

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alymsys 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg bevasitsumabia*.

Yksi 4 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg bevasitsumabia.

Yksi 16 ml:n injektioampulli sisältää 400 mg bevasitsumabia.

Laimennus- ja muut käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

*Bevasitsumabi on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Väritön tai kellertävä tai ruskehtava, opalisoiva neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alymsys on tarkoitettu metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon yhdessä fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Alymsys on tarkoitettu metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa. Lisätietoa ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:sta (HER2) on annettu kohdassa 5.1.

Alymsys yhdessä kapesitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon niille metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille muu solunsalpaajahoido, mukaan lukien taksaanit tai antrasykliinit, ei sovellu. Alymsys-valmistetta yhdessä kapesitabiinin kanssa ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet taksaania tai antrasykliiniä sisältävää adjuvanttihoitoa viimeisen 12 kuukauden aikana. Lisätietoa HER2:sta on annettu kohdassa 5.1.

Alymsys on tarkoitettu leikkaukseen soveltumatonta edennyttä, metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-pienisoluista keuhkocyöpää (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Alymsys yhdessä erlotinibin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon niille leikkaukseen soveltumatonta, edennyttä, metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkocyöpää sairastaville aikuisille potilaille, joiden syöpäsoluissa on epidermaalisen kasvutekijäreseptorin aktivoiva mutaatio (EGFR-mutaatiopositiivisuus) (ks. kohta 5.1).

Alymsys on tarkoitettu edennyttä ja/tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavien aikuisten potilaiden ensilinjan hoitoon yhdessä interferoni alfa-2a:n kanssa.

Alymsys on tarkoitettu aikuisten potilaiden edenneen (FIGO-luokat IIIB, IIIC ja IV, International Federation of Gynecology and Obstetrics) epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän ensilinjan hoitoon yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa. (Ks. kohta 5.1).

Alymsys on tarkoitettu yhdessä karboplatiinin ja gemsitabiinin kanssa tai yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa aikuisille potilaille, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutuva platinaherkkä epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu bevasitumabilla, muulla VEGF:n estäjällä tai VEGF-reseptorin estäjällä.

Alymsys yhdistettynä topotekaaniin tai pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut platinaresistentti epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet enintään kaksi eri solunsalpaajahoidoa, ja eivät ole aiemmin saaneet hoitoa bevasitumabilla tai muulla VEGF:n estäjällä tai VEGF-reseptorin estäjällä (ks. kohta 5.1).

Alymsys yhdistettynä paklitakseliin ja sisplatiiniin tai vaihtoehtoisesti paklitakseliin ja topotekaaniin, jos potilaalle ei voi antaa platinahoitoa, on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan syöpä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Älä ravista injektiopulloa.

Alymsys on annettava syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä (mCRC)

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on joko 5 mg/kg tai 10 mg/kg 2 viikon välein tai 7,5 mg/kg tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Metastasoitunut rintasyöpä (mBC)

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 10 mg/kg 2 viikon välein tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC)

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

Alymsys annetaan yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa kuuden hoitosyklin ajan. Tämän jälkeen Alymsys-valmistetta annetaan yksinään taudin etenemiseen asti.

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 7,5 mg/kg tai 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoidon kliininen hyöty ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla on osoitettu sekä 7,5 mg/kg että 15 mg/kg annoksilla (ks. kohta 5.1).

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

EGFR-mutaatioposiitiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä erlotinibin kanssa

Ennen kuin hoito Alymsys-valmisteen ja erlotinibin yhdistelmällä aloitetaan, potilaalta on testattava EGFR-mutaatio. On tärkeää valita hyvin validoitu ja vakaa menetelmä, jotta vältetään virheellisesti negatiiviset tai virheellisesti positiiviset määrittystulokset.

Kun Alymsys-valmistetta käytetään yhdessä erlotinibin kanssa, Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Alymsys-valmisteen käyttöä yhdessä erlotinibin kanssa suositellaan jatkettavan, kunnes tauti etenee.

Erlotinibin annostus ja antotapa, ks. erlotinibin valmisteyhteenveto.

Edennyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä (mRCC)

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 10 mg/kg 2 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa tulisi jatkaa sairauden etenemiseen asti tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta.

Epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä ja primaari peritoneaalinen syöpä

Ensilinjan hoito

Alymsys annetaan yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa kuuden hoitosyklin ajan. Tämän jälkeen Alymsys-valmistetta annetaan yksinään taudin etenemiseen asti tai enintään 15 kuukauden ajan tai kunnes ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta riippuen siitä, mikä vaihtoehto tulee aikaisemmin.

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Uusiutuneen platinaherkän taudin hoito

Alymsys-valmistetta annetaan joko 6–10 sykliä yhdessä karboplatiinin ja gemsitabiinin kanssa tai 6–8 sykliä yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa, minkä jälkeen hoitoa jatketaan Alymsys-valmisteella yksinään taudin etenemiseen asti. Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Uusiutuneen platinaresistentin taudin hoito

Alymsys annetaan yhdessä topotekaanin (viikoittain annettuna) tai pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin kanssa. Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 10 mg/kg 2 viikon välein infuusiona laskimoon. Kun Alymsys annetaan yhdistelmänä topotekaanin (annostelu kolmen viikon välein päivinä 1–5) kanssa, Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon. Hoitoa suositellaan jatkettavan kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta (ks. kohta 5.1, tutkimus MO22224).

