب.

*تفاعل المناعة*
أجريت فحوص بالمعايرة المناعية لتقصي مضادات الأجسام مضادة لأفاستين لدى مرضى من دراستين من الطور الثالث تلقوا فيهما المعالجة المساعدة لسرطان القولون. تم الكشف عن مضادات الأجسام مضادة لأفاستين لدى ١٤ من أصل ٢٢٣٣ مريضا (٠٫٦%)، بما في ذلك مضادات مبطلة لدى ثلاثة من هؤلاء المرضى موجبي مضادات الأجسام.
لا تُعرف الدلالة السريرية للتفاعل المناعي نحو أفاستين. في جميع الأحوال، ما من تأثير من التأثيرات غير المستحبة التي عاناها المرضى الذين تكونت لديهم مضادات لأفاستين أبان عن ارتباط بفرط الحساسية نوع I أو بتفاعل فرط الحساسية نوع III للمركب المناعي (المركب مضاد/مستضد).
إن المعطيات المتعلقة بالتفاعل المناعي تتوقف كثيرا على حساسية وخصوصية الاختبارات المستعملة ويمكن أن تتأثر بعوامل عدة، مثل مناولة العينات، وتوقيت أخذ العينة، والتفاعل بين الأدوية، والعلاجات المتزامنة، والمرض الأصل. لهذه الأسباب، فإن مقارنة ظهور مضادات أفاستين ما بين دواعي الاستعمال المختلفة أو مع ظهور مضادات الأجسام مضادة لبروتينات علاجية أخرى يمكن أن يكون مضللا.

*نخر عظم الفك*
ورد وقوع نخر عظم الفك لدى بعض مرضى السرطان المعالجين بأفاستين، وكان معظمهم قد تلقى علاجا سابقا أو متزامنا بالبيسفوسفونات عن طريق الوريد، مما يعرف معه احتمال الإصابة بالنخر العظمي في الفك. يوصى لذلك بالحذر الخاص عند الإعطاء المتزامن أو المتعاقب لأفاستين والبيسفوسفونات المعطاة عن طريق الوريد. تعتبر العمليات الجراحية القاسية (عمليات لا تراعي كثيرا آفات الجراحة كالبضع على خطوط كبيرة والألم واحتمال التعفن، مثلا) على الأسنان كذلك عاملا من عوامل خطر الإصابة بنخر عظم الفك. ينبغي إجراء فحص للأسنان واعتماد تدابير العناية الوقائية المناسبة للأسنان قبل الشروع في العلاج بأفاستين. يجب على المرضى الذين يتلقون أو سبق أن تلقوا علاجا بالبيسفوسفونات عن طريق الوريد أن يتجنبوا إذا أمكن الخضوع لعمليات جراحية قاسية على الأسنان.

*الاستعمال داخل الزجاجية*
أفاستين ليس مناسبا للاستعمال داخل الزجاجية.

*اضطرابات العيون*
وردت حالات منعزلة وحالات متتالية من التفاعلات البصرية الخطيرة على إثر الاستعمال غير المصادق عليه لأفاستين داخل الزجاجية. شملت هذه التفاعلات التهاب باطن العين التعفني، التهاب داخل العين مثل التهاب باطن العين غير التعفني، التهاب العنبية والتهاب الزجاجية، انفصال الشبكية، انفصال الظهارية الصبغي، ارتفاع ضغط داخل العين، نزف داخل العين مثل النزف الزجاجي أو النزف الشبكي ونزف الملتحمة. نتج عن بعض هذه التفاعلات فقد البصر بدرجات مختلفة، بما فيها عمى دائم.

*التأثيرات الجهازية بعد الاستعمال داخل الزجاجية*
لقد تبين حدوث انخفاض في تركيزات عامل نمو البطانة الوعائية في الدورة الدموية بعد العلاج المضاد لعامل نمو البطانة الوعائية بالإعطاء داخل الزجاجية. ورد بعد حقن مثبطات عامل نمو البطانة الوعائية داخل الزجاجية حدوث تفاعلات غير مستحبة جهازية شملت حالات نزف غير نزف العين وتفاعلات الانصمام الخثاري الوريدي، ويحتمل نظريا أن يكون لهذه ارتباط بتثبيط عامل نمو البطانة الوعائية.

*قصور المبيض/الخصوبة (راجع "الحمل والإرضاع" و "التأثيرات غير المستحبة")*
يمكن أن يضر أفاستين بخصوبة الإناث. ولذلك، ينبغي في حالة النساء القادرات على الإنجاب التفكير في مختلف التدابير للحفاظ على الخصوبة قبل الشروع في العلاج بأفاستين.

**التفاعلات الدوائية**

*تأثير الأدوية المضادة للأورام على حركية بيفاسيزوماب في الجسم*
لم يتبين من نتائج تحليل الحركة الدوائية لدى المجموعة أي تفاعلات ناجمة عن الحركة الدوائية لها تأثير سريري هام على حركية أفاستين عند الإعطاء المشترك مع معالجة كيميائية. لم يلاحظ أي فرق هام إحصائيا أو سريريا في تصفية أفاستين لدى المرضى تحت العلاج الأحادي بأفاستين، مقارنة بالمرضى تحت العلاج المشترك بأفاستين وإنترفيرون ألفا-٢a أو علاجات كيميائية أخرى (إ ف ل، ف ل، كاربوبلاتين-باكليتاكسيل، كابيسيتابين، دوكسوروبيسين، سيسبلاتين/جيمسيتابين).

*تأثير بيفاسيزوماب على الحركة الدوائية لمضادات الأورام الأخرى*
تبين من نتائج دراسة حول التفاعلات الدوائية أجريت بهذا الصدد (AVF3135g)، أن بيفاسيزوماب ليس له تأثير بتكرر على حركية إرينوتيكان ومستقلبه النشيط SN38. وتبين من نتائج دراسة (NP18587) أجريت على مرضى مصابين بسرطان القولون/المستقيم الانبثاثي أن بيفاسيزوماب لا يؤثر كثيرا على حركية كابيسيتابين ومستقلباته، ولا على حركية أوكساليبلاتين، كما تبين من تحديد المحتوى من البلاتين الحر والكامل. لم تبين نتائج الدراسة BO17704 أي تأثير بالغ لبيفاسيزوماب على حركة سيسبلاتين الدوائية. إن نتائج الدراسة BO17704 لا تسمح باستنتاج خلاصات أكيدة فيما يخص تأثير بيفاسيزوماب على الحركة الدوائية لجيمسيتابين، نظرا للاختلافات الكبيرة بين المرضى وقلة عددهم.
لم تبين نتائج الدراسة BO17705 أي تأثير بالغ لبيفاسيزوماب على الحركة الدوائية لإنترفيرون ألفا-٢a.

*مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومضادات التخثر*
فيما يخص استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مضادات التخثر مع العلاج بأفاستين، راجع "تحذيرات واحتياطات".

*بيفاسيزوماب بالاشتراك مع سونيتينيب*
ورد خلال دراستين سريريتين أجريتا على مرضى مصابين بسرطان الخلايا الكلوية الانبثاثي حدوث فقر الدم الانحلالي الناتج عن اعتلال الأوعية الدقيقة (MAHA) لدى ٧ من بين ١٩ مريض تلقوا بيفاسيزوماب (١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين) بالاشتراك مع سونيتينيب (٥٠ ملغ في اليوم).
MAHA اضطراب حالّ للدم يمكن أن يظهر معه تفتيت الكريات الحمر وأنيميا ونقص الصفيحات. زيادة على ذلك عانى بعض هؤلاء المرضى فرط ضغط الدم (بما فيه أزمة ضغطية)، وارتفاع نسبة الكرياتينين، وأعراض عصبية. وكل هذه الحالات كانت تزول بعد التوقف عن إعطاء بيفاسيزوماب وسونيتينيب.

*المعالجة بالأشعة*
هناك ما يدل على أن نسبة حدوث التعفنات تزيد عندما يستعمل أفاستين إضافة إلى العلاج الإشعاعي (استعمال غير مسموح به في أي مرض). أنظر "التأثيرات غير المستحبة".

**الحمل والإرضاع**

الحمل
بما أن تكوّن الأوعية يلعب دورا حاسما في تكوّن الجنين فإن تثبيط تكون الأوعية بعد إعطاء أفاستين قد يؤثر سلبيا في مصير الحمل. لم تجز أي دراسات كافية ومقارنة بدقة بحالات شاهدة على المرأة الحامل. بما أن الغلوبولينات المناعية (IgG) تعبر حاجز المشيمة فمن المتوقع أن يثبط أفاستين تكون أوعية الجنين. لهذا لا ينبغي استعمال أفاستين خلال الحمل. يجب على المرأة في سن الإنجاب أن تخضع لطريقة موثوق بها لمنع الحمل خلال العلاج بأفاستين. وينبغي، لأسباب تتعلق بحركية هذا الدواء في الجسم، أن تستمر المرأة في اتباع طرق منع الحمل لمدة ستة أشهر على الأقل بعد آخر جرعة من أفاستين. لقد تبين أن أفاستين له تأثير سمّي ومسخي على جنين الأرنب (راجع "معطيات قبل سريرية").

*الخصوبة (أنظر "تحذيرات واحتياطات" و "التأثيرات غير المستحبة")*
بينت الدراسات على الحيوان حول السلامة، أعطيت خلالها جرعات متكررة، أن بيفاسيزوماب يمكن أن يكون له أثر ضار بخصوبة الإناث (راجع "الخواص/التأثيرات" و "معطيات قبل-سريرية"). وفي دراسة فرعية أجريت على ٢٩٥ امرأة في سن قبل الإياس (قبل انقطاع الطمث) تبين ظهور حالات جديدة من قصور وظيفة المبيض بعدد أكبر في مجموعة بيفاسيزوماب مقارنة بالمجموعة الشاهدة. وبعد إيقاف العلاج ببيفاسيزوماب عادت وظيفة المبيض إلى طبيعتها لدى معظم المريضات. لا تُعرف تأثيرات العلاج ببيفاسيزوماب على الخصوبة في المدى البعيد.

الإرضاع
لا نعلم هل يمر بيفاسيزوماب إلى حليب الأم أم لا. بما أن الغلوبولينات المناعية (IgG) تفرز في حليبها وأن أفاستين قد يثبط نمو وتطور الرضيع، فينبغي على المرأة أن تتخلى عن الإرضاع خلال العلاج بأفاستين وكذلك خلال ستة أشهر على الأقل بعد استعمال آخر جرعة من أفاستين.

**التأثير في القدرة على قيادة السيارات وتشغيل الآلات**

لم تجز بعد أي دراسة حول التأثير في القدرة على قيادة السيارات وتشغيل الآلات. ولكن ليس هناك ما يدل على أن العلاج بأفاستين يزيد في التأثيرات غير المستحبة التي من شأنها أن تخل بالقدرة على قيادة السيارات أو تشغيل الآلات، أو أن تؤثر سلبيا على القدرات الذهنية/النفسية.

**التأثيرات غير المستحبة**

خضع ما يزيد عن ٥٢٠٠ مريض للمعالجة من مختلف أنواع الأورام الخبيثة في دراسات سريرية حول أفاستين (غالبا بالاشتراك مع معالجة كيميائية). نورد أسفله هامش السلامة الذي أسفرت عنه دراسة هذه المجموعة. تمثلت التأثيرات غير المستحبة التي لوحظت بأكبر وتيرة في جميع الدراسات السريرية فيما يلي: فرط ضغط الدم، تعب أو وهن، إسهال، غثيان، ألم البطن.
تمثلت التأثيرات غير المستحبة الأخطر فيما يلي:
- انثقاب معدي-معوي
- نزف، بما في ذلك النزف الرئوي أو نفث الدم، الذي حدث أكثر لمرضى سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة
- انصمام خثاري شرياني
إن حدوث فرط ضغط الدم والبيلة البروتينية والإدماء المخاطي الجلدي والرئوي مرتبط بكمية الجرعة المعطاة.
تم ترتيب التأثيرات غير المستحبة في طبقات كالتالي: كثيرا جدا (≥١/١٠)، كثيرا (≥١/١٠٠ إلى <١/١٠)، أحيانا (≥١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠)، نادرا (≥١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠)، نادرا جدا (<١/١٠٠٠٠). يتمثل معظم التأثيرات غير المستحبة في تفاعلات تلاحظ عادة مع العلاج الكيميائي. غير أن أفاستين يمكن أن يجعل هذه التفاعلات تتفاقم إذا استعمل مع عناصر العلاج الكيميائي. من الأمثلة على هذا، خلل الإحساس الاحمراري في راحة اليد وأخمص القدم (متلازمة اليد والقدم) تحت العلاج بدوكسوروبيسين في ليبوزومات ملبّسة بالبوليثيلين غليكول أو كابيسيتابين، واعتلال عصبي حسي محيطي مع باكليتاكسيل أو أوكساليبلاتين واضطراب الأظافر أو سقوط الشعر المؤقت (حاصة) مع باكليتاكسيل.