Kohdunkaulan syöpä

Alymsys annetaan yhdessä jommankumman solunsalpaajayhdistelmän kanssa: paklitakseli ja sisplatiini tai paklitakseli ja topotekaani.

Alymsys-valmisteen suositeltu annos on 15 mg/kg 3 viikon välein infuusiona laskimoon.

Hoitoa suositellaan jatkettavan kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kohtuutonta toksisuutta (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaita potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Ei ole asianmukaista käyttää bevasitsumabia pediatrialle potilaille paksusuoli-, peräsuoli-, rinta-, keuhko-, munasarja-, munanjohdin-, vatsakalvo-, kohdunkaula- ja munuaissyövän hoitoon.

Antotapa

Alymsys annetaan laskimoon. Aloitusannos annetaan 90 minuutin infuusiona laskimoon. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion hyvin, toinen infuusio voidaan antaa 60 minuutissa. Jos potilas sietää 60 minuutin infuusion hyvin, kaikki myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutissa.

Valmistetta ei saa antaa push- tai bolusinjektiona laskimoon.

Annostuksen pienentämistä haittavaikutusten vuoksi ei suositella. Tarvittaessa hoito on joko lopetettava tai keskeytettävä kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoitimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Alymsys-infuusioita ei saa antaa samanaikaisesti glukoosiliuosten kanssa eikä sekoittaa niihin. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa (CHO) tuotetuille aineille tai muille yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetuille ihmisen vasta-aineille (tai humanisoiduille vasta-aineille).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Maha-suolikanavan perforaatiot ja fistelit (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidettavilla potilailla saattaa olla suurentunut ruoansulatuskanavan ja sappirakon perforaatioiden vaara. Vatsaontelon sisäinen tulehdusprosessi saattaa olla riskitekijä ruoansulatuskanavan perforaatioille potilailla, joilla on metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä, ja

siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita. Bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon saavilla potilailla maha-suolikanavan perforaatioiden riskitekijänä on aiemmin annettu sädehoito. Kaikki potilaat, joille maha-suolikanavan perforaatio kehittyi, olivat saaneet aiemmin sädehoitoa. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyi ruoansulatuskanavan perforaatio.

Maha-suolikanavan ja emättimen väliset fistelit tutkimuksessa GOG-0240.

Bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon saavilla potilailla on emättimen ja maha-suolikanavan välille muodostuvien fistelien lisääntynyt riski (suoli-emätinfistelit). Suoli-emätinfistelien kehittymisen merkittävä riskitekijä on aiemmin annettu sädehoito. Kaikki potilaat, joille suoli-emätinfisteli kehittyi, olivat saaneet aiemmin sädehoitoa. Syövän uusiutuminen aiemmin sädehoidetulla alueella on suoli-emätinfistelien kehittymisen riskiä merkittävästi lisäävä tekijä.

Fistelit muualla kuin maha-suolikanavassa (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla saattaa olla suurentunut fisteleiden muodostumisen riski. Lopeta Alymsys-hoito pysyvästi potilailla, joilla ilmenee trakeo-esophageaalinen (TE) fisteli tai muu asteen 4 fisteli [USA:n kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokitus NCI-CTCAE, (versio 3)]. Tietoa bevasitsumabin käytön jatkamisesta potilailla, joilla on muita fisteleitä, on saatavana vain vähän.

Alymsys-valmisteen käytön lopettamista on harkittava myös, jos potilaalla on sisäinen fisteli muualla kuin maha-suolikanavan alueella.

Haavakomplikaatiot (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabi saattaa hidastaa haavojen paranemista. Vakavia haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien anastomoosikomplikaatioita, on raportoitu, ja jotkut näistä ovat olleet kuolemaan johtavia. Hoito tulisi aloittaa aikaisintaan 28 päivän kuluttua suuresta leikkauksesta tai vasta leikkaushaavan parannuttua täysin. Jos potilaalla esiintyy haavan paranemiseen liittyviä komplikaatioita hoidon aikana, lääkitys pitäisi keskeyttää, kunnes haava on täysin parantunut. Hoidosta tulisi pidättäytyä elektiiivisen leikkauksen yli.

Nekrotisoivaa faskiittia, joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia, on raportoitu harvoin bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla. Tila liittyy yleensä haavakomplikaatioihin, ruoansulatuskanavan perforaatioon tai fisteleiden muodostumiseen. Alymsys-hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyi nekrotisoiva faskiitti, ja asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä.

Hypertensio (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt keskimääräistä enemmän hypertensiota. Kliiniset tiedot hoidon turvallisuudesta viittaavat siihen, että hypertension ilmaantuminen on todennäköisesti annoksesta riippuvaista. Aikaisemmin todettu hypertensio tulee saada riittävästi hallintaan ennen Alymsys-hoidon aloittamista. Bevasitsumabin vaikutuksia ei ole tutkittu tapauksissa, joissa potilaalla on hoitamaton hypertensio hoitoa aloitettaessa.

Verenpaineen seuranta suositellaan yleisesti hoidon aikana.