*التعفنات والانتشار بالطفيليات*
*كثيرا:* إنتان الدم، خراج، التهاب الهلل، تعفن
*نادرا:* التهاب اللفافة الناخر
*اضطرابات الدورة الدموية والجهاز اللمفاوي*
*كثيرا جدا:* نقص العدلات الحمّي، نقص الكريات البيض، نقص العدلات، نقص الصفيحات
*كثيرا:* أنيميا، قلة اللمفاويات
*اضطرابات الجهاز المناعي*
*نسبة التردد غير معروفة:* فرط الحساسية، تفاعلات مرتبطة بالتسريب مع احتمال ظهور الأعراض المقترنة بها التالية: صعوبة التنفس، احمرار/طفح، انخفاض الضغط أو فرط الضغط، نقص التشبع بالأكسجين، آلام في الصدر، تصلّب، غثيان/قيء.
*اضطرابات صماوية*
*كثيرا جدا:* قصور المبيض
*اضطرابات الاستقلاب والتغذية*
*كثيرا جدا:* فقد شهية الطعام
*كثيرا:* جفاف
*اضطرابات الجهاز العصبي*
*كثيرا جدا:* اعتلال عصبي حسي محيطي، خلل الذوق، صداع، عسر التلفظ
*كثيرا:* حادثة دماغية-وعائية (سكتة)، غشي، وسن
*نادرا:* متلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر
*نادرا جدا:* اعتلال دماغي ضغطي
*اضطرابات بصرية*
*كثيرا جدا:* مرض العيون، فرط الإفراز الدمعي
*اضطرابات قلبية*
*كثيرا:* قصور قلبي احتقاني، تسرع النبض فوق البطيني
*اضطرابات وعائية*
*كثيرا جدا:* فرط الضغط
*كثيرا:* انصمام خثاري شرياني، خثار وريدي عميق، نزف
*نسبة التردد غير معروفة:* اعتلال الأوردة الدقيقة الخثاري الكلوي، الذي يظهر سريريا في شكل بيلة بروتينية
*اضطرابات جهاز التنفس*
*كثيرا جدا:* صعوبة التنفس، رعاف، التهاب الأنف
*كثيرا:* انصمام رئوي، نقص الأكسجين، صعوبة التنفس، رعاف، عسر التصويت
*نسبة التردد غير معروفة:* انثقاب الحاجز الأنفي، فرط الضغط الرئوي
*اضطرابات معدية-معوية*
*كثيرا جدا:* إسهال، غثيان، قيء، ألم البطن، إمساك، التهاب الفم، نزف المستقيم
*كثيرا:* انثقاب معوي، علوص (انسداد معوي)، احتقان معوي، ناسور بين المهبل والمستقيم (يصنف غالبا كناسور مهبلي معوي)، اضطراب معدي-معوي، التهاب الفم، ألم المستقيم
*نسبة التردد غير معروفة:* قرحة معدية-معوية
*اضطرابات الكبد والمرارة*
*نسبة التردد غير معروفة:* انثقاب الحويصلة المرارية
*اضطرابات الجلد*
*كثيرا جدا:* التهاب الجلد التقشري، جفاف الجلد، تلوّن الجلد
*كثيرا:* متلازمة راحة اليد وأخمص القدم
*اضطرابات الجهاز العضلي والهيكل*
*كثيرا جدا:* ألم مفصلي
*كثيرا:* ضعف عضلي، ألم عضلي، ألم الظهر
*نسبة التردد غير معروفة:* نخر عظم الفك
*اضطرابات كلوية وبولية*
*كثيرا جدا:* بيلة بروتينية
*كثيرا:* تعفن المجرى البولي
*اضطرابات عامة وتفاعلات في موضع الإعطاء*
*كثيرا جدا:* وهن، تعب، حمى، ألم، التهاب الأغشية المخاطية
*كثيرا:* لوامة، ألم، التهاب الأغشية المخاطية
*انثقاب معدي-معوي (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
*جهاز التناسل والثدي*
*كثيرا:* ألم الحوض
*استقلاءات*
*كثيرا جدا:* فقد الوزن

*الانثقاب المعدي-المعوي والناسور (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
اقترن استعمال أفاستين بحالات خطيرة من الانثقاب المعدي-المعوي. كانت هذه الوقائع متباينة من حيث النوع ودرجة الحدة، انطلاقا من مجرد استرواح الصفاق الذي يظهر في الصورة الشعاعية للبطن، مع تحلل تلقائي من غير علاج، إلى انثقاب المعي مع خراج في البطن والوفاة. في بعض الحالات كان هناك التهاب داخل البطن الكامن، ويرجع إما إلى قرحة المعدة أو النخر الورمي أو التهاب الرتج أو التهاب القولون المقترن بالمعالجة الكيميائية.
ورد في الاختبارات السريرية حدوث انثقاب معدي-معوي لدى أقل من ١% من مرضى سرطان الثدي الانبثاثي أو سرطان الرئة غير الصدفي (الحرشفي) غير ذي الخلايا الصغيرة، ولدى ٢% من مرضى سرطان الكلوة الانبثاثي أو سرطان المبيض، ممن تلقوا العلاج بالقصد الأول ولدى حتى ٢٫٧% (بما في ذلك النواسير والخراجات المعدية-المعوية) من مرضى سرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي. وردت حالات انثقاب معدي-معوي كذلك لدى المرضى الذين عاودهم ورم الأرومة الإسفنجية. في الدراسة السريرية GOG-0240 حدثت حالات من الانثقاب المعدي-المعوي لدى ٣٫٢% من المرضى بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، المعاود أو الانبثاثي، وجميعهم سبق أن خضعوا للمعالجة الإشعاعية في المهبل. وورد وقوع الوفاة لدى نحو ثلث حالات الانثقاب المعدي-المعوي الخطيرة، ما يمثل ٠٫٢%-١% من مجموع المرضى المعالجين بأفاستين.
وردت في الدراسات السريرية حول أفاستين حالات من الناسور المعدي-المعوي من جميع الدرجات بوتيرة بلغت حتى ٢% لدى المرضى بسرطان القولون/المستقيم الانبثاثي وسرطان المبيض وكذا بوتيرة أقل لدى المرضى بأنواع أخرى من الأورام. وفي دراسة أجريت على مرضى مصابين بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، المعاود أو الانبثاثي، كان حدوث الناسور المهبلي المعوي بنسبة ٨٫٣% في المجموعة المعالجة بأفاستين و ٠٫٩% في المجموعة الشاهدة. جميع هؤلاء المرضى سبق أن خضعوا للمعالجة بالأشعة في المهبل. يمكن أن يصاب المرضى ذوو الناسور المهبلي المعوي كذلك بالانسداد المعوي ويحتاجون للجراحة وكذا لعمليات الفغر (تغيير المجرى المعوي بإخراج طرف المعي من ثقب في جدار البطن).

*الناسور غير المعدي-المعوي (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
اقترن استعمال أفاستين بحالات ناسور خطيرة، أدى بعضها إلى الوفاة. في دراسة أجريت على مريضات مصابات بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، المعاود، أو الانبثاثي -GOG-0240- أصيب ١٫٨% من المريضات المعالجات بأفاستين و ١٫٤% من مريضات مجموعة المقارنة بناسور المهبل أو المثانة أو المجرى التناسلي بدون اتصال بالمجرى المعدي-المعوي.
وردت أحيانا (≥٠٫١% إلى <١%) أنواع أخرى من الناسور (مثل ناسور الرغامي والمريء، ناسور قصبي-جنبوي، ناسور بولي تناسلي، ناسور مراري) مع دواعي استعمال مختلفة. وردت كذلك حالات من الناسور في مرحلة ما بعد التسويق. وردت هذه الوقائع في أوقات مختلفة من أطوار العلاج بأفاستين، من أسبوع أو بعد أكثر من سنة منذ بدء المعالجة بأفاستين، مع حدوث معظم الحالات خلال الشهور الستة الأولى من العلاج.

*النزف*
تراوحت وقائع النزف من درجات ٣-٥ حسب معايير السمية العامة للمعهد الوطني للسرطان، في الدراسات السريرية مع جميع دواعي الاستعمال، ما بين ٠٫٤% و ٦٫٩% في المرضى الخاضعين للعلاج بأفاستين، مقابل ٤٫٥% في مرضى مجموعة المراقبة الخاضعين للعلاج الكيميائي وحده. إن معظم حالات النزف الملاحظة قد تمثلت في النزف المقترن بالورم (أنظر أسفله) وفي إدماء مخاطي-جلدي طفيف.

*النزف المرتبط بالورم*
لوحظ نزف رئوي/نفث الدم شديد أو كثيف، وأحيانا مميت، أساسا في الدراسات التي أجريت على مرضى سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة (معايير السمية العامة للمعهد الوطني للسرطان). ووردت كذلك حالات نزف في الجهاز العصبي المركزي لدى مرضى مصابين بانبثاثات في الجهاز العصبي المركزي ومرضى مصابين بورم الأرومة الأسفنجية.
يمكن أن يحدث نزف داخل الجمجمة لدى المرضى المصابين بورم الأرومة الأسفنجية. ورد في الدراسة AVF3708g نزف في الجهاز العصبي المركزي لدى ٢٫٤% (٢/٨٤) من المرضى تحت العلاج بأفاستين وحده (درجة ١ في الحالتين) ولدى ٣٫٨% (٣/٧٩) من المرضى تحت العلاج بأفاستين زائد إرينوتيكان (درجات ١، ٢ و ٤).
من بين عوامل الخطر الممكنة: نسيج الخلايا الصدفي، المعالجة بمضادات الرثّي ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، علاج بمضادات التخثر، علاج سابق بالأشعة، العلاج بأفاستين، سوابق إصابة بالتصلب العصيدي، وقوع الورم في موضع مركزي، النخر الورمي ما قبل أو خلال العلاج. اتّسل فقط من بين هذه العوامل أبانا عن ارتباط هام إحصائيا بالنزف هما العلاج بأفاستين ونسيج الخلايا الصدفي.
وقع نفث الدم البالغ أو المميت لدى مرضى سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة بنسبة ٣١% في الذين لهم نسيج صدفي وبنسبة ٩% في الذين ليس لهم نسيج صدفي (وقائع من جميع الدرجات) مقابل ٥% في المرضى الذين تلقوا المعالجة الكيميائية وحدها. ولوحظت وقائع من درجات ٣-٥ لدى نحو ٢٫٣% من المرضى المعالجين بأفاستين زائد معالجة كيميائية في مقابل <١% من المرضى الذين تلقوا العلاج الكيميائي وحده. إن النزف الرئوي/نفث الدم الشديد أو الكثيف يمكن أن يحدث فجأة، وقد أدى نحو ثلثي حالات النزف الرئوي الخطيرة إلى الوفاة (راجع "تحذيرات واحتياطات").
وردت حالات نزف معدي-معوي، بما فيها إدماء المستقيم والتغوط الأسود، لدى مرضى سرطان القولون أو المستقيم، واعتبرت كوقائع نزف مرتبطة بالورم. كانت نسبة هذه الوقائع أكبر تحت العلاج بأفاستين مع المعالجة الكيميائية مما تحت العلاج الكيميائي وحده. لوحظ كذلك نزف مرتبط بالورم، في حالات نادرة، مع أنواع أخرى من الأورام ومواضع ورمية أخرى، بما في ذلك الإدماء على مستوى الجهاز العصبي المركزي وإدماءات رشحية مستمرة انطلاقا من غرن (سركوم) متمركز على مستوى الفخذ وقعت لدى مريض مصاب بورم كبدي مع انبثاثات مستترة في الجهاز العصبي المركزي.
وفي تحليل استعادي استكشافي لمعطيات أخذت من ١٣ دراسة موزعة بالصدفة لدى مرضى بأنواع مختلفة من الأورام، تبين أن ٣ من أصل ٩١ مريضا (٣٫٣%) مصابين بانبثاثات على مستوى الدماغ قد عانوا تحت العلاج بأفاستين حالات نزف في الجهاز العصبي المركزي (جميعها من درجة ٤)، مقارنة بحالة واحدة (من درجة ٥) من بين ٩٦ مريضا (١%) الذين لم يتلقوا أفاستين. ووردت حالة واحدة من النزف على مستوى الجهاز العصبي المركزي من درجة ٢ تحت العلاج بأفاستين لدى مرضى تلقوا العلاج لانبثاثات دماغية.
في مجموع الدراسات السريرية حول أفاستين لوحظ نزف مخاطي-جلدي عند ٥٠% من المرضى المعالجين بأفاستين. وقد تجلى ذلك غالبا في رعاف من الدرجة ١ استغرق أقل من ٥ دقائق، وتراجع من دون تدخل طبي، ولم يتطلب تغييرا في مخطط أفاستين العلاجي. وكذا حالات من الإدماء أقل شدة وبنسبة تردد أقل على مستوى مخاط الفم أو المهبل. يظهر أن هذه الحالات متعلقة بقدر الجرعة.

*فرط الضغط (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
بلغت نسبة حدوث فرط الضغط (من جميع الدرجات) مع أفاستين إلى حتى ٤٢٫١%، وبلغت في مجموعة المقارنة إلى حتى ١٤%. بلغ وقوع فرط الضغط من درجة ٣ و ٤ ما بين ٠٫٤% و ١٧٫٩%، بينما وقع فرط الضغط من الدرجة ٤ (نوبة فرط الضغط) لدى ١٫٠% من المرضى المعالجين بأفاستين مقابل ٠٫٢% من المرضى الذين تلقوا المعالجة الكيميائية وحدها.
في الغالب عولج فرط الضغط كفاية بمضادات فرط الضغط المعطاة عن طريق الفم من مثل مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين ومدرات البول وحاصرات قنوات الكلسيوم، ولم يضطر معه إلى إيقاف العلاج بأفاستين أو إلى إدخال المريض المستشفى إلا نادرا. ووردت حالات نادرة جدا من الاعتلال الدماغي الضغطي، أدى بعضها إلى الوفاة (راجع "التحذيرات واحتياطات"). إن احتمال وقوع فرط الضغط المقترن بالمعالجة بأفاستين لم يرتبط بخصائص المريض الأولية ولا بالمرض الأصل ولا بالعلاجات المتزامنة مع أفاستين.

*متلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر*
وردت حالتان (٠٫٨%) مثبتتان من متلازمة اعتلال بيضاء الدماغ الخلفية العابر في دراسة سريرية واحدة. اختفت الأعراض أو تحسنت عادة داخل أيام معدودة، بالرغم من أن بعض المرضى عانوا بعض الآثار العصبية.

*الانصمام الخثاري*
*الانصمام الخثاري الشرياني*
لوحظت زيادة وقوع حالات الانصمام الخثاري الشرياني، بما في ذلك الوقائع الدماغية-الوعائية واحتشاء عضلة القلب ونوبات الإقفار الدموي العابر وانصمامات خثارية شريانية أخرى. بلغت النسبة العامة لحالات الانصمام الخثاري الشرياني مع أفاستين حتى ٥٫٩% مقابل ١٫٧% في مجموعة المقارنة، وأدت إلى الوفاة في ٠٫٨% و ٠٫٥% من الحالات على التوالي. ووقعت حوادث وعائية دماغية (بما فيها نوبات إقفار الدم العابر) لدى ≤ ٢٫٣% من المرضى المعالجين بأفاستين ولدى ٠٫٥% من مرضى مجموعة المقارنة، ووقع احتشاء عضلة القلب لدى ١٫٤% مقابل ٠٫٧%.
أدرج في الدراسة السريرية AVF2192g بعض مرضى سرطان القولون/المستقيم الانبثاثي ممن لم يعد ممكنا معالجتهم بإرينوتيكان. لوحظت في هذه الدراسة وقائع الانصمام الخثاري الشرياني لدى ١١% (١١/١٠٠) من المرضى الذين تلقوا العلاج بأفاستين ولدى ٥٫٨% (٦/١٠٤) من الذين تلقوا العلاج الكيميائي وحده في مجموعة المقارنة. وفي دراسة سريرية غير مراقبة (AVF3708g) أجريت على مرضى مصابين بورم الأرومة الأسفنجية المعاود، لوحظت وقائع الانصمام الخثاري الشرياني لدى ٦٫٣% (٥/٧٩) من المعالجين منهم بأفاستين بالاشتراك مع إرينوتيكان ولدى ٤٫٨% (٤/٨٤) من المعالجين بأفاستين وحده.