Useimmissa tapauksissa hypertensio on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä kunkin potilaan tilanteeseen sopivaa (normaalia) verenpainelääkitystä. Sisplatiinipohjaista solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla ei suositella diureettien käyttöä verenpaineen hoidossa. Alymsys on lopetettava kokonaan, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada verenpainelääkityksellä riittävästi hallintaan tai jos potilaalle kehittyi hypertensiivinen kriisi tai hypertensiivinen enkefalopatia.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu merkkejä ja oireita, jotka vastaavat PRES:ää. Tämä on harvinainen neurologinen häiriö, jonka yhteydessä voi esiintyä mm. seuraavia merkkejä ja oireita: kouristuskohtauksia, pääsärkyä, mielialan muutoksia, näköhäiriöitä tai kortikaalista sokeutta, johon saattaa liittyä hypertensiota. PRES-diagnoosi on varmennettava aivojen kuvantamisella – mieluiten magneettikuvauksella (MRI). Potilaille, joille kehittyy PRES, suositellaan erityisoireiden (myös hypertension) hoitoa sekä Alymsys-hoidon keskeyttämistä. Uudelleen aloitettavan bevasitsumabihoidon turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin ollut PRES.

Proteinuria (ks. kohta 4.8)

Aikaisempi hypertensio saattaa lisätä proteinurian vaaraa bevasitsumabihoidon aikana. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että proteinuriat asteesta (NCI-CTCAE v.3) riippumatta saattavat olla yhteydessä annokseen. Proteinurian havaitsemiseksi on syytä tehdä virtsan liuskakoe ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Asteen 4 proteinuriaa (nefroottinen oireyhtymä) on havaittu enimmillään 1,4 %:lla bevasitsumabilla hoidetuista potilaista. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä (NCI-CTCAE v.3).

Valtimotukos (ks. kohta 4.8)

Kliinisissä tutkimuksissa valtimotukokseen liittyvät reaktiot, joita olivat aivohalvaukset, ohimenevät aivojen iskeemiset kohtaukset (TIA) ja sydäninfarktit, olivat yleisempiä bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla kuin pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla.

Bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut valtimotukoksia, tai jotka sairastavat diabetesta tai ovat yli 65-vuotiaita, on lisääntynyt riski valtimotukoksien ilmaantumiseen hoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava, kun näille potilaille annetaan Alymsys-valmistetta.

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy valtimotukokseen liittyviä reaktioita.

Laskimotukos (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla saattaa olla riski saada laskimotukoksia, mukaan lukien keuhkoembolia.

Potilailla, jotka ovat saaneet bevasitsumabia persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon yhdistelmänä paklitakselin ja sisplatiinin kanssa, saattaa olla laskimotukosten lisääntynyt riski.

Alymsys-valmisteen käyttö on lopetettava potilailla, joilla ilmenee henkeä uhkaava (asteen 4) tromboembolinen reaktio, mukaan lukien keuhkoembolia (NCI-CTCAE v.3). Potilaita, joilla on asteen ≤ 3 tromboembolisia reaktioita, on seurattava tarkasti (NCI-CTCAE v.3).

Verenvuoto

Bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla on suurentunut verenvuotojen, erityisesti kasvaimen liittyvien verenvuotojen, riski. Alymsys-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on asteen 3 tai 4 verenvuoto bevasitsumabihoidon aikana (NCI-CTCAE v.3), ks. kohta 4.8.

Potilaat, joilla oli kuvantamisen tai löydöksiä ja oireiden perusteella hoitamattomia keskushermostometastaaseja, poissuljettiin bevasitsumabilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Sen vuoksi keskushermostoverenvuotojen riskiä ei ole näillä potilailla prospektiivisesti arvioitu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Potilaiden keskushermostoverenvuotoon viittaavia löydöksiä ja oireita on seurattava. Alymsys-hoito on keskeytettävä, jos kallonsisäisiä verenvuotoja ilmenee.

Bevasitsumabin turvallisuusprofiilia ei tunneta potilailla, joilla on synnynnäinen verenvuotoalttius tai hankinnainen vuotosairaus tai jotka saavat antikoagulantteja täysinä hoitoannoksina tromboemboolian hoitoon ennen bevasitsumabihoitoa aloittamista, sillä tällaisia potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoito tällaisille potilaille. Asteen ≥ 3 verenvuotojen määrä ei kuitenkaan ole näyttänyt lisääntyvän, kun potilaille, joille kehittyi laskimotromboosi hoidon aikana, on annettu hoitoannoksina varfariinia samanaikaisesti bevasitsumabin kanssa (NCI-CTCAE v.3).

Keuhkoverenvuoto/veriyskä

Ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla, bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla saattaa olla riski saada vakava, joissakin tapauksissa kuolemaan johtava keuhkoverenvuoto/veriyskä. Potilaita, joilla on äskettäin ilmennyt keuhkoverenvuotoa/veriyskää ($> 2,5$ ml verta), ei pidä hoitaa Alymsys-valmisteella.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Alymsys-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8)

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sydämen vajaatoimintaan viittaavia reaktioita. Löydösten vakavuus vaihteli oireettomasta vasemman kammion ejektiofraktion laskusta sairaalahoitoa tai lääkitystä vaativaan oireelliseen sydämen vajaatoimintaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa Alymsys-valmisteella potilaita, joilla on kliinisesti merkittävä kardiovaskulaarinen sairaus, kuten aikaisemmin todettu sepelvaltimotauti tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Useimmilla potilailla, joilla ilmeni sydämen vajaatoimintaa, oli metastasoitunut rintasyöpä, ja he olivat saaneet aiemmin antrasykliinihoitoa tai sädehoitoa rintakehän seinämän vasemmalle puolelle, tai heillä oli muita sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä.

Tutkimuksessa AVF3694g sydämen vajaatoiminnan (kaikki asteet) esiintyvyys ei lisääntynyt antrasykliini-bevasitsumabihaarassa pelkästään antrasykliinillä hoidettaviin verrattuna potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antrasykliiniä. Solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmähoitossa asteen ≥ 3 sydämen vajaatoimintaa esiintyi jonkin verran useammin kuin pelkässä solunsalpaajahoidossa. Tämä on yhdenmukainen tulos muiden metastaattisten rintasyöpätutkimusten kanssa potilailla, jotka eivät olleet saaneet samanaikaisesti antrasykliiniä (NCI-CTCAE v.3) (ks. kohta 4.8).

Neutropenia ja infektiot (ks. kohta 4.8)

Joillakin myelotoksisilla solunsalpaajahoidoilla ja bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on havaittu pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneisiin potilaisiin verrattuna enemmän vaikeaa neutropeniaa, kuumeista neutropeniaa ja infektiota, joihin voi liittyä vakavaa neutropeniaa (mukaan lukien muutama kuolemaan johtanut tapaus). Näitä on pääasiassa esiintynyt yhdistelmähoidoissa, joissa on käytetty platina- tai taksaanipohjaista hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon, sekä yhdistelmähoidoissa paklitakselin ja topotekaanin kanssa persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon.

Yliherkkyyshäiriöt (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ja infuusioon liittyvät häiriöt (ks. kohta 4.8)

Potilailla saattaa olla suurentunut riski saada infuusioon liittyviä häiriöitä tai yliherkkyyshäiriöitä (mukaan lukien anafylaktinen sokki). Potilasta tulisi seurata tarkoin bevasitsumabi-infuusion aikana ja sen jälkeen, kuten muitakin terapeuttisia humanisoituja monoklonaalisia vasta-aineita käytettäessä. Jos häiriö ilmenee, infuusio on keskeytettävä ja annettava asianmukaista hoitoa. Systemaattinen esilääkitys ei ole tarpeen.

Leukaluun osteonekroosi (ks. kohta 4.8)

Bevasitsumabihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, jotka olivat saaneet edeltävää tai samanaikaista laskimonsisäistä bisfosfonaattilääkitystä. Bisfosfonaattien laskimonsisäiseen käyttöön tiedetään liittyvän leukaluun osteonekroosin riski. Varovaisuutta on noudatettava, kun Alymsys-valmistetta ja laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja käytetään joko samanaikaisesti tai peräkkäin.

Invasiiviset hammastoimenpiteet on myös tunnistettu riskitekijäksi. Ennen Alymsys-hoidon aloittamista on harkittava hampaiden kunnan tarkistamista ja tarkoituksenmukaista ehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoimenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jos potilas on saanut aiemmin tai saa parhaillaan bisfosfonaatteja laskimonsisäisesti.

Käyttö silmän lasiaiseen

Alymsys-valmistetta ei ole kehitetty käytettäväksi silmän lasiaiseen.

Silmät

Syöpäpotilaille laskimoon annettavaksi hyväksytyistä injektiopulloista silmän lasiaiseen ilman hyväksyntää (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö) annettu bevasitsumabin käytöstä on raportoitu vakavia silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia sekä yksittäistapauksina että rykelminä. Näitä haittavaikutuksia ovat tarttuva endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus esim. steriili endoftalmiitti, uveiitti ja vitriitti, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä, kohonnut silmänpaine, silmänsisäinen verenvuoto esim. lasiaisverenvuoto tai verkkokalvoverenvuoto ja sidekalvoverenvuoto. Osasta näistä haittavaikutuksista on seurannut eriasteista näön heikkenemistä mukaan lukien pysyvää sokeutumista.

Silmän lasiaiseen annostelun aiheuttamat systeemiset vaikutukset

Kiertävien VEGF:n määrien on osoitettu alenevan silmän lasiaiseen annettun anti-VEGF-hoidon seurauksena. Silmän lasiaiseen injektioitujen VEGF-estäjien on raportoitu aiheuttavan systeemisiä haittavaikutuksia mukaan lukien verenvuodot muualla kuin silmässä ja valtimotukokseen liittyvät häiriöt.

Munasarjojen toimintavajaus / hedelmällisyys

Bevasitsumabi saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Sen vuoksi hedelmällisyyden säilyttämissuunnitelmasta on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien naisten kanssa ennen bevasitsumabihoitoa aloittamista.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antineoplastisten aineiden vaikutus bevasitsumabin farmakokinetiikkaan

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulosten perusteella samanaikaisesti käytetyillä solunsalpaajilla ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta bevasitsumabin farmakokinetiikkaan. Bevasitsumabin puhdistumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eikä kliinisesti merkittävää eroa potilasryhmissä, jotka saivat bevasitsumabia monoterapiana tai yhdessä interferonialfa-2a:n, erlotinibin tai solunsalpaajien (IFL, 5-FU/LV, karboplatiini/paklitakseli, kapesitabiini, doksorubisiini tai sisplatiini/gemsitabiini) kanssa.

Bevasitsumabin vaikutus muiden antineoplastisten aineiden farmakokinetiikkaan

Bevasitsumabilla ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta samanaikaisesti käytetyn interferonialfa-2a:n, erlotinibin (ja sen aktiivisen metaboliitin OSI-420:n) eikä solunsalpaajien irinotekaanin (ja sen aktiivisen metaboliitin SN38:n), kapesitabiinin, oksaliplatiinin (määritettynä vapaan ja kokonaisplatinamäärän mittauksella) ja sisplatiinin farmakokinetiikkaan. Bevasitsumabin vaikutuksesta gemsitabiinin farmakokinetiikkaan ei voida tehdä päätelmiä.