*الانصمام الخثاري الوريدي (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
لوحظت حالات من الانصمام الخثاري الوريدي من درجة ٣-٥ لدى نحو ٧٫٨% من المرضى الذين تلقوا أفاستين مع معالجة كيميائية، مقابل ٤٫٩% ممن تلقوا المعالجة الكيميائية وحدها (مجموعة المقارنة). إن المرضى الذين عانوا انصماما خثاريا وريديا يحتمل أن تعاودهم هذه الواقعة إذا تلقوا أفاستين بالاشتراك مع المعالجة الكيميائية أكثر من الذين يتلقون العلاج الكيميائي وحده.
في دراسة سريرية أجريت على مرضى بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج أو المعاود أو الانبثاثي (GOG-0240)، وردت وقائع الانصمام الوريدي الخثاري من درجات ٣-٥ لدى حتى ١٠٫٦% من المرضى الذين خضعوا للعلاج الكيميائي مع بيفاسيزوماب مقابل ٥٫٤% من المرضى الذين تلقوا العلاج الكيميائي وحده.

*قصور القلب الاحتقاني*
لوحظ وقوع قصور القلب الاحتقاني مع جميع الاستعمالات لمعالجة السرطان المدروسة إلى الآن، لكنه وقع غالبا في مرضى سرطان الثدي الانبثاثي. ووردت زيادة وقوع قصور القلب الاحتقاني من درجة ٣ أو أكثر بسبب العلاج بأفاستين لدى ما يناهز ٣٫٥% من مرضى سرطان الثدي الانبثاثي المعالجين بأفاستين مقابل ٠٫٩% من مرضى مجموعة المقارنة. أقصي من معظم الدراسات السريرية حول أفاستين جميع المرضى الذين كانوا مصابين بالقصور القلبي الاحتقاني (درجتا ٢-٤ حسب معايير مبحث علوم القلب وأمراضه بنيويورك). لذلك، لا تتوافر لدينا أي معلومة حول خطر الإصابة بالقصور القلبي الاحتقاني في هذه المجموعة من المرضى.
إذا كان المريض قد خضع في السابق للمعالجة بالأنثراسيكلينات و/أو للمعالجة بالأشعة الموجهة على جدار الصدر، فإن ذلك قد يعرضه لقصور القلب الاحتقاني (راجع "تحذيرات واحتياطات").
أجريت دراسة سريرية على مرضى مصابين بورم الخلية اللمفاوية المنتشر ذي الخلايا البائية الكبيرة، فلوحظ كثرة وقوع قصور القلب الاحتقاني بعد إعطاء بيفاسيزوماب مع جرعة من دوكسوروبيسين تفوق في مجموعها ٣٠٠ ملغ/م². قورن في هذه الدراسة من الطور الثالث بين المعالجة المشتركة ريتوكسيماب/سيكلوفوسفاميد/دوكسوروبيسين/فينكريستين/بريدنيسون (ر-شوب) زائد بيفاسيزوماب، والمعالجة بالصيغة ر-شوب وحدها بدون بيفاسيزوماب. كانت نسبة وقوع قصور القلب الاحتقاني في المجموعتين العلاجيتين أعلى من تلك التي لوحظت في دراسات سابقة مع العلاج بدوكسوروبيسين وحده، لكنها كانت أعلى في المجموعة المعالجة بـر-شوب زائد بيفاسيزوماب (١٦٫١% مقابل ٦٫١%). توقف إدراج المرضى في الدراسة وتوقفت العلاجات الجارية ببيفاسيزوماب بطلب من الـ DSMB (مجموعة مستقلة من الخبراء يراقبون المعطيات المتعلقة بسلامة المريض وفعالية العلاج أثناء الدراسات).

*التندب (التئام الجروح) (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
بما أن أفاستين قد يؤثر في عملية التندب، فإن المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية كبيرة خلال الـ ٢٨ يوما الأخيرة قد أقصوا من المشاركة في دراسات الطور الثالث. لم يلاحظ في جميع الدراسات السريرية حول سرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي أي زيادة في احتمال وقوع النزف ما بعد العملية الجراحية أو مضاعفات مرتبطة بالتندب لدى المرضى الذين خضعوا لعمليات جراحية كبيرة داخل ٢٨-٦٠ يوما السابقة عن الشروع في المعالجة بأفاستين. لوحظت زيادة وقوع النزف بعد الجراحة ومضاعفات التندب خلال الـ ٦٠ يوما بعد العملية الجراحية الكبيرة إذا كان المريض يتلقى العلاج بأفاستين في وقت خضوعه للجراحة. تراوحت نسبة الوقوع ما بين ١٠% (٤/٤٠) و ٢٠% (٣/١٥). حدثت تحت العلاج بأفاستين مضاعفات التئام الجرح خطيرة، أدى بعضها إلى الوفاة (راجع "تحذيرات واحتياطات").
حوالي ١٫١% من مرضى سرطان الثدي المعاود موضعيا والانبثاثي الذين تلقوا أفاستين قد عانوا اضطرابات تندب الجروح من درجة ٣-٥، مقارنة بنحو ٠٫٩ في مجموعات المقارنة.
وفي الدراسة التي أجريت على بعض المرضى الذين عاودهم ورم الأرومة الأسفنجية (الدراسة AVF3708g) وقعت مضاعفات التندب بعد العملية الجراحية (بما في ذلك انغلاق الجرح في موضع بضع القحف مع سيلان السائل الرأسي الشوكي) بنسبة ٣٫٦% لدى المرضى الذين تلقوا أفاستين وحده، مقابل ١٫٣% لدى المرضى الذين تلقوا أفاستين بالاشتراك مع إرينوتيكان.

*البيلة البروتينية*
ورد في الدراسات السريرية حدوث بيلة بروتينية لدى ٠٫٧% إلى ٣٨% من المرضى المعالجين بأفاستين، وكانت درجة حدتها من بيلة بروتينية بدون أعراض سريرية، عابرة وطفيفة، إلى متلازمة كلوية. ووردت بيلة بروتينية من درجة ٣ لدى حتى ٨٫١% ومن درجة ٤ (متلازمة كلوية) لدى ١٫٤% من المرضى المعالجين. ولم تكن البيلات البروتينية الملاحظة في الدراسات السريرية حول أفاستين مصحوبة باضطراب في وظيفة الكلى ولم تستدع التوقف النهائي عن إعطاء أفاستين إلا نادرا.
إن المرضى الذين سبق أن عانوا فرط الضغط معرضون جدا للإصابة ببيلة بروتينية إذا ما تلقوا أفاستين. هنالك معطيات توحي بارتباط ممكن بين البيلة البروتينية من درجة ١ وجرعة أفاستين. يوصى بالفحص الدقيق تقصيا للبيلة البروتينية قبل الشروع في العلاج بأفاستين. إن مستويات بروتين البول ≥٢ غرام/٢٤ ساعة قد أدت في معظم الدراسات السريرية إلى التوقف عن إعطاء أفاستين إلى حين عودة القيمة إلى <٢ غرام/٢٤ س.

*فرط الحساسية، تفاعلات ناجمة عن التسريب (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
وردت في بعض الدراسات السريرية تفاعلات تأقية وشبه تأقية بنسبة تردد أكبر لدى المرضى الذين تلقوا أفاستين بالاشتراك مع علاج كيميائي مما في المرضى الذين تلقوا المعالجة الكيميائية وحدها. إن نسبة وقوع هذه التفاعلات في بعض الدراسات السريرية حول أفاستين ينبغي أن تعتبر نسبة عالية (أي درجة الحدوث "كثيرا") (إلى حتى ٥% من المرضى المعالجين ببيفاسيزوماب).

*قصور المبيض/الخصوبة (راجع "تحذيرات واحتياطات" و "الحمل والإرضاع")*
أجريت دراسة فرعية على ٢٩٥ امرأة في مرحلة قبل انقطاع الطمث في إطار برنامج التطوير السريري الجاري، تم فيها تقييم نسبة وقوع الحالات الجديدة من قصور وظيفة المبيض، المحددة بانقطاع الطمث مدة ٣ شهور أو أكثر، وبنسبة الهرمون المحفز للجريبات (FSH) تفوق أو تعادل ٣٠ ميللي وحدة دولية/ملليلتر، وباختبار الحمل السالب القائم على β-HCG المصلي (الهرمون المشيمائي موجه القند، وظيفته الإبقاء على الأجسام الصفراء وعلى إفرازها للبروجيستيرون خلال الحمل). وردت حالات جديدة من قصور وظيفة المبيض بين المريضات اللاتي كن يتلقين بيفاسيزوماب أكثر مما بين نساء المجموعة الشاهدة (٣٩% مقابل ٢٫٦%). عادت وظيفة المبيض إلى طبيعتها لدى معظم المريضات بعد إيقاف العلاج ببيفاسيزوماب. لا تُعرف تأثيرات العلاج ببيفاسيزوماب على الخصوبة في المدى البعيد.

*التعفنات*
في دراسة مراقبة مقابل علاج وهمي، موزعة بالصدفة، وبالتعمية المزدوجة، أجريت على أفاستين بالاشتراك مع علاج كيميائي زائد العلاج بالأشعة (استعمال غير مقبول لأي مرض) تبين أن إضافة أفاستين أدت إلى زيادة حدوث التعفنات من جميع الدرجات ومن درجة ٣-٥ مقارنة بالعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي وحده.

*نخر عظم الفك (راجع "تحذيرات واحتياطات")*
وردت حالات من النخر العظمي في الفك لدى مرضى تلقوا العلاج بأفاستين، وقد حدث معظمها لدى مرضى يعانون عوامل خطر معروفة تؤدي إلى نخر عظم الفك، بما في ذلك بوجه خاص سوابق تلقي البيسفوسفونات عبر الوريد و/أو أمراض الأسنان التي تطلبت عمليات جراحية قاسية (عمليات لا تراعي كثيرا آفات الجراحة كالبضع على خطوط كبيرة والألم واحتمال التعفن).

*المرضى المسنون*
تبيّن في بعض الدراسات السريرية الموزعة بالصدفة أن المرضى الذين يفوق عمرهم ٦٥ سنة معرّضون أكثر من المرضى الذين عمرهم دون ٦٥ سنة لمخاطر الانصمام الخثاري الشرياني مثل الحادثة الوعائية الدماغية (السكتة) ونوبة إقفار الدم العابر واحتشاء عضلة القلب (راجع "تحذيرات واحتياطات" و "التأثيرات غير المستحبة"). شوهدت تفاعلات أخرى كثيرة التردد في المرضى البالغين من العمر أكثر من ٦٥ سنة، تمثلت في نقص الكريات البيض ونقص الصفيحات من درجتي ٣ و ٤، ونقص العدلات، الإسهال، الغثيان، الصداع والتعب من جميع الدرجات.

*تغيرات (شذوذات) قيم المختبر*
يمكن أن يحدث خلال العلاج بأفاستين بيلة بروتينية ونقص في عدد الخلايا العدلة وعدد الكريات البيض. نورد فيما يلي التغيرات البيولوجية من درجتي ٣ و ٤ التي لوحظت في جميع الدراسات السريرية بوتيرة عالية (≥٢%) لدى المرضى المعالجين بأفاستين مع العلاج الكيميائي مقارنة بمرضى المجموعة الشاهدة الذين تلقوا العلاج الكيميائي وحده: فرط سكر الدم، انخفاض نسبة الهيموغلوبين، نقص بوتاسيوم الدم، نقص فوسفات الدم، نقص صوديوم الدم، ارتفاع نسبة الفوسفاتاز القلوي في المصل، نقص عدد الصفيحات، زيادة زمن البروثرومبين وقيم الـ INR (النسبة المحددة دوليا).

**فرط الجرعة**

إن أعلى جرعة تم اختبارها في الإنسان (٢٠ ملغ/كلغ في الوريد) قد سببت شقيقة قوية لدى بعض المرضى.

**الخواص/التأثيرات**

كود ATC: L01XC07
*ميكانيزم التأثير/الدينامية الدوائية*
يثبط أفاستين ارتباط عامل نمو البطانة الوعائية بمستقبليه Flt-1 (VEGFR-1) و KDR (VEGFR-2) المتواجدين على سطح الخلايا البطانية. إن إبطال النشاط البيولوجي لعامل نمو البطانة الوعائية يقلل من تكوّن أوعية الورم، وبالتالي يثبط نمو الورم.
إن أفاستين (بيفاسيزوماب) مضاد للأجسام وحيد النسيلة مؤنسن ومأشوب (الغلوبولين المناعي ج؛ كابا)، وهو يرتبط انتقائيا بعامل نمو البطانة الوعائية ويثبط نشاطه البيولوجي. يشتمل بيفاسيزوماب على مناطق بنيوية بشرية ومناطق ارتباط لمستضد فأري مؤنسن يرتبط بعامل نمو البطانة الوعائية. بيفاسيزوماب مصنوع بتقنية جينية (هندسة وراثية) داخل نظام تعبير خلايا مبيض الهمستر الصيني في مزرعة تحتوي على المضاد الحيوي جينتاميسين. تشمل عملية التطهير تعطيل الفيروس بشكل خصوصي وإسقاط الأقذار عبر مراحل. يوجد جينتاميسين في المنتج النهائي بتركيز يبلغ ٠٫٣٥ جزء في المليون. يتكون بيفاسيزوماب من ٢١٤ حمضا أمينيا، ويبلغ وزنه الجزيئي حوالي ١٤٩٠٠٠ دالتون. إن حقن بيفاسيزوماب أو حقن مضاد الأجسام الفأري الذي تقوم عليه صناعته في نماذج الطعم الأجنبي الورمي لدى الفأر الأملط قد أسفر عن نشاط واسع مضاد للسرطان في الأورام البشرية، بما في ذلك سرطان القولون والثدي والمعثكلة (بنكرياس) والموثة (بروستات). لقد تثبّط انبثاث الورم وتقلصت نفوذية الأوعية الصغرى.