Bevasitsumabin ja sunitinibimalaatin yhteiskäyttö

Kahdessa kliinisessä metastaattista munuaiskarsinoomaa koskevassa tutkimuksessa raportoitiin mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa (MAHA) 7 potilaalla 19:stä, joille annettiin yhdistelmähoitona bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein) ja sunitinibimalaattia (50 mg päivässä).

MAHA on hemolyyttinen sairaus, jossa voi esiintyä punasolujen pirstoutumista, anemiaa ja trombosytopeniaa. Muutamalla potilaalla havaittiin lisäksi kohonnutta verenpainetta (mukaan lukien hypertensiivinen kriisi), seerumin kreatiniinitason nousua ja neurologisia oireita. Kaikki nämä löydökset palautuivat normaaliksi bevasitsumabi- ja sunitinibimalaattilääkitysten lopettamisen jälkeen (ks. *hypertensio, proteinuria ja PRES* kohdassa 4.4).

Platina- tai taksaanipohjainen yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

Vaikeiden neutropenioiden, kuumeisten neutropenioiden ja sellaisten infektioiden, joihin voi liittyä vaikeaa neutropeniaa (mukaan lukien muutama kuolemaan johtanut tapaus), esiintyvyys on lisääntynyt. Näitä on pääasiassa esiintynyt yhdistelmähoidoissa, joissa on käytetty platina- tai taksaanipohjaista hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon.

Sädehoito

Bevasitsumabin kanssa samanaikaisesti annetun sädehoidon turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

Monoklonaalisen EGFR-vasta-aineen ja bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon yhteiskäyttö

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaalista EGFR-vasta-ainetta ei pidä antaa yhdessä bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon. Satunnaistettujen faasin III tutkimusten (PACCE ja CAIRO-2) tulokset viittaavat siihen, että monoklonaalisten EGFR-vasta-aineiden (panitumumabi ja setuksimabi) lisääminen bevasitsumabia sisältävään solunsalpaajahoitoon lyhentää taudin etenemisvapaata aikaa ja/tai kokonaiselinaikaa sekä lisää toksisuutta verrattuna potilaisiin, jotka saavat pelkästään bevasitsumabia sisältävää solunsalpaajahoidoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen).

Raskaus

Bevasitsumabin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten epämuodostumia (ks. kohta 5.3). IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan, ja bevasitsumabin arvellaan estävän angiogeneesiä sikiössä ja näin ollen sen epäillään aiheuttavan vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on havaittu sikiön kehityshäiriöitä, kun äiti on saanut pelkästään bevasitsumabihoitoa tai bevasitsumabia yhdistelmänä tunnetusti sikiötoksisten solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.8). Alymsys on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bevasitsumabi ihmisen rintamaitoon. Koska äidin IgG erittyy maitoon, ja bevasitsumabi saattaa vahingoittaa sikiön kasvua ja kehitystä (ks. kohta 5.3), imettäminen on keskeytettävä hoidon ajaksi ja imettämistä ei saa aloittaa ennen kuin aikaisintaan kuuden kuukauden kuluttua viimeisestä bevasitsumabiannoksesta.

Hedelmällisyys

Toistuvilla annoksilla tehdyt toksisuuskokeet eläimillä ovat osoittaneet, että bevasitsumabilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Faasin III tutkimuksessa, jossa potilaat saivat liittänohoitoa paksusuolisyöpään, premenopausaalisilla naisilla tehdyssä alatutkimuksessa uusien munasarjojen toimintavajaustapausten määrä lisääntyi bevasitsumabiryhmässä vertailuryhmään verrattuna. Bevasitsumabihoiton keskeyttämisen jälkeen munasarjojen toiminta parani suurimmalla osalla potilaista. Bevasitsumabihoiton pitkäaikaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bevasitsumabilla ei ole tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Bevasitsumabin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu uneliaisuutta ja synkopeeta (ks. kohta 4.8, taulukko 1). Jos potilaalla on näkö- tai keskittymiskykyyn tai reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, potilasta on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita niin kauan kunnes tällaiset oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bevasitsumabin yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin yli 5 700 potilaasta, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, ja joita hoidettiin pääasiassa bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoidoilla.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat:

- ruoansulatuskanavan perforaatiot (ks. kohta 4.4)
- verenvuoto, mukaan lukien keuhkoverenvuoto/veriyskä, joka on yleisempää ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4)
- valtimotukos (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin todetut haittavaikutukset bevasitsumabia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla olivat hypertensio, uupumus tai voimattomuus, ripuli ja vatsakipu.

Kliinisten turvallisuustietojen analyysit viittaavat siihen, että hypertensio ja proteinurian esiintyminen bevasitsumabihoidon yhteydessä on todennäköisesti annoksesta riippuvaista.

Haittavaikutustaulukko

Tässä kohdassa luetellut haittavaikutukset on luokiteltu seuraaviin yleisyysluokkiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan haittavaikutukset, jotka liittyvät bevasitsumabin käyttöön yhdessä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa useissa eri käyttöaiheissa.