*الفعالية السريرية*
*سرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي*
*العلاجات المشتركة مع أفاستين، العلاج بالاختيار الأول (نظرة شاملة)*
أجريت أربع دراسات سريرية موزعة بالصدفة ومراقبة مقابل العلاج الفعلي لاختبار فعالية وسلامة جرعة أفاستين الموصى بها (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين) بالاشتراك مع علاج كيميائي بالاختيار الأول يقوم على ٥-فليوروراسيل في معالجة سرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي. أعطي أفاستين بالاشتراك مع صيغ العلاجات الكيميائية التالية:
AVF2107g: إعطاء مشترك مع إرينوتيكان/٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (الصيغة إ ف ل) مرة في الأسبوع بواسطة الحقن دفعة واحدة خلال ٤ أسابيع في كل طور علاجي ذي ستة أسابيع (صيغة سالتز) (ع=٤٠٢).
AVF0780g: إعطاء مشترك مع الصيغة العلاجية ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (ف ل) بواسطة الحقن دفعة واحدة خلال ٦ أسابيع في كل طور علاجي ذي ٨ أسابيع (صيغة روزويل بارك) (ع=٣٥).
AVF2192g: بالاشتراك مع الصيغة العلاجية ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين بالحقن دفعة واحدة خلال ٦ أسابيع في كل طور علاجي ذي ٨ أسابيع (صيغة روزويل بارك) لمرضى ليسوا من أحسن المرشحين للعلاج بالاختيار الأول بإرينوتيكان (ع=١٠٤).
NO16966: ٧٫٥ ملغ/كلغ من أفاستين كل ٣ أسابيع بالاشتراك مع كابيسيتابين عن طريق الفم وأوكساليبلاتين عن طريق الوريد (كسيلوكس) أو ٥ ملغ/كلغ من أفاستين كل أسبوعين بالاشتراك مع لوكوفورين زائد ٥-فليوروراسيل المعطى بالحقن دفعة واحدة، متبوعا بـ ٥-فليوروراسيل عن طريق التسريب، مع أوكساليبلاتين عن طريق الوريد (فولفوكس-٤).
*العلاجات المشتركة مع أفاستين، علاج بالاختيار الثاني (نظرة شاملة)*
أنجزت دراستان إضافيتان مع أفاستين في معالجة سرطان القولون/المستقيم الانبثاثي: علاج بالاختيار الثاني بدون علاج سابق بأفاستين (E3200) وعلاج بالاختيار الثاني مع علاج سابق بأفاستين بعد تقدم المرض خلال العلاج بالاختيار الأول (ML18147). استعمل أفاستين في هذه الدراسات بالاشتراك مع فولفوكس-٤ (٥-فليوروراسيل/لوكوفورين/أوكساليبلاتين) أو فلوروبيريميدين / إرينوتيكان وفلوروبيريميدين / أوكساليبلاتين حسب مخططات الجرعة التالية:
- E3200: ١٠ ملغ/كلغ من أفاستين كل أسبوعين بالاشتراك مع لوكوفورين و ٥-فليوروراسيل المعطى دفعة واحدة، متبوعا بـ ٥-فليوروراسيل عن طريق التسريب، مع أوكساليبلاتين عن طريق الوريد (فولفوكس-٤).
- ML18147: ٥٫٠ ملغ/كلغ من أفاستين في كل أسبوعين أو ٧٫٥ ملغ/كلغ من أفاستين في كل ٣ أسابيع بالاشتراك مع فلوروبيريميدين / إرينوتيكان أو فلوروبيريميدين / أوكساليبلاتين لدى مرضى يعانون تقدم المرض بعد علاج بالاختيار الأول بأفاستين بالاشتراك مع معالجة كيميائية تقوم على أوكساليبلاتين أو إرينوتيكان. تم تعيين العلاج بإرينوتيكان أو بأوكساليبلاتين حسب العلاج بالاختيار الأول المستعمل.
*تفاصيل الدراسة:*
AVF2107g: في هذه الدراسة السريرية من الطور الثالث، موزعة بالصدفة، بالتعمية المزدوجة، مقارنة بحالات شاهدة مقابل العلاج الفعلي، جرى تقييم أفاستين بالاشتراك مع الصيغة العلاجية إرينوتيكان/٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (إ ف ل) كعلاج

بالاختيار الأول لسرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي. بعد توزيع المرضى بالصدفة في المجموعات، تلقى ٨١٣ منهم إما الصيغة إ ف ل + بلاسيبو (مجموعة ١) وإما الصيغة إ ف ل + أفاستين (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين، مجموعة ٢) (جدول ١). وتلقت مجموعة ثالثة من المرضى الصيغة العلاجية ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (بواسطة الحقن دفعة واحدة) + أفاستين (مجموعة ٣). وكما هو منصوص عليه في بروتوكول الدراسة فقد تم إيقاف الانخراط في المجموعة ٣ بعد إثبات سلامة المعالجة بأفاستين بالاشتراك مع التركيبة إ ف ل واعتبارها مقبولة.

كان المعيار الرئيسي للفعالية في هذه الدراسة هو مدة البقاء العام على قيد الحياة. إن إضافة أفاستين إلى الصيغة العلاجية إرينوتيكان/٥- فليوروراسيل/لوكوفورين قد مدد بشكل ملحوظ البقاء العام، والبقاء من دون تقدم المرض، ونسبة الاستجابة العامة (التفاصيل في الجدول ١). بعد الانتهاء من جمع المعلومات، تم تسجيل ٣٩٩ حالة وفاة بين المرضى الموزعين مصادفة في المجموعة ١ (ع=٢٢٥) والمجموعة ٢ (ع=١٧٤). زاد معدل البقاء المقدر بشكل ملحوظ إحصائيا من ١٥,٦ شهرا في المجموعة ١ إ ف ل+بلاسيبو إلى ٢٠,٣ شهرا في المجموعة إ ف ل+أفاستين (ب=٠,٠٠٠٠٤). تمثل هذه المعطيات حسب تحليل الانحدار عند كوكس انخفاضا في احتمال الوفاة بنسبة ٣٤%. تسجلت زيادة شبيهة في مدة البقاء دون تقدم المرض (٦,٢ مقابل ١٠,٦ شهور، ب<٠,٠٠٠٠١)، ونسبة الاستجابة (٣٤,٨% مقابل ٤٤,٨%، ب=٠,٠٠٣٦)، ومدة الاستجابة (٧,١ مقابل ١٠,٤ شهور). تبينت الفائدة السريرية لأفاستين، من حيث مدة البقاء، ومدة البقاء دون تقدم المرض، والاستجابة الموضوعية، في كل المجموعات الفرعية المخصصة مسبقا، بما فيها المحددة بالسن والجنس وحالة القدرات وموضع الورم الأصل وعدد الأعضاء المصابة ومدة المرض الانبثاثي.
يقدم الجدول ١ نتائج فعالية أفاستين المعطى بالاشتراك مع المعالجة الكيميائية إ ف ل.

**جدول ١. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة AVF2107g**

| | مجموعة ١ إ ف ل + بلاسيبو | مجموعة ٢ إ ف ل + أفاستين[١] | مجموعة ٣ ف ل (دفعة) + أفاستين[١] |
|---|---|---|---|
| عدد المرضى | ٤١١ | ٤٠٢ | ١١٠ |
| **البقاء العام** | | | |
| المعدل (شهور) | ١٥,٦ | ٢٠,٣ | ١٨,٣ |
| هامش الوثوقية ٩٥% | ١٤,٢٩ – ١٦,٩٩ | ١٨,٤٦ – ٢٤,١٨ | ١٦,٢٢ – ٢٣,١٣ |
| نسبة الاحتمال | ٠,٦٦٠ | | |
| قيمة ب | ٠,٠٠٠٠٤ | | -[٢] |
| **البقاء دون تقدم المرض** | | | |
| المعدل (شهور) | ٦,٢ | ١٠,٦ | ٨,٨ |
| نسبة الاحتمال | ٠,٥٤ | | |
| قيمة ب | < ٠,٠٠٠١ | | |
| **نسبة الاستجابة العامة** | | | |
| النسبة (%) | ٣٤,٨ | ٤٤,٨ | ٤٠,٠ |
| هامش الوثوقية ٩٥% | ٣٠,٢ – ٣٩,٦ | ٣٩,٩ – ٤٩,٨ | ٣٠,٩ – ٤٩,٨ |
| قيمة ب | ٠,٠٠٣٦ | | |

[١] ٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين [٢] إيقاف الانخراط في الدراسة وفقا للبروتوكول

**AVF2192g**: في هذه الدراسة السريرية من الطور الثاني، موزعة بالصدفة، بالتعمية المزدوجة، مقارنة بحالات شاهدة مقابل العلاج الفعلي، تمت دراسة أفاستين المعطى بالاشتراك مع ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين كعلاج بالاختيار الأول لمرضى مصابين بسرطان القولون-المستقيم الانبثاثي لم يكونوا من أحسن المرشحين للعلاج بالاختيار الأول بإرينوتيكان. بعد توزيع المرضى بالصدفة في المجموعات، تلقى ١٠٥ منهم العلاج المشترك ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (ف ل)+بلاسيبو وتلقى ١٠٤ منهم العلاج المشترك ف ل+أفاستين (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين). تلقى المرضى العلاج إلى حين تقدم المرض. إن إضافة أفاستين (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين) إلى الصيغة العلاجية ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين قد أدت إلى نسبة أعلى فيما يخص الاستجابة الموضوعية وإلى مدة أطول بشكل ملحوظ فيما يتعلق بالبقاء في الحياة دون تقدم المرض مقارنة بالمعالجة الكيميائية القائمة على التركيبة ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين وحدها. كانت مدة البقاء في الحياة هي الأخرى أطول قليلا.

**AVF0780g**: في هذه الدراسة السريرية من الطور الثاني، مفتوحة، موزعة بالصدفة، مقارنة بحالات شاهدة مقابل العلاج الفعلي، تمت دراسة أفاستين بالاشتراك مع ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين كعلاج بالاختيار الأول لسرطان القولون-المستقيم الانبثاثي. بعد توزيع المرضى بالصدفة في المجموعات، تلقى ٧١ منهم التركيبة ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (ف ل) بالحقن دفعة واحدة أو التركيبة ف ل + أفاستين (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين). وتلقت مجموعة ثالثة تتكون من ٣٣ مريضا التركيبة ف ل (دفعة واحدة) + أفاستين (١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين). تلقى المرضى العلاج إلى حين تقدم المرض. تمثل معيارا التقييم الأوليان في هذه الدراسة في نسبة الاستجابة الموضوعية ومدة البقاء في الحياة دون تقدم المرض. إن إضافة أفاستين (٥ ملغ/كلغ في كل أسبوعين) إلى الصيغة العلاجية ٥- فليوروراسيل/لوكوفورين قد أدت إلى نسبة أعلى من حيث الاستجابة الموضوعية وإلى مدة أطول من حيث البقاء دون تقدم المرض مقارنة بما يحصل مع المعالجة الكيميائية القائمة على التركيبة ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين وحدها. كانت مدة البقاء هي الأخرى أطول قليلا. أما كون الفعالية في المجموعة التي تلقت ١٠ ملغ/كلغ أضعف مما في المجموعة التي تلقت ٥ ملغ/كلغ فيبقى دون تفسير. إن العلاج بـ ٥ ملغ/كلغ من أفاستين زائد ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين لم يختلف بشكل ملحوظ عن العلاج بالتركيبة ٥-فليوروراسيل/لوكوفورين (ف ل) وحدها.

**NO16966**: كانت هذه الدراسة السريرية من الطور الثالث، موزعة بالصدفة، في عطلة من الطبيب والمريض (فيما يتعلق ببيفاسيزوماب)، أجريت حول إعطاء أفاستين بجرعة ٧,٥ ملغ/كلغ بالاشتراك مع كابيسيتابين عن طريق الفم وأوكساليبلاتين عن طريق الوريد (كسيلوكس) في كل ٣ أسابيع، أعطي ابتدائيا ٥ ملغ/كلغ من أفاستين بالاشتراك مع لوكوفورين مع ٥-فليوروراسيل المعطى دفعة واحدة، يليه ٥-فليوروراسيل بالتسريب مع أكساليبلاتين عن طريق الوريد (فولفوكس-٤) في كل أسبوعين. كانت الدراسة تتكون من جزأين: جزء أول مفتوح يتكون من قسمين (جزء ١)، حيث تم توزيع المرضى بالصدفة في مجموعتين علاجيتين مختلفتين (كسيلوكس وفولفوكس-٤)، وجزء موال (جزء إحصائي يبحث العوامل المشتركة بين الحالات المختلفة) ذي ٤ أقسام (جزء ٢)، حيث وزِّع المرضى مصادفة في أربع مجموعات علاجية (كسيلوكس + علاج وهمي، فولفوكس-٤ + علاج وهمي، كسيلوكس + أفاستين، فولفوكس-٤ + أفاستين). جرى إدراج المرضى في الجزء ٢ عن طريق التعمية المزدوجة فيما يتعلق بأفاستين. نحو ٣٥٠ من المرضى في المجموع تم توزيعهم مصادفة بين المجموعات العلاجية الأربع في الجزء الثاني من الدراسة.

**جدول ٢. المخططات العلاجية في الدراسة NO16966 (سرطان القولون/المستقيم الانبثاثي)**

| | العلاج | الجرعة الابتدائية | البرنامج |
|---|---|---|---|
| فولفوكس-٤ أو فولفوكس-٤ + أفاستين | أوكساليبلاتين | ٨٥ ملغ/م² عبر الوريد في ساعتين | أوكساليبلاتين في اليوم ١ |
| | لوكوفورين | ٢٠٠ ملغ/م² عبر الوريد في ساعتين | لوكوفورين في اليوم ١ و ٢ |
| | ٥-فليوروراسيل | ٤٠٠ ملغ/م² في الوريد دفعة، ٦٠٠ ملغ/م² في الوريد في ٢٢ ساعة | ٥- فليوروراسيل دفعة في الوريد وبالتسريب، كلٌ في اليومين ١ و ٢ |
| | علاج وهمي أو أفاستين | ٥ ملغ/كلغ في الوريد في ٣٠-٩٠ دقيقة | يوم ١ قبل فولفوكس-٤ في كل أسبوعين |
| كسيلوكس أو كسيلوكس + أفاستين | أوكساليبلاتين | ١٣٠ ملغ/م² عبر الوريد في ساعتين | أوكساليبلاتين في اليوم ١ |
| | كابيسيتابين | ١٠٠٠ ملغ/م² عن طريق الفم مرتين في اليوم | كابيسيتابين عن طريق الفم مرتين في اليوم مدة أسبوعين (يليهما ١ أسبوع بدون علاج) |
| | علاج وهمي أو أفاستين | ٧,٥ ملغ/كلغ في الوريد في ٣٠-٩٠ دقيقة | اليوم ١، قبل كسيلوكس، كل ٣ أسابيع |

٥-فليوروراسيل: بالحقن دفعة واحدة عبر الوريد مباشرة بعد لوكوفورين

كان معيار الفعالية الأولي في هذه الدراسة هو مدة البقاء في الحياة دون تقدم المرض. توخت الدراسة هدفين أوليين: لكي تبين أن كسيلوكس لم يكن أقل من فولفوكس-٤ وأن أفاستين بالاشتراك مع العلاج الكيميائي فولفوكس-٤ أو كسيلوكس يفوق العلاج الكيميائي وحده. ومن خلال مقارنة عامة فيما بين المجموعة التي تستجيب للاختيار وفق بروتوكول الدراسة، تبين أن مجموعة كسيلوكس لم تكن أقل من مجموعة فولفوكس-٤ من حيث البقاء في الحياة دون تقدم المرض ومن حيث البقاء العام.