Taulukossa 1 esitetään yleisyysluokan mukaan kaikki haittavaikutukset, joilla todettiin syy-yhteys bevasitsumabihoitoon:

- vertailemalla ilmaantuvuutta kliinisten tutkimusten hoitohaarojen välillä (eron vertailuryhmään nähden oli oltava NCI-CTCAE-vaikeusasteen 1–5 haittavaikutusten osalta vähintään 10 % ja NCI-CTCAE-vaikeusasteen 3–5 haittavaikutusten osalta vähintään 2 %)
- arvioimalla myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia
- spontaaniraportoinnissa
- epidemiologisissa tutkimuksissa, non-interventiotutkimuksissa tai havainnoivissa tutkimuksissa
- yksittäisten tapauselostusten arvioinnin perusteella.

Taulukossa 2 esitetään vaikea-asteisten haittavaikutusten esiintyvyys. Vaikea-asteiset reaktiot määriteltiin haittavaikutuksiksi, jos kliinisissä tutkimuksissa ero vertailuryhmään nähden oli NCI-CTCAE-vaikeusasteen 3-5 reaktioiden osalta vähintään 2 %. Taulukossa 2 esitetään myös haittavaikutukset, joiden myyntiluvan haltija katsoo olevan kliinisesti merkittäviä tai vaikea-asteisia.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset esitetään soveltuvin osin sekä taulukossa 1 että 2. Tarkempaa tietoa näistä valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä haittavaikutuksista esitetään taulukossa 3.

Haittavaikutukset on listattu yleisyysluokittain alla olevissa taulukoissa käyttäen suurinta esiintymistiheyttä mistä tahansa käyttöaiheesta.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Osa haittavaikutuksista on solunsalpaajahoidon yhteydessä yleisesti esiintyviä reaktioita. Bevasitsumabi saattaa kuitenkin voimistaa näitä reaktioita, jos sitä käytetään yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa. Mahdollisia reaktioita ovat pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin tai kapesitabiiniin liittyvä käsi-jalkaoireyhtymä, paklitakseliin tai oksaliplatiiniin liittyvä perifeerinen sensorinen neuropatia, paklitakseliin liittyvät kynsitoksisuudet tai alopesia ja erlotinibiin liittyvä paronykia.

Taulukko 1. Haittavaikutukset yleisyysluokan mukaan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Infektiot		Sepsis, absessi ^{b, d} , selluliitti, infektio, virtsatieinfektio		Nekrotisoiva faskiitti ^a		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia, leukopenia, neutropenia ^b , trombositopenia	Anemia, Lymfopenia				
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, infuusion liittyvät reaktiot ^{a, b, d}		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia, hypomagnesiumia, hyponatremia	Elimistön kuivuminen				
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ^b , dysartria, päänsärky, makuhäiriö	Aivohalvaus, synkopee, uneliaisuus		Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä ^{a, b, d}	Hypertensiivinen enkefalopatia ^a	
Silmät	Silmäsairaus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys					
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ^{b, d} , supraventrikulaarinen takykardia				
Verisuonisto	Hypertensio ^{b, d} , tromboembolia (laskimoiden) ^{b, d}	Tromboembolia (valtimoiden) ^{b, d} , verenvuoto ^{b, d} , syvä laskimotromboosi				Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia ^{a, b} , aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea, riniitti, nenäverenvuoto, yskä	Keuhkoverenvuoto/v eriyskä ^{b, d} , keuhkoembolia, hypoksia, dysfonia ^a				Pulmonaalihypertensio ^a , nenän väliseinän perforaatio ^a
Ruoansulatuselimistö	Peräsuolen verenvuoto, suutulehdus, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Maha-suolikanavan perforaatio ^{b, d} , suolen perforaatio, ileus, suolitukos, rektovaginaaliset fistelit ^{d, e} , maha-suolikanavan häiriöt, proktalgia				Maha-suolikanavan haavauma ^a
Maksa ja sappi						Sappirakon perforaatio ^{a, b}
Iho ja ihonalainen kudos	Haavakomplikaatiot ^{b, d} , eksfoliatiivinen dermatiitti, ihon kuivuus, ihon värimuutokset	Käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia)				
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihassärky	Fisteli ^{b, d} , lihasten heikkous, selkäkipu				Leukaluun osteonekroosi ^{a, b} , ei-alaleukaluuhun liittyvä osteonekroosi ^{a, f}
Munuaiset ja virtsatie	Proteinuria ^{b, d}					
Sukupuolielimet ja rinnat	Munasarjojen toimintavajaus ^{b, c, d}	Lantiokipu				

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Synnynäiset ja perinnölliset/genettiset häiriöt						Sikiön kehityshäiriöt ^{a, b}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, uupumus, kuume, kipu, limakalvotulehdus	Letargia				
Tutkimukset	Painon lasku					

Kun haittavaikutus havaittiin kliinisissä tutkimuksissa sekä kaikkina vaikeusasteina että vaikeusasteen 3-5 haittavaikutuksena, esiintyvyys on ilmoitettu suurimman esiintyvyyden mukaan. Tietoja ei ole korjattu eripituisten hoitoaikojen suhteen.

- ^a Lisätietoja on Taulukossa 3 ”Raportoidut haittavaikutukset markkinoilletulon jälkeen”.
- ^b Termit edustavat yhdistettyjä haittatapahtumia, jotka kuvaavat lääketieteellisiä käsitteitä eivätkä niinkään yhtä sairautta tai MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -termiä. Tähän ryhmään kuuluvia termejä voi yhdistää sama taustalla oleva patofysiologia (esim. valtimoperäisiä tromboembolisia tapahtumia ovat aivoverenkierron häiriö, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja muut valtimotukokset).
- ^c Perustuu tutkimuksen NSABP C-08 alatutkimukseen, jossa oli 295 potilasta.
- ^d Lisätietoja on jäljempänä kohdassa ”Valikoitujen vakavien haittavaikutusten kuvaus”.
- ^e Rektovaginaaliset fistelit ovat yleisin tyyppi maha-suolikanavan ja emättimen välisistä fisteleistä.
- ^f Havaittu ainoastaan pediatriisessa populaatiossa.