**جدول ٣. دليل النتائج المتعلقة بالفعالية المستخلصة من تحليل التفوق (المجموعة المقصودة بالعلاج، الدراسة NO16966)**

| | تقييم الباحث*: معدل مدة البقاء دون تقدم المرض (شهور) | نسبة الاحتمال | قيمة ب | تقييم لجنة المراجعة المستقلة: معدل مدة البقاء دون تقدم المرض (شهور) | نسبة الاحتمال | قيمة ب |
|---|---|---|---|---|---|---|
| معالجة كيميائية تقوم على أوكساليبلاتين+بلاسيبو مقابل معالجة كيميائية تقوم على أوكساليبلاتين+أفاستين* | ٨,٠ مقابل ٩,٤ | ٠,٨٣ | ٠,٠٠٢٣ | ٨,٥ مقابل ١١,٠ | ٠,٧٠ | <٠,٠٠٠١ |
| تحليل المجموعات الفرعية | تقييم الباحث*: معدل مدة البقاء من دون تقدم المرض (شهور) | نسبة الاحتمال | قيمة ب | مراجعة هيئة التقييم المستقلة: معدل مدة البقاء دون تقدم المرض (شهور) | نسبة الاحتمال | قيمة ب |
| فولفوكس+بلاسيبو مقابل فولفوكس+أفاستين | ٨,٦ مقابل ٩,٤ | ٠,٨٩ | ٠,١٨٧١ | ٩,٥ مقابل ١١,٥ | ٠,٧٣ | ٠,٠٠٧١ |
| كسيلوكس+بلاسيبو مقابل كسيلوكس+أفاستين | ٧,٤ مقابل ٩,٣ | ٠,٧٧ | ٠,٠٠٢٦ | ٧,٨ مقابل ١٠,٢ | ٠,٦٦ | ٠,٠٠٠٢ |

* التحليل الأولي كما حدده البروتوكول

**ECOG E3200**: هذه دراسة من الطور الثالث، موزعة بالصدفة، مفتوحة ومراقبة تلقى خلالها مرضى سرطان القولون-المستقيم المتقدم ممن سبق خضوعهم للعلاج (بالاختيار الثاني)، تلقوا داخل برنامج مرة في كل أسبوعين، ١٠ ملغ/كلغ من أفاستين كعلاج أحادي أو بالاشتراك مع لوكوفورين وحقنة بدفعة واحدة من ٥-فليوروراسيل، متبوعا بـ ٥-فليوروراسيل عن طريق التسريب مع أوكساليبلاتين عن طريق الوريد (فولفوكس-٤). في المجموعات التي تلقت العلاج الكيميائي، استعملت في مخطط فولفوكس-٤ نفس الجرعات ونفس البرنامج المبينين في الجدول ٢ المطابق للدراسة NO16966.
كان المعيار الأولي للفعالية في هذه الدراسة هو البقاء العام، ويتحدد في المدة منذ التوزيع مصادفة إلى حدوث الوفاة لأي سبب. وزِّع مصادفة مجموع ٨٢٩ مريضا (٢٩٢ في مجموعة فولفوكس-٤، ٢٩٣ في مجموعة أفاستين/فولفوكس-٤، ٢٤٤ في مجموعة أفاستين وحده). نتج عن إضافة أفاستين إلى فولفوكس-٤ تمديد هام إحصائيا في مدة البقاء العام، كما لوحظ تحسن كبير على المستوى الإحصائي فيما يتعلق بالبقاء دون تقدم المرض وفي نسبة الاستجابة الموضوعية للعلاج (راجع جدول ٤).

**جدول ٤. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة E3200**

| | E3200 | |
|---|---|---|
| | فولفوكس-٤ | فولفوكس-٤+أفاستين[١] |
| عدد المرضى | ٢٩٢ | ٢٩٣ |
| البقاء العام | | |
| المعدل (شهور) | ١٠,٨ | ١٣,٠ |
| هامش الوثوقية ٩٥% | ١٠,١٢–١١,٨٦ | ١٢,٠٩–١٤,٠٣ |
| نسبة الاحتمال[٢] | ٠,٧٥١ (ب=٠,٠٠١٢) | |
| البقاء دون علامات تقدم المرض | | |
| المعدل (شهور) | ٤,٥ | ٧,٥ |
| نسبة الاحتمال | ٠,٥١٨ (قيمة ب<٠,٠٠٠١) | |
| نسبة الاستجابة الموضوعية | | |
| النسبة | ٨,٦% | ٢٢,٢% |
| | (قيمة ب<٠,٠٠٠١) | |

[١] ١٠ ملغ/كلغ كل أسبوعين
[٢] علاقة بالمجموعة الشاهدة

فيما يتعلق بالبقاء العام في الدراسة E3200، لم يكن هناك فرق هام بين المجموعة التي تلقت أفاستين وحده (مجموعة تم الانتهاء منها مبكرا) والمجموعة التي تلقت فولفوكس-٤. كانت نسبة البقاء دون تقدم المرض ونسبة الاستجابة الموضوعية أقل في مجموعة أفاستين وحده مما في مجموعة فولفوكس (معدل مدة البقاء دون تقدم المرض ٢,٥ شهور مقابل ٤,٥ شهور، نسبة الاستجابة ٣,٣% مقابل ٨,٦%).

ML18147:
هذه دراسة من الطور ٣، مراقبة ومفتوحة، جرى فيها تقييم ٥,٠ ملغ/كلغ من أفاستين مرة في كل أسبوعين أو ٧,٥ ملغ/كلغ من أفاستين مرة في كل ٣ أسابيع بالاشتراك مع علاج كيميائي يقوم على فلوروبيريميدين مقارنة بمعالجة كيميائية تقوم على فلوروبيريميدين وحده لدى مرضى مصابين بسرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي بعد فشل العلاج بالقصد الأول بأفاستين بالاشتراك مع علاج كيميائي. تم توزيع المرضى بسرطان القولون/المستقيم الانبثاثي المثبت نسيجيا والذين تطور لديهم المرض، تم توزيعهم مصادفة بنسبة ١:١ داخل فاصل ذي ٣ شهور بعد إيقاف العلاج بالقصد الأول بأفاستين، وذلك لتلقي علاج كيميائي بفلوروبيريميدين/أوكساليبلاتين أو علاج كيميائي بفلوروبيريميدين/إرينوتيكان، مع أفاستين أو بدونه (تم تعيين العلاج الكيميائي حسب العلاج الكيميائي بالاختيار الأول المستعمل). تباينت مخططات المعالجة الكيميائية بأوكساليبلاتين / فلوروبيريميدين أو إرينوتيكان / فلوروبيريميدين حسب التفضيلات المحلية وشملت المخططات التالية: FOLFIRI المبسط، LV5FU2 CPT11 (نظام دوبارد)، FOLFOX-6، XELOX، FOLFOX-4، FUFOX، FOLFOX-4 المبسط، XELIRI، AIO-IRI، CAPIRI، FOLFIRI، FLIRI Nordic، CAPOX، mFOLFOX-4، mFOLFOX-7، Nordic FOLFOX. توبع العلاج إلى غاية تقدم المرض أو إلى حين ظهور سمية لم تعد تحتمل. تمثل معيار التقييم الأولي في البقاء العام، والذي يتحدد بالمدة ما بين التوزيع بالصدفة وحدوث الوفاة لأي سبب كان. في المجموع، تم توزيع ٨٢٠ مريضا مصادفة. نتج عن إضافة أفاستين للعلاج الكيميائي بفلوروبيريميدين تمديد هام إحصائيا في مدة البقاء لدى المرضى بسرطان القولون أو المستقيم الانبثاثي بعد فشل علاج بالقصد الأول بأفاستين (المجموعة المقصودة بالعلاج=٨١٩) (راجع جدول ٥).

**جدول ٥. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة ML18147**

مجموع المرضى: ع = ٨١٩

| | العلاجات الكيميائية | العلاج الكيميائي+ أفاستين | نسبة الاحتمال (هامش الوثوقية ٩٥%) / قيمة ب |
|---|---|---|---|
| معدل البقاء العام (شهور) | ٩,٨ | ١١,٢ | ٠,٨١ (٠,٦٩–٠,٩٤) / ٠,٠٠٦٢ |
| معدل البقاء دون تقدم المرض (شهور) | ٤,١ | ٥,٧ | ٠,٦٨ (٠,٥٩–٠,٧٨) / <٠,٠٠٠١ |
| نسبة الاستجابة العامة (نسبة الاستجابة بـ %) | ١٦ (٣,٩%) | ٢٢ (٥,٤%) | *١,٥ (٠,٦–٤,٥) / ٠,٣١١٣ |

* تعليق فرقا بين نسب الاستجابة

المجموعة المعالجة مسبقا بإرينوتيكان، ع = ٤٧٦

| | أوكساليبلاتين | أوكساليبلاتين+AVA | نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%)/قيمة ب |
|---|---|---|---|
| معدل البقاء العام (شهور) | ٩,٣ | ١٠,٩ | ٠,٨٢ (٠,٦٧–١,٠٠)/٠,٠٤٥٤ |
| معدل البقاء دون تقدم المرض (شهور) | ٣,٨ | ٥,٤ | ٠,٦٧ (٠,٥٦–٠,٨١)/<٠,٠٠٠١ |
| نسبة الاستجابة العامة (نسبة الاستجابة بـ %) | ١١ (٤,٧%) | ١٣ (٥,٤%) | *٠,٧٤ (٣,٤–٤,٩)/٠,٧١١٥ |

* تعليق فرقا بين نسب الاستجابة

المجموعة المعالجة مسبقا بأوكساليبلاتين، ع = ٣٤٣

| | إرينوتيكان | إرينوتيكان+AVA | نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%)/قيمة ب |
|---|---|---|---|
| معدل البقاء العام (شهور) | ١٠,٠ | ١٢,٠ | ٠,٧٩ (٠,٦٢–١,٠٠)/٠,٠٥٢٤ |
| معدل البقاء دون تقدم المرض (شهور) | ٤,٢ | ٦,٢ | ٠,٦٨ (٠,٥٥–٠,٨٥)/٠,٠٠٠٥ |
| نسبة الاستجابة العامة (نسبة الاستجابة بـ %) | ٥ (٢,٩%) | ٩ (٥,٥%) | *٢,٥٥ (٠,٢–٧,١)/٠,٢٤١٤ |

* تعليق فرقا بين نسب الاستجابة

كانت النتائج المتعلقة بالفعالية بالنسبة إلى كل العلاجات الكيميائية متشابهة مع النتائج المتعلقة بمجموع المرضى (المجموعة الكاملة).

*سرطان الثدي الانبثاثي*

**ECOG 2100**: E2100 دراسة مفتوحة، موزعة بالصدفة، مقارنة بحالات شاهدة مقابل العلاج الفعلي، ومتعددة المراكز، أجريت لتقييم إعطاء أفاستين بالاشتراك مع باكليتاكسيل لمعالجة سرطان الثدي السالب-HER2 المعاود موضعيا أو الانبثاثي، لدى مرضى لم يسبق أن تلقوا معالجة كيميائية لمرضهم المعاود موضعيا أو الانبثاثي. كانت المعالجة المسبقة بالهرمونات للمرض الانبثاثي مسموحا بها. وكان يقبل بتاكسان كعلاج مساعد فقط إذا أنهي إعطاؤه ١٢ شهرا على الأقل قبل الدخول في الدراسة.
وزِّع المرضى بالصدفة لتلقي إما باكليتاكسيل وحده (٩٠ ملغ/م² داخل الوريد تعطى في ظرف ساعة مرة واحدة في الأسبوع مدة ثلاثة أسابيع من كل أربعة أسابيع) أو بالاشتراك مع أفاستين (١٠ ملغ/كلغ من وزن الجسم في كل أسبوعين). توبع العلاج بالأدوية موضوع الدراسة إلى حين تقدم المرض. إن المرضى الذين توقفوا مبكرا عن تلقي المعالجة الكيميائية تابعوا العلاج بأفاستين وحده إلى غاية تقدم المرض. كان المعيار الأولي للدراسة هو البقاء في الحياة دون تقدم المرض بتحديد الطبيب الباحث. أجريت كذلك مراجعة مستقلة للمعيار الأولي. تلقى ٦٥% من المرضى معالجة كيميائية مساعدة (بما في ذلك ١٩% بالتاكسانات و ٤٩% بالأنتراسيكلينات). كانت خاصيات المرضى متشابهة في كل من مجموعتي الدراسة. يقدم الجدول ٦ نتائج الدراسة.

**جدول ٦ الدراسة E2100 – النتائج المتعلقة بالفعالية: المرضى المستجيبون لمعايير الإدراج في الدراسة**

| | تقييم الخبراء المستقلين | |
|---|---|---|
| | باكليتاكسيل | باكليتاكسيل + أفاستين |
| عدد المرضى | ٣٥٤ | ٣٦٨ |
| **البقاء في الحياة دون علامات تقدم المرض** | | |
| متوسط المدة (شهور) | ٥,٨ | ١١,٣ |
| نسبة الاحتمال | ٠,٤٨٣ | |
| هامش الوثوقية ٩٥% | (٠,٣٨٥، ٠,٦٠٧) | |
| قيمة ب (اختبار لوغ-رانك) | <٠,٠٠٠١ | |
| **نسبة الاستجابة الموضوعية لدى المرضى بورم قابل للقياس** | | |
| عدد المرضى | ٢٤٣ | ٢٢٩ |
| نسبة الاستجابة (الاستجابة الجزئية) (%) | ٢٢,٢ | ٤٩,٨ |
| قيمة ب | <٠,٠٠٠١ | |
| **البقاء العام (شهور)** | باكليتاكسيل | باكليتاكسيل + أفاستين |
| عدد المرضى | ٣٥٤ | ٣٦٨ |
| متوسط المدة (شهور) | ٢٤,٨ | ٢٦,٥ |
| نسبة الاحتمال | ٠,٨٦٩ | |
| هامش الوثوقية ٩٥% | (٠,٧٢٢، ١,٠٤٦) | |
| قيمة ب | ٠,١٣٧٤ | |

*سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة المتقدم، الانبثاثي أو المعاود*

تم في الدراسة BO17704 تقييم سلامة وفعالية أفاستين بالاشتراك مع معالجة كيميائية تقوم على البلاتين كعلاج بالاختيار الأول لمرضى سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة والمتبين من الفحص النسيجي أنه غير ذي نسيج صدفي غالب. قارنت هذه الدراسة من الطور ٣، الموزعة بالصدفة، وبالتعمية المزدوجة، بين استعمال أفاستين بالاشتراك مع سيسبلاتين وجيمسيتابين واستعمال دواء وهمي (بلاسيبو) مع سيسبلاتين وجيمسيتابين في معالجة سرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة غير الصدفي المتقدم موضعيا، الانبثاثي أو المعاود، في مرضى لم يسبق أن تلقوا معالجة كيميائية. كان المعيار الأولي في هذه الدراسة هو البقاء في الحياة دون تقدم المرض؛ وكانت مدة البقاء العام من بين المعايير الثانوية للدراسة.
تم توزيع المرضى بالصدفة لتلقي إما العلاج الكيميائي القائم على البلاتين (٨٠ ملغ/م² من سيسبلاتين بالتسريب عبر الوريد في اليوم ١ و ١٢٥٠ ملغ/م² من جيمسيتابين بالتسريب عن طريق الوريد في اليوم ١ واليوم ٨ من كل طور علاجي ذي ٣ أسابيع) خلال ٦ أطوار علاجية مع علاج وهمي، وإما العلاج الكيميائي بسيسبلاتين وجيمسيتابين بالاشتراك مع أفاستين ٧,٥ أو ١٥ ملغ/كلغ بالتسريب في الوريد في اليوم ١ من كل طور ذي ٣ أسابيع. كان بإمكان المرضى في المجموعات تحت أفاستين أن يتلقوا علاجا أحاديا بأفاستين مرة في كل ٣ أسابيع إلى حين تقدم المرض أو ظهور تأثيرات جانبية غير مقبولة. تبين نتائج الدراسة أن ٩٤% (٢٧٧/٢٩٦) من المرضى الممكن اختيارهم لتلقي العلاج قد استمروا في متابعة العلاج ببيفاسيزوماب وحده إلى غاية الطور ٧. استمرت نسبة كبيرة من المرضى (نحو ٦٢%) في تلقي علاجات مضادة للأورام عديدة وغير محددة في البروتوكول، ربما قد كان لها أثر في البقاء على قيد الحياة.
يبين الجدول ٧ النتائج المتعلقة بالفعالية.

**جدول ٧. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة BO17704**

| | سيسبلاتين/جيمسيتابين + بلاسيبو | سيسبلاتين/جيمسيتابين + أفاستين ٧,٥ ملغ/كلغ مرة في ٣ أسابيع | سيسبلاتين/جيمسيتابين + أفاستين ١٥ ملغ/كلغ مرة في ٣ أسابيع |
|---|---|---|---|
| عدد المرضى | ٣٤٧ | ٣٤٥ | ٣٥١ |
| **البقاء دون تقدم المرض** | | | |
| متوسط المدة (شهور) | ٦,١ | ٦,٧ (ب=٠,٠٠٢٤) | ٦,٥ (ب=٠,٠٣٠١) |
| نسبة الاحتمال | | ٠,٧٥ [٠,٦٢، ٠,٩٠] | ٠,٨٢ [٠,٦٨، ٠,٩٨] |
| **النسبة الأفضل للاستجابة العامة**[١] | ٢٠,١% | ٣٤,١% (ب<٠,٠٠٠١) | ٣٠,٤% (ب=٠,٠٠٢٣) |
| **البقاء العام** | | | |
| متوسط المدة (شهور) | ١٣,١ | ١٣,٦ (ب=٠,٤٢٠٣) | ١٣,٤ (ب=٠,٧٦١٣) |
| نسبة الاحتمال | | ٠,٩٣ [٠,٧٨، ١,١١] | ١,٠٣ [٠,٨٦، ١,٢٣] |

[١] المرضى بورم قابل للقياس قبل بداية العلاج

*سرطان الخلية الكلوية المتقدم و/أو الانبثاثي*

**BO17705**

BO17705 دراسة سريرية من الطور الثالث، متعددة المراكز، موزعة بالصدفة، وبالتعمية المزدوجة، أجريت لتقييم فعالية وسلامة العلاج بأفاستين بالاشتراك مع إنترفيرون ألفا-٢أ، في مقابل إنترفيرون ألفا-٢أ وحده، كعلاج بالاختيار الأول لسرطان الخلايا الكلوية الانبثاثي. كان المرضى الموزعون بالصدفة، وعددهم ٦٤٩ (٦٤١ منهم تلقوا العلاج)، يعانون سرطان الخلايا الكلوية، وكان مؤشر كارنوفسكي (حالة القدرات) لديهم يعادل أو يفوق ٧٠%، دون انبثاثات في الجهاز العصبي المركزي، وكانت الوظائف العضوية لديهم كافية. أعطي كل من إنترفيرون ألفا-٢أ (٣ مرات في الأسبوع بالجرعة الموصى بها ذات ٩ مليون وحدة دولية) زائد أفاستين (١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين) وبلاسيبو أو إنترفيرون ألفا-٢أ إلى حين تقدم المرض. تم تصنيف المرضى حسب البلد الذي ينتمون إليه وحسب تنقيط موتزير، بشكل يحفظ التوازن بين المجموعتين العلاجيتين من حيث عناصر التشخيص التكهني.
كان المعيار الأولي هو البقاء العام، وكان البقاء من دون تقدم المرض من بين المعايير الثانوية. تحسن بفعل إضافة أفاستين إلى الإنترفيرون ألفا-٢أ كل من مدة البقاء دون تقدم المرض ونسبة الاستجابة الفيزيولوجية الموضوعية. لقد تم إثبات هاته النتائج بواسطة فحوص شعاعية مستقلة. في جميع الأحوال، لم يكن التحسن في معيار البقاء العام بشهرين ذا أهمية (نسبة الاحتمال = ٠,٩١). إن عدم الحصول على نتيجة هامة إحصائيا على مستوى البقاء العام يمكن تفسيره بعلاجات بالاختيار الثاني جديدة ظهرت أول مرة فقط في مجرى الدراسة، وبتحريف للنتائج بسبب مرضى كانوا ضمن المجموعة الشاهدة وأدرجوا في مجموعة أفاستين بعد الكشف عن معطيات المصادفة في الدراسة (١٣ مريضا) علاقة بتحليل معيار البقاء دون تقدم المرض. تلقى كثير من المرضى (نحو ٦٣% إنترفيرون/بلاسيبو، ٥٥% أفاستين/إنترفيرون) عددا من العلاجات المضادة للأورام غير المخصصة ما بعد البروتوكول، بما في ذلك عناصر مضادة للأورام. يقدم الجدول ٨ النتائج المتعلقة بالفعالية.

**جدول ٨. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة BO17705**

| | BO17705 | |
|---|---|---|
| | إنترفيرون+علاج وهمي/ (لجنة المراجعة المستقلة) | إنترفيرون+أفاستين/ (لجنة المراجعة المستقلة) |
| عدد المرضى | ٣٢٢/(٢٨١) | ٣٢٧/(٢٨٨) |
| **البقاء في الحياة دون تقدم المرض** | | |
| متوسط المدة (شهور) | ٥,٤/(٥,٥) | ١٠,٢/(١٠,٤) |
| نسبة الاحتمال [هامش الوثوقية ٩٥%] | ٠,٦٣ [٠,٥٢، ٠,٧٥] (قيمة ب<٠,٠٠٠١) | ٠,٥٧ [٠,٤٥، ٠,٧٢] (قيمة ب<٠,٠٠٠١) |
| **نسبة الاستجابة الموضوعية (%) في المرضى ذوي الورم القابل للقياس** | | |
| عدد المرضى | ٢٨٩/(٢٢٠) | ٣٠٦/(٢٢٦) |
| نسبة الاستجابة | ١٢,٨%/(١٢,٣%) | ٣١,٤%/(٣١,٤%) |
| | (قيمة ب<٠,٠٠٠١) | (قيمة ب<٠,٠٠٠١) |
| **البقاء العام** | | |
| متوسط المدة (شهور) | ٢١,٣ | ٢٣,٣ |
| نسبة الاحتمال [هامش الوثوقية ٩٥%] | ٠,٩١ [٠,٧٦، ١,١٠] (قيمة ب = ٠,٣٣٦٠) | |

تبين من نموذج انحدار كوكس متعدد المتغيرات الاستصفائي أن عناصر التكهن الثانية ترتبط ارتباطا وثيقا بالبقاء في الحياة، بغض النظر عن العلاج: الجنس، عدد الكريات البيض، الصفيحات الدموية، فقد الوزن خلال الشهور الستة قبل ولوج الدراسة، عدد الأعضاء التي انبث فيها الورم، مجموع الأقطار القصوى للإصابات الورمية القابلة للقياس (الإصابات المستهدفة)، تنقيط موتزير. أسفرت القراءة الإحصائية للمعطيات بحسب هذه العوامل في الوضع الأولي، علاقة بالعلاج، عن نسبة احتمال ذات ٠,٧٨ (هـ و ٩٥% [٠,٦٣، ٠,٩٦]، ب = ٠,٠٢١٩) وبينت بالتالي التأثير الواضح للعلاج بأفاستين.
٩٧ مريضا في مجموعة إنترفيرون ألفا-٢أ + بلاسيبو و ١٣١ مريضا في مجموعة إنترفيرون ألفا-٢أ + أفاستين تم تخفيض جرعتهم من إنترفيرون ألفا-٢أ، كما كان محددا قبلا في البروتوكول، من ٩ ملايين وحدة دولية إما إلى ٦ أو إلى ٣ م.و.د ثلاث مرات في الأسبوع. وكما بدا من تحليل لمجموعة فرعية، لم يؤثر تخفيض جرعة إنترفيرون ألفا-٢أ في فعالية العلاج المشترك أفاستين/إنترفيرون ألفا-٢أ. من بين الـ ١٣١ مريضا تحت العلاج بأفاستين + إنترفيرون ألفا-٢أ ممن تم تخفيض جرعتهم من إنترفيرون ألفا-٢أ إلى ٦ أو ٣ م.و.د بقيت نسبة ٧٣% و ٥٢% و ٢١% دون تقدم المرض بعد ٦ و ١٢ و ١٨ شهرا، على التوالي، مقابل ٦١% و ٤٣% و ١٧% من مجموع المرضى المعالجين بأفاستين + إنترفيرون ألفا-٢أ.
AVF2938: هذه دراسة سريرية من الطور الثاني، موزعة بالصدفة، بالتعمية المزدوجة، أجريت حول استعمال ١٠ ملغ/كلغ من أفاستين في كل أسبوعين ونفس جرعة أفاستين بالاشتراك مع ١٥٠ ملغ من إرلوتينيب في اليوم لدى مرضى مصابين بسرطان الخلايا الكلوية الصافية الانبثاثي. تم توزيع مجموع ١٠٤ مريضا بالصدفة لتلقي العلاج في هذه الدراسة، ٥٣ منهم في مجموعة أفاستين ١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين زائد دواء وهمي و ٥١ في مجموعة أفاستين ١٠ ملغ/كلغ في كل أسبوعين زائد إرلوتينيب ١٥٠ ملغ في اليوم. لم يتبين من تحليل المعيار الأولي أي فرق بين مجموعة أفاستين+دواء وهمي ومجموعة أفاستين+إرلوتينيب (معدل مدة البقاء دون تقدم المرض ٨,٥ مقابل ٩,٩ شهور). حصلت الاستجابة الموضوعية للعلاج لدى ٧ مرضى من كل مجموعة.

*ورم الأرومة الأسفنجية (درجة ٤ حسب منظمة الصحة العالمية)*

AVF3708g: دراسة مفتوحة، متعددة المراكز، موزعة بالصدفة، وغير مقارنة، أجريت لتقييم فعالية وسلامة أفاستين في معالجة المرضى بورم الأرومة الأسفنجية. المرضى الذين عانوا معاودة المرض لأول أو ثاني مرة بعد العلاج بالأشعة (الذي ينبغي أن يكون قد مر على نهايته ٨ أسابيع على الأقل قبل بداية العلاج بأفاستين) وبتيموزولوميد قد تم توزيعهم مصادفة على أساس ١:١ لتلقي إما أفاستين وحده (١٠ ملغ/كلغ بالتسريب في الوريد في كل أسبوعين) أو أفاستين بالاشتراك مع إرينوتيكان (١٢٥ ملغ/م² أو -بالنسبة إلى المرضى الذين يتلقون في نفس الوقت مضادات للصرع محثة للإنزيمات- ٣٤٠ ملغ/م² عبر الوريد في كل أسبوعين) إلى حين تقدم المرض أو حدوث سمية غير مقبولة. تمثل معيارا التقييم الأوليان للدراسة في البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض مدة ٦ شهور وفي نسبة الاستجابة الموضوعية بتقييم فريق خبراء مستقل. ومن بين معالم التقييم الأخرى مدة البقاء دون تقدم المرض ومدة الاستجابة للعلاج والبقاء العام. يقدم الجدول ٩ ملخصا لنتائج هذه الدراسة.

**جدول ٩. معطيات الفعالية في الدراسة AVF3708g**

| | أفاستين | أفاستين+إرينوتيكان |
|---|---|---|
| عدد المرضى | ٨٥ | ٨٢ |
| **المعياران الأوليان** | | |
| البقاء دون تقدم المرض ٦ شهور (هامش الوثوقية ٩٧,٥%) | ٤٢,٦% (٢٩,٦%، ٥٥,٥%) | ٥٠,٣% (٣٦,٨%، ٦٣,٩%) |
| نسبة الاستجابة الموضوعية[١] (هامش الوثوقية ٩٧,٥%) | ٢٨,٢% (١٨,٥%، ٤٠,٣%) | ٣٧,٨% (٢٦,٥%، ٥٠,٨%) |
| **المعايير الثانوية** | | |
| البقاء دون تقدم المرض (شهور) المعدل (هامش الوثوقية ٩٥%) | ٤,٢ (٢,٩، ٥,٨) | ٥,٦ (٤,٤، ٦,٢) |
| مدة الاستجابة الموضوعية (شهور) المعدل (هامش الوثوقية ٩٥%) | ٥,٦ (٣,٠، ٥,٨) | ٤,٣ (٤,٢، *) |
| البقاء العام (شهور) المعدل (هامش الوثوقية ٩٥%) | ٩,٢ (٨,٢، *) | ٨,٨ (٧,٨، *) |

[١] نسبة الاستجابة الموضوعية تم تحديدها بواسطة معايير ماكدونالد المعدلة، * لم يمكن تحديد الحد الأعلى لهامش الوثوقية

كانت نسبة الاستجابة الموضوعية والبقاء ٦ شهور دون تقدم المرض في كلتا المجموعتين العلاجيتين أفضل بكثير مما لوحظ في المراقبات السابقة. كان معدل البقاء العام أطول في المجموعة تحت العلاج بأفاستين مما في المجموعة التي تلقت العلاج المشترك أفاستين + إرينوتيكان (٩,٣ مقابل ٨,٨ شهور).