Taulukko 2. Vaikea-asteiset haittavaikutukset yleisyysluokan mukaan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Infektiot		Sepsis, selluliitti, absessi ^{a, b} , infektiot, virtsatieinfektio				Nekrotisoiva faskiitti ^c
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia, leukopenia, neutropenia ^a , trombosytopenia	Anemia, lymfopenia				
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, infuusioon liittyvät reaktiot ^{a, b, c}		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Elimistön kuivuminen, hyponatremia				
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ^a	Aivoverenkiertohäiriö, synkopee, uneliaisuus, päänsärky				Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä ^{a, b, c} , hypertensiivinen enkefalopatia ^c
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ^{a, b} , supraventrikulaarinen takykardia				
Verisuonisto	Hypertensio ^{a, b}	Tromboembolia (valtimoiden) ^{a, b} , verenvuoto ^{a, b} , tromboembolia (laskimoiden) ^{a, b} , syvä laskimotromboosi				Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia ^{b, c} , aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkoverenvuoto/verisyys ^{a, b} , keuhkoembolia, nenäverenvuoto, dyspnea, hypoksia				Pulmonaalihypertensio ^c , nenän väliseinän perforaatio ^c

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Suoliperforaatio, ileus, suolitukos, rektovaginaaliset fistelit ^c , ^d ,ruoansulatuskanavan häiriö, suutulehdus, proktalgia				Maha-suolikanavan perforaatio ^{a, b} , maha-suolikanavan haavaumat ^c , peräsuolen verenvuoto
Maksa ja sappi						Sappirakon perforaatio ^{b, c}
Iho ja ihonalainen kudus		Haavakomplikaatiot ^{a, b} , käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesestesia)				
Luusto, lihakset ja sidekudos		Fisteli ^{a, b} , lihaskipu, nivelkipu, lihasheikkous, selkäkipu				Leukaluun osteonekroosi ^{b, c}
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria ^{a, b}				
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantiokipu				Munasarjojen toimintavajaus ^{a, b}
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt						Sikiön kehityshäiriöt ^{a, c}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Voimattomuus, uupumus	Kipu, letargia, limakalvotulehdus				

Taulukossa 2 esitetään vaikea-asteisten haittavaikutusten esiintyvyys. Vaikea-asteiset reaktiot tarkoittavat tässä NCI-CTCAE luokituksen mukaisia asteen 3-5 reaktioita, joiden esiintyvyydessä oli kliinisten tutkimusten vertailuryhmään verrattuna vähintään 2 %:n ero.

Taulukossa 2 esitetään myös haittavaikutukset, joiden myyntiluvan haltija katsoo olevan kliinisesti merkittäviä tai vaikea-asteisia. Näitä kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa, mutta vaikeusasteen 3-5 reaktioissa ei todettu vähintään 2 % eroa kontrollihaaraan verrattuna. Taulukossa 2 esitetään myös vain valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut kliinisesti merkittävät haittavaikutukset, joiden esiintyvyys ja NCI-CTCAE luokituksen mukainen vaikeusaste ovat tuntemattomat. Nämä kliinisesti merkittävät reaktiot on siksi mainittu Taulukon 2 sarakkeessa, jonka otsikko on Yleisyys tuntematon.

^a Termit edustavat yhdistettyjä haittatapahtumia, jotka kuvaavat lääketieteellisiä käsitteitä eivätkä niinkään yhtä sairautta tai suositeltua MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -termiä. Tähän ryhmään kuuluvia termejä voi yhdistää sama taustalla oleva patofysiologia (esim. valtimoperäisiä tromboembolisia tapahtumia ovat aivoverenkierron häiriö, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja muut valtimotukokset).

^b Lisätietoja on jäljempänä kohdassa "Valikoitujen vakavien haittavaikutusten kuvaus".

^c Lisätietoja on Taulukossa 3 "Raportoidut haittavaikutukset markkinoilletulon jälkeen".

^d Rektovaginaaliset fistelit ovat yleisin tyyppi maha-suolikanavan ja emättimen välisistä fisteleistä.

Valikoitujen vakavien haittavaikutusten kuvaus

Maha-suolikanavan perforaatiot ja fistelit (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabihoitoon on liittynyt vakavia ruoansulatuskanavan perforaatiotapauksia.

Ruoansulatuskanavan perforaatioiden esiintymistiheydeksi on raportoitu ei-pienisoluisen keuhkosityövän (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %, metastasoituneen rintasyövän tutkimuksissa enimmillään 1,3 %, metastasoituneen munuaissyövän tai munasarjasyövän tutkimuksissa enimmillään 2,0 % ja metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän (maha-suolikanavan fistelit ja absessit mukaan lukien) tutkimuksissa enimmillään 2,7 %. Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) maha-suolikanavan perforaatioita (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää

sairastaneilla potilailla 3,2 %:lla potilaista. Näistä kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet lantion alueen sädehoitoa.