*سرطان المبيض*

BO17707 (ICON7): أجريت الدراسة BO17707 على ١٥٢٨ من المريضات المصابات بسرطان ظهاري في المبيض (مرحلة FIGO ١ أو ٢ [درجة ٣ أو نسيج مكون من خلايا صافية فقط] أو مراحل FIGO ٢ب-٤ [جميع الدرجات وجميع الأنواع النسيجية])، أو سرطان قناة فالوب، أو سرطان صفاقي أولي، بعد خضوعهن للجراحة (إزالة قسم كبير من الكتلة المصابة، إلى أقصى حد ٢/٣ وإلى أقل من أقصى حد ١/٣) وإذا لم تكن أي عملية أخرى مبرمجة إلى حتى تقدم المرض.
مجموعة ١: كاربوبلاتين (مساحة ما تحت المنحنى ٦) وباكليتاكسيل (١٧٥ ملغ/م²) خلال ٦ أطوار.
مجموعة ٢: أفاستين (٧,٥ ملغ/كلغ في كل ٣ أسابيع) بالاشتراك مع كاربوبلاتين (مساحة ما تحت المنحنى ٦) وباكليتاكسيل (١٧٥ ملغ/م²) خلال ٦ أطوار، ثم أفاستين إلى حتى ١٨ طورا. تمثل معيار التقييم الرئيسي في البقاء دون تقدم المرض بتقييم الطبيب الباحث. يبين الجدول ١٠ نتائج هذه الدراسة.

**جدول ١٠. نتائج متعلقة بالفعالية في الدراسة BO17707 (ICON7)**

| **البقاء في الحياة دون تقدم المرض** | | |
|---|---|---|
| | مجموعة ١ (ع=٧٦٤) | مجموعة ٢ (ع=٧٦٤) |
| معدل البقاء دون تقدم المرض (شهور) | ١٦,٠ | ١٨,٣ |
| نسبة الاحتمال [هامش الوثوقية ٩٥%] | ٠,٧٩ [٠,٦٨، ٠,٩١] (ب=٠,٠٠١٠) | |
| **نسبة الاستجابة الموضوعية**[١] | | |
| | مجموعة ١ (ع=٢٧٧) | مجموعة ٢ (ع=٢٧٢) |
| نسبة الاستجابة | ٤١,٩% | ٦١,٨% |
| | (ب<٠,٠٠٠١) | |
| **البقاء العام**[٢] | | |
| | مجموعة ١ (ع=٧٦٤) | مجموعة ٢ (ع=٧٦٤) |
| معدل نسبة البقاء العام (شهور) | ٥٨,٠ | ٥٧,٤ |
| نسبة الاحتمال [هامش الوثوقية ٩٥%] | ٠,٩٩ [٠,٨٥، ١,١٥] | |

[١] لدى المصابات بمرض قابل للتقييم في بداية الدراسة؛ [٢] تحليل نهائي للبقاء العام بعد وفاة نحو ٤٦,٧% من المريضات.

تم التوصل إلى الهدف الرئيس لهذه الدراسة، وهو تحسين نسبة البقاء دون تقدم المرض. يتحدد الفرق في نسبة البقاء دون تقدم المرض في التحليل العام في ٢,٣ شهور. وفي المجموعة التي خضعت للعملية التمهيدية (الجراحة التي يُزال فيها قسم كبير من الكتلة المصابة قبل المعالجة الكيميائية) أقل من القصوى (ع=٢٩٤)، كان الفرق في نسبة البقاء دون تقدم المرض واضحا، بـ ١٦,٩ مقابل ١٠,١ شهور (نسبة الاحتمال ٠,٦٧ [٠,٥٢، ٠,٨٧]). هكذا فإن التأثير الإيجابي العام يقترن خاصة بالمجموعة التي خضعت لعملية الاقتطاع من الكتلة المصابة بأقل من القدر الأقصى.

*سرطان المبيض المعاود*

*AVF4095g*: ٤٨٤ من مريضات سرطان المبيض (٨٤%) أو سرطان قناة فالوب (٦%) أو السرطان الصفاقي الأولي (١٠%) الحساسة نحو البلاتين، ممن عاودهن المرض لأول مرة (في معظم الحالات >١٢ شهرا بعد علاج سابق بالبلاتين)، تم توزيعهن مصادفة في هذه الدراسة على أساس ١:١ لتلقي أحد العلاجين التاليين:
- كاربوبلاتين (مساحة ما تحت المنحنى ٤، اليوم ١) وجيمسيتابين (١٠٠٠ ملغ/م² في اليوم ١ واليوم ٨) ودواء وهمي (بلاسيبو) متزامن في كل ٣ أسابيع خلال ٦ وإلى حتى ١٠ أطوار علاجية متبوعة ببلاسيبو وحده إلى حين تقدم المرض أو حدوث سمية غير مقبولة.
- كاربوبلاتين (مساحة ما تحت المنحنى ٤، اليوم ١) وجيمسيتابين (١٠٠٠ ملغ/م² في اليوم ١ واليوم ٨) تزامنا مع أفاستين (١٥ ملغ/كلغ في اليوم ١) في كل ٣ أسابيع خلال ٦ وإلى حتى ١٠ أطوار علاجية متبوعة بأفاستين وحده إلى حين تقدم المرض أو حدوث سمية غير مقبولة.
تمثل معيار التقييم الأولي في البقاء في الحياة دون تقدم المرض بناء على تقييم الطبيب الباحث بواسطة معايير RECIST. وتضمنت معايير التقييم الإضافية الاستجابة الموضوعية، ومدة الاستجابة، والبقاء العام، والسلامة. وأجريت كذلك مراجعة مستقلة للمعيار الأولي.
يلخص الجدول ١١ نتائج هذه الدراسة.

**جدول ١١. نتائج الفعالية في الدراسة AVF4095g**

| **البقاء دون تقدم المرض** | تقييم الباحث | | تقييم لجنة المراجعة المستقلة | |
|---|---|---|---|---|
| | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | أفاستين + ك/ج (ع=٢٤٢) | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | أفاستين + ك/ج (ع=٢٤٢) |
| معدل البقاء دون تقدم المرض (شهور) | ٨,٤ | ١٢,٤ | ٨,٦ | ١٢,٣ |
| نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%) | ٠,٤٨٤ [٠,٣٨٨، ٠,٦٠٥] | | ٠,٤٥١ [٠,٣٥١، ٠,٥٨٠] | |
| قيمة ب | <٠,٠٠٠١ | | <٠,٠٠٠١ | |
| **نسبة الاستجابة الموضوعية** | تقييم الباحث | | تقييم لجنة المراجعة المستقلة | |
| | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | أفاستين + ك/ج (ع=٢٤٢) | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | أفاستين + ك/ج (ع=٢٤٢) |
| % المرضى مع استجابة موضوعية | ٥٧,٤% | ٧٨,٥% | ٥٣,٧% | ٧٤,٨% |
| قيمة ب | <٠,٠٠٠١ | | <٠,٠٠٠١ | |
| **البقاء العام** | | | | |
| | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | | بلاسيبو + ك/ج (ع=٢٤٢) | |
| معدل البقاء العام (شهور) | ٣٢,٩ | | ٣٣,٦ | |
| نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%) | ٠,٩٥٢ [٠,٧٧١، ١,١٧٦] | | | |
| قيمة ب | ٠,٦٤٧٩ | | | |

** التحليل النهائي للبقاء العام بعد وفاة نحو ٧٣% من المريضات.

*(AURELIA) MO22224*

تم في الدراسة MO22224 تقييم فعالية وسلامة بيفاسيزوماب بالاشتراك مع العلاج الكيميائي في معالجة سرطان المبيض المعاود المقاوم للبلاتين. صممت هذه الدراسة كدراسة من الطور الثالث، ذات مجموعتين، مفتوحة، وموزعة بالصدفة، لتقييم بيفاسيزومات زائد العلاج الكيميائي في مقابل العلاج الكيميائي وحده.
أدرج في هذه الدراسة مجموع ٣٦١ مريضا وتلقوا إما العلاج الكيميائي وحده (باكليتاكسيل، توبوتيكان، أو دوكسوروبيسين الليبوزومي الملبس بالبوليثيلين غليكول) أو العلاج الكيميائي بالاشتراك مع بيفاسيزوماب إلى حين تقدم المرض أو حدوث سمية لا يمكن تحملها:
- مجموعة العلاج الكيميائي (العلاج الكيميائي وحده):
  - ٨٠ ملغ/م² من باكليتاكسيل بالتسريب في مدة ١ ساعة عبر الوريد في الأيام ١، ٨، ١٥، و ٢٢ في كل ٤ أسابيع
  - ٤ ملغ/م² من توبوتيكان بالتسريب في مدة ٣٠ دقيقة عبر الوريد في الأيام ١، ٨، و ١٥ في كل ٤ أسابيع. بدلا من ذلك، يمكن إعطاء جرعة ١,٢٥ ملغ/م² في مدة ٣٠ دقيقة في الأيام ١-٥ في كل ٣ أسابيع
  - ٤٠ ملغ/م² من دوكسوروبيسين الليبوزومي الملبس بالبوليثيلين غليكول بالتسريب في الوريد بسرعة ١ ملغ/دقيقة في اليوم ١ فقط على رأس كل ٤ أسابيع. بعد الطور ١، يمكن إعطاء الدواء بالتسريب على مدة ١ ساعة
- مجموعة العلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب:
  - تم تركيب العلاج الكيميائي الذي وقع عليه الاختيار مع ١٠ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب عبر الوريد في كل أسبوعين (أو ١٥ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب في كل ٣ أسابيع إذا في حال استعماله بالاشتراك مع ١,٢٥ ملغ/م² من توبوتيكان في الأيام ١-٥ في كل ٣ أسابيع).

ضمت الدراسة بعض المريضات بسرطان المبيض اللواتي عاينن تقدم المرض داخل الشهور الستة لعلاج سابق بالبلاتين وتلقوا في السابق إلى حتى علاجين كيميائيين. ٩٢,٥% من المريضات لم يسبق أن تلقين علاجا بعامل مضاد لتكون الأوعية.
كان معيار التقييم الأولي هو البقاء في الحياة دون تقدم المرض؛ وتمثلت المعايير الثانوية في نسبة الاستجابة الموضوعية والبقاء العام. نتائج الدراسة مبينة في الجدول ١٢. عولج مجموع ١١٥ مريضة بباكليتاكسيل (٥٥ بالعلاج الكيميائي لمعدل ٤ [٣-٦] أطوار؛ ٦٠ بالعلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب لمعدل ٦ [٤-٨] أطوار)، ومجموع ١٢٠ مريضة بتوبوتيكان (٦٣ بالعلاج الكيميائي لمعدل ٣ [٢-٥] أطوار؛ ٥٧ بالعلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب لمعدل ٦ [٤-٨] أطوار)، ومجموع ١٢٦ مريضة بدوكسوروبيسين الليبوزومي الملبس بالبوليثيلين غليكول (٦٤ بالعلاج الكيميائي لمعدل ٣ [٢-٦] أطوار؛ ٦٢ بالعلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب لمعدل ٤ [٣-٦] أطوار).

**جدول ١٢. النتائج المتعلقة بالفعالية في الدراسة MO22224 (AURELIA)**

| **المعيار الأولي** | | |
|---|---|---|
| **البقاء دون تقدم المرض** | | |
| | العلاج الكيميائي (ع=١٨٢) | العلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب (ع=١٧٩) |
| المعدل (شهور) | ٣,٤ | ٦,٨ |
| نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%) | ٠,٣٨٤ [٠,٣٠٠، ٠,٤٩٤] | |
| قيمة ب | <٠,٠٠٠١ | |
| **المعايير الثانوية** | | |
| **الاستجابة الموضوعية**[١] | | |
| | العلاج الكيميائي (ع=١٤٤) | العلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب (ع=١٤٢) |
| % المرضى ذوي استجابة موضوعية | ١٨ (١٢,٥%) | ٤٠ (٢٨,٢%) |
| قيمة ب | ٠,٠٠٠٧ | |
| **البقاء العام (التحليل النهائي)**[٢] | | |
| | العلاج الكيميائي (ع=١٨٢) | العلاج الكيميائي + بيفاسيزوماب (ع=١٧٩) |
| معدل البقاء العام (شهور) | ١٣,٣ | ١٦,٦ |
| نسبة الاحتمال (هـ و ٩٥%) | ٠,٨٨٧ [٠,٦٩١، ١,١٤٠] | |
| قيمة ب | ٠,٣٤٦٥ | |

جميع التحاليل المقدمة في هذا الجدول هي تحاليل مرتبة في طبقات.
[١] مرضى موزعون مصادفة ذوو أورام قابلة للقياس في الوضع الأولي (وقت دخولهم الدراسة)
[٢] أنجز التحليل النهائي للبقاء العام بعد أن كانت قد حدثت ٢٥٣ وفاة، ما يعادل ٧٠% من المريضات المدرجات في الدراسة.

*سرطان عنق الرحم*

*GOG-0240*

أنجزت دراسة الطور الثالث GOG-0240، متعددة المراكز، موزعة بالصدفة، وبأربع مجموعات، تم فيها تقييم فعالية وسلامة بيفاسيزوماب بالاشتراك مع المعالجة الكيميائية (باكليتاكسيل وسيسبلاتين أو باكليتاكسيل وتوبوتيكان) في معالجة المريضات بسرطان عنق الرحم المعاند للعلاج، أو المعاود، أو الانبثاثي.
تم توزيع ٤٥٢ مريضة بالصدفة.
أعطي بيفاسيزوماب أو الدواء الوهمي مرة في كل ٣ أسابيع إلى حين تقدم المرض أو حدوث تأثير سمي غير مقبول بالاشتراك مع إعطاء ٣ مرات في الأسبوع
- ١٣٥ ملغ/م² من باكليتاكسيل عبر الوريد في مدة ٢٤ ساعة اليوم ١ و ٥٠ ملغ/م² من سيسبلاتين عبر الوريد في اليوم ٢ مع ١٥ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب في الوريد أو دواء وهمي في اليوم ٢؛ أو
- ١٧٥ ملغ/م² من باكليتاكسيل عبر الوريد في مدة ٣ ساعات في اليوم ١ و ٥٠ مغ/م² من سيسبلاتين في الوريد في اليوم ٢ مع ١٥ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب في الوريد أو دواء وهمي في اليوم ٢؛ أو
- ١٧٥ ملغ/م² من باكليتاكسيل في الوريد في مدة ٣ ساعات في اليوم ١ و ٥٠ ملغ/م² من سيسبلاتين في الوريد في اليوم ١ مع ١٥ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب في الوريد أو دواء وهمي في اليوم ١؛ أو
- ١٧٥ ملغ/م² من باكليتاكسيل عبر الوريد في مدة ٣ ساعات في اليوم ١ و ٠,٧٥ ملغ/م² من توبوتيكان عبر الوريد في مدة ٣٠ دقيقة في الأيام ١-٣ مع ١٥ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب في الوريد أو دواء وهمي في اليوم ١.

كانت المريضات الممكن اختيارهن لتلقي العلاج مصابات بسرطان الخلايا الصدفية، أو سرطان غدي صدفي، أو بسرطان غدي في عنق الرحم غير قابل للعلاج بالجراحة و/أو بالأشعة.
تمثل معيار التقييم الأولي للفعالية في البقاء العام.
بلغ البقاء العام مدة ١٢,٩ شهرا في مجموعة العلاج الكيميائي (ع=٢٢٧) (تقديرات كابلان ميير) نسبة الاحتمال: ٠,٧٤ [٠,٥٨، ٠,٩٤]؛ ب=٠,٠١٣٢ [اختبار لوغ-رانك (مرتب في طبقات)]

**الحركة الدوائية في الجسم**

تم تحديد حركية بيفاسيزوماب لدى مرضى مصابين بأنواع مختلفة من الأورام الصلبة. تراوحت الجرعات المدروسة ما بين ٠,١ و ١٠ ملغ/كلغ في الأسبوع خلال الطور الأول؛ بين ٣ و ٢٠ ملغ/كلغ مرة في كل أسبوعين أو في كل ٣ أسابيع خلال الطور الثاني؛ ٥ ملغ/كلغ مرة في كل أسبوعين أو ١٥ ملغ/كلغ مرة في كل ٣ أسابيع خلال الطور الثالث. أعطي بيفاسيزوماب في جميع الدراسات السريرية بالتسريب عبر الوريد.
وكما سبق أن لوحظ مع مضادات أخرى للأجسام، يمكن تمثيل الحركة الدوائية لبيفاسيزوماب جيدا بواسطة نموذج ذي حيزين. باختصار، تميز بيفاسيزوماب في جميع الدراسات السريرية بضعف التصفية، ومحدودية حجم التوزع في الحيز المركزي، وطول نصف عمر الإسقاط. تضمن هذه الخاصيات لبيفاسيزوماب نسبا علاجية مستقرة في البلازما في إطار مخططات علاجية عدة (مثلا، مرة في كل أسبوعين أو ٣ أسابيع). لم تتبين من تحليل الحركة الدوائية لدى العموم أي اختلافات هامة في حركية بيفاسيزوماب ترجع إلى السن (ليست هناك علاقة بين تصفية بيفاسيزوماب وسن المريض؛ كان معدل العمر ٥٩ سنة مع مئين ٥ للسن ٣٧ سنة ومئين ٩٥ للسن ٧٦ سنة).
إن انخفاض ألبومين الدم ووجود شحنة ورمية عالية يدلان عموما على حدة المرض. مقارنة بمرضى نمطيين (المرضى الذين اتبع علاجهم مجراه العادي المحدد من قبل) ذوي قيم معتدلة في الألبومين وفي الشحنة الورمية، زادت سرعة تصفية بيفاسيزوماب بنحو ٣٠% في المرضى الذين قيم ألبومين المصل فيهم منخفضة وبنحو ٧% في الذين شحنة الورم فيهم عالية.

*الامتصاص*
غير معين.

*التوزع*
بلغت القيمة النمطية لحجم التوزع المركزي ٢,٧٣ لترا عند النساء و ٣,٢٨ لترا عند الرجال. تطابق هذه القيم مستوى قيم الغلوبولينات المناعية G ومضادات الأجسام وحيدة النسيلة الأخرى. وعندما أعطي بيفاسيزوماب مع مواد أخرى مضادة للأورام بلغت القيم النمطية لحجم التوزع المحيطي ١,٦٨ لترا عند النساء و ٢,٣٥ لترا عند الرجال. وبعد تصحيح المعطيات بحسب وزن الجسم كان حجم التوزع في الحيز المركزي أكبر لدى الرجال (+٢٠%) مما لدى النساء.

*الاستقلاب*
أعطي الأرنب جرعة وحيدة من بيفاسيزوماب عن طريق الوريد مطبوعة باليود ١٢٥ فتبين بعد تقييم استقلاب بيفاسيزوماب عنده أن الجانب الاستقلابي لبيفاسيزوماب شبيه بالجانب الاستقلابي المتوقع من جزيء IgG طبيعي لا يرتبط بعامل نمو البطانة الوعائية. بالنظر إلى المعطيات المتعلقة بالإنسان يمكننا القول إن استقلاب وطرح بيفاسيزوماب يطابقان استقلاب وطرح الغلوبولينات المناعية G (IgG) الداخلية المنشأ. تنقوض مضادات الأجسام أساسا بالتحلل البروتيني في جميع الجسم، بما في ذلك داخل الخلايا الظهارية الباطنية، ولا يقوم هذا الاستقلاب التقويضي أساسا على طرح كلوي أو كبدي. إن ارتباط الـ IgG بمستقبل Fc لحديث الولادة (FcRn = مستقبل يتوسط في مرور الـ IgG من الأم إلى وليدها قبل وبعد الولادة) يحمي من التحلل فيودي بذلك إلى نصف عمر أطول.

*الإسقاط*
إن حركية بيفاسيزوماب الدوائية خطية مع الجرعة داخل حدود ١,٥ إلى ١٠ ملغ/كلغ/أسبوع. يطابق معدل تصفية بيفاسيزوماب قيمة ٠,١٨٨ لتر/يوم عند الإناث و ٠,٢٢٠ لتر/يوم عند الذكور. وبعد تصحيح المعطيات بحسب وزن الجسم، كانت تصفية بيفاسيزوماب أعلى عند الذكور (١٧%) مما عند النساء. بلغ نصف عمر الإسقاط، وفق النموذج ذي الحيزين، ١٨ يوما لدى مريضة نمطية و ٢٠ يوما لدى مريض نمطي.

*حركة الدواء في مجموعات خاصة من المرضى*
أجري تحليل للحركة الدوائية لبيفاسيزوماب لدى مجموع المرضى بهدف تقييم تأثيرات الخاصيات الديموغرافية. لم يتبين من النتائج التي أسفر عنها هذا التحليل أي فرق هام في الحركة الدوائية لبيفاسيزوماب بسبب السن.

*الأطفال والمراهقون*
تمت دراسة الحركة الدوائية لبيفاسيزوماب لدى عدد قليل من المرضى الأطفال. وتفيد معطيات الحركة الدوائية المستخلصة من هذه الاختبارات أن حجم توزع بيفاسيزوماب وتصفيته شبيهان بهما لدى البالغين المصابين بأورام صلبة.

*قصور وظيفة الكلى*
لم تجر أي دراسة لحركية بيفاسيزوماب لدى المرضى المصابين بالقصور الكلوي، حيث إن الكلى ليست الطريق الأساس لاستقلاب أو إسقاط بيفاسيزوماب.

*قصور وظيفة الكبد*
لم تجر أي دراسة لحركية بيفاسيزوماب لدى المرضى المصابين بالقصور الكبدي، بما أن الكبد ليس المطرح الأساس لاستقلاب بيفاسيزوماب أو لإسقاطه.

**معطيات قبل سريرية**

*السمية بعد الإعطاء المتكرر*
*النمو المشاشي*: أجريت دراسات على قرود الماكاك استغرقت حتى ٢٦ أسبوعا، فاقترن إعطاء أفاستين بسوء التنسج المشاشي لدى هذه الحيوانات في فترة النمو النشيطة مع صفائح النمو المفتوحة. حدث هذا التأثير بعد أن تعرضت هذه الحيوانات لكميات من المادة الفعالة تقل قليلا، بالنظر إلى متوسط التركيزات المصلية، عن التعرض السريري المتوقع لدى الإنسان. ما دام لا يعطى أفاستين إلا للمرضى البالغين الذين اكتمل نموهم، فلا يتوقع أن يحدث سوء التنسج المشاشي لدى المجموعات السريرية.
*التئام الجروح*: وقع تأخر في التئام لدى الأرنب، وكان تأثيرا عابرا ومرتبطا بكمية الجرعة المعطاة، وقد حدث بعد ثلاث إلى خمس جرعات من بيفاسيزوماب بلغت ٠,٥ إلى ١٠ ملغ/كلغ. بما أن اضطرابات التئام قد لوحظت لدى الأرنب مع جرعات دون الجرعة السريرية الموصى بها، فعلينا أن نتوقع من بيفاسيزوماب تأثيرا سلبيا كذلك على التئام عند الإنسان. وكان تأثير بيفاسيزوماب على التئام جرح خطي عند الماكاك جد متباين، ولم نلاحظ في هذا الصدد أي علاقة بين كمية الجرعة وهذا التأثير.
*الألبومين*: أعطي ذكور الماكاك ١٠ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب مرتين في الأسبوع أو ٥٠ ملغ/كلغ مرة في الأسبوع خلال ٢٦ أسبوعا فأدى ذلك إلى نقص ملحوظ إحصائيا في الألبومين وفي حاصل القسمة ألبومين/غلوبولين، وأدى كذلك إلى ارتفاع في الغلوبولين. زالت هذه التأثيرات بعد التوقف عن إعطاء الدواء. بما أن القيم المسجلة لهذه المعالم قد بقيت داخل النطاق الطبيعي فإن هذه التغيرات لم تعتبر ذات أهمية سريرية.

*الطفرة والسرطان*
لم تجر أي دراسة تهدف إلى تقييم قابلية أفاستين لإحداث السرطان والطفرة.

*التأثير السلبي على النسل*
لم تجر خلال التجربة على الحيوان أي دراسة خصوصية لتأثيرات أفاستين على الخصوبة. ولم يلاحظ خلال دراسات السمية التي أجريت على الماكاك أي تأثير غير مستحب على مستوى أعضاء التناسل الذكورية بعد الإعطاء المتكرر على فترة بلغت حتى ٢٦ أسبوعا. ومع ذلك، ففي غياب دراسات حول الخصوبة عند الحيوان، لا يمكننا أن نستبعد تماما أن يكون لأفاستين تأثير على الخصوبة عند الإنسان.
أعطي بعض قرود الماكاك أفاستين مدة ١٣ أو ٢٦ أسبوعا، فنتج عن ذلك تثبيط وظيفة المبيض، وقد تجلى هذا التأثير في نقص وزن المبيض و/أو الرحم، ونقص عدد الأجسام الصفراء، وانخفاض التكاثر البطاني الرحمي، ومنع النضج الجريبي. إن الجرعات التي وقع معها هذا التأثير كانت أكبر بمرتين أو أكثر من التعرض للمستحضر المتوقع عند الإنسان، وهذا بناء على التركيزات المصلية المتوسطة التي تم تحديدها عند بعض إناث القرود. وأعطي الأرانب ٥٠ ملغ/كلغ من بيفاسيزوماب فأدى إلى نقص كبير في وزن المبيض وفي عدد الأجسام الصفراء. تزول هذه التغيرات لدى الأرنب والقرد بعد التوقف عن إعطاء الدواء. إن تثبيط تكون العروق بعد إعطاء بيفاسيزوماب قد يكون له تأثير سلبي على الخصوبة عند الإناث.
تبين لدى الأرنب أن أفاستين له تأثير سمي على المضغة وله قابلية لإحداث التشوه. تمثلت التأثيرات الملاحظة في نقص وزن الجسم لدى الأم والجنين وفي زيادة التضوب الجنيني وزيادة وقوع تشوهات خصوصية كتلية وهيكلية لدى الجنين. لوحظت تأثيرات غير مستحبة على الجنين مع كل الجرعات المدروسة من ١٠ إلى ١٠٠ ملغ/كلغ.

**معلومات إضافية**

*اللاتوافقات*
لم يلاحظ أي تنافر (لاتوافق) بين أفاستين وأكياس أو أجهزة التسريب المعدة من كلورور البوليفينيل أو من البوليوليفين. عندما يخفف بيفاسيزوماب في محلول غلوكوزي (٥%) يلاحظ تحلل يتوقف على نسبة التركيز. لا ينبغي إذن تخفيف أفاستين في محلول غلوكوزي، وإنما فقط في محلول ملحي (٠,٩%).

*الثبات*
لا يستعمل الدواء بعد تاريخ نهاية صلاحيته المشار إليه على العبوة بالعلامة EXP.

*احتياطات متعلقة بالخزن*
يحفظ الدواء في الثلاجة (٢-٨ درجات مئوية)، وتحفظ القوارير في عبواتها الخارجية لوقاية محتوياتها من الضوء.
لا ينبغي وضع هذا الدواء في مجمد الثلاجة.
لا ينبغي رج (تحريك) القوارير.

*إرشادات متعلقة بالاستعمال والمناولة*
ينبغي أن يتم إعداد محلول أفاستين على يد عاملي الصحة الموهلين، وفي شروط الطهارة. تسحب الكمية الضرورية من أفاستين وتُخفف في محلول ملحي (كلورور الصوديوم) ٠,٩% حتى الحصول على الحجم المطلوب للإعطاء. ينبغي أن يحتوي تركيز محلول بيفاسيزوماب النهائي على ١,٤ إلى ١٦,٥ ملغ/ملليتر.
تُخلى كمية المادة غير المستعملة المتبقية في القارورة، إذ لا يحتوي المنتج على مواد حافظة. إن الأدوية المعدة للإعطاء حقنا ينبغي مراقبتها قبل الاستعمال للتأكد من عدم احتوائها على جزيئات ومن كونها غير ملونة. بما أن أفاستين لا يحتوي على مادة حافظة مضادة للميكروبات، فينبغي الحرص على ضمان عقم المحلول الجاهز للاستعمال.
يبقى المحلول ثابتا كيميائيا وفيزيقيا بعد تخفيفه في محلول كلورور الصوديوم ٠,٩% مدة ٤٨ ساعة في حرارة تتراوح بين ٢ و ٣٠ درجة مئوية. ينبغي -لأسباب ميكروبيولوجية- استعمال المحلول مباشرة بعد إعادة تركيبه، ما عدا إذا كان إعداد المحلول قد تم في شروط طهارة مراقبة ومصادق عليها. بعد نهاية العلاج أو نهاية مدة صلاحية الدواء ينبغي أن تخلى بقايا الأدوية غير المستعملة حسب القواعد المعمول بها محليا.

**التقديم**
عبوات ٤٠٠ ملغ/١٦ مل ١
عبوات ١٠٠ ملغ/٤ مل ١

**هذا دواء**
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.

يحفظ الدواء بعيدا عن متناول أيدي الأطفال

تاريخ النشرة: ديسمبر ٢٠١٤
مجلس وزراء الصحة العرب، واتحاد الصيادلة العرب.
صنع في سويسرا لدى ف. هوفمان-لاروش ليمتد، بازل