Näiden tapahtumien tyyppi ja vakavuus vaihtelivat: lievin tapahtuma oli vatsan natiivikuvassa havaittu vapaa ilma, joka hävisi ilman hoitoa, ja vaikein oli kuolemaan johtanut suoliperforaatio, johon liittyi vatsaontelon absessi. Joissakin tapauksissa taustalla oli piilevä vatsaontelonsisäinen tulehdus, jonka aiheuttaja oli joko mahahaava, kasvaimen nekroosi, divertikuliitti tai solunsalpaajahoitoon liittynyt koliitti.

Noin kolmanneksen vakavista maha-suolikanavan perforaatioista raportoitiin johtaneen potilaan kuolemaan, mikä vastaa 0,2–1 % kaikista bevasitsumabihoitoa saaneista potilaista.

Maha-suolikanavan fisteleitä (kaikkia vaikeusasteita) on raportoitu bevasitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enimmillään 2 %:lla metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää ja munasarjasyöpää sairastavista potilaista, mutta niitä raportoitiin harvinaisempina tapauksina myös muuntyyppistä syöpää sairastavilla potilailla.

Maha-suolikanavan ja emättimen väliset fistelit tutkimuksessa GOG-0240

Suoli-emätinfisteleiden ilmaantuvuus oli persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa 8,3 % bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla ja 0,9 % verrokkipotilailla. Näistä kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet lantion alueen sädehoitoa. Suoli-emätinfisteleitä esiintyi bevasitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä yleisemmin niillä potilailla, joilla syöpä oli uusiutunut sädehoidetulla alueella (16,7 %), verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet aiemmin sädehoitoa ja/tai joilla syöpä ei ollut uusiutunut aiemmin sädehoidetulla alueella (3,6 %). Pelkästään solunsalpaajahoitoa saaneen vertailuryhmän potilaiden vastaavat esiintyvyydet olivat 1,1 % ja 0,8 %. Potilailla, joille suoli-emätinfisteli kehittyi, saattoi olla myös kirurgista hoitoa vaativia suolitukoksia sekä suoliavanne.

Muut kuin maha-suolikanavan fistelit (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabin käyttöön on liittynyt vakavia, myös kuolemaan johtaneita, fistelitapauksia.

Persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GOG-240) 1,8 %:lla bevasitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla verrokkipotilaista raportoitiin muu kuin maha-suolikanavaan liittyvä fisteli. Näitä olivat emätin-, virtsarakko- tai naisen sukuelinfistelit.

Muualla kuin maha-suolikanavan alueella esiintyviä (esim. bronkopleuraalisia ja biliaarisia) fisteleitä on raportoitu melko harvoin ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) eri käyttöaiheissa. Fisteleitä on raportoitu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.

Tapahtumat raportoitiin hoidon eri vaiheissa (yhdestä viikosta yli yhteen vuoteen bevasitsumabihoidon aloittamisesta), kuitenkin useimmat tapaukset ilmenivät hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Haavojen paraneminen (ks. kohta 4.4)

Koska bevasitsumabi saattaa hidastaa haavojen paranemista, suljettiin faasin III kliinisistä tutkimuksista pois ne potilaat, joille oli tehty suuri leikkaus tutkimusta edeltäneiden 28 vuorokauden aikana.

Metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla, joille oli tehty suuri leikkaus 28–60 vuorokautta ennen bevasitsumabihoidon aloittamista, ei havaittu leikkauksen jälkeisten verenvuotojen tai haavakomplikaatioiden suurentunutta riskiä. Leikkauksen jälkeistä verenvuotoa tai haavakomplikaatioita 60 päivän sisällä suuresta leikkauksesta esiintyi enemmän, jos potilas oli bevasitsumabihoidossa leikkauksen aikana. Esiintymistiheys vaihteli 10 %:n (4/40) ja 20 %:n (3/15) välillä.

Vakavia haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien anastomoosikomplikaatioita, on raportoitu, ja jotkut näistä ovat olleet kuolemaan johtavia.

Paikallisesti uusiutuneen ja metastasoituneen rintasyövän kliinisessä tutkimuksessa asteiden 3–5 haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita havaittiin enintään 1,1 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista. Vastaavasti vertailuryhmän potilailla komplikaatioita esiintyi jopa 0,9 %:lla potilaista (NCI-CTCAE v.3).

Munasarjasyövän kliinisissä tutkimuksissa asteiden 3–5 haavojen paranemiseen liittyviä komplikaatioita havaittiin enintään 1,8 %:lla potilaista bevasitsumabihaarassa ja 0,1 %:lla vertailuhaarassa (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensio (ks. kohta 4.4)

Kliinisissä tutkimuksissa, tutkimusta JO25567 lukuun ottamatta, hypertension kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabihoitoa saaneissa ryhmissä enintään 42,1 % (kaikki vaikeusasteet), kun taas vertailuryhmissä hypertensiota raportoitiin enimmillään 14 %:lla potilaista. NCI-CTC-asteiden 3–4 hypertensiota esiintyi kaikkiaan 0,4–17,9 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista. Bevasitsumabilla ja solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla asteen 4 hypertensiota (hypertensiivinen kriisi) esiintyi enintään 1,0 %:lla potilaista. Samaa solunsalpaajahoitoa ilman bevasitsumabia saaneilla potilailla luku oli enintään 0,2 %.

Tutkimuksessa JO25567 minkä tahansa asteista hypertensiota havaittiin 77,3 %:lla potilaista, jotka saivat bevasitsumabia yhdistelmänä erlotinibin kanssa EGFR-mutaatiopositiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona, verrattuna 14,3 %:iin potilaista, joita hoidettiin pelkästään erlotinibillä. Asteen 3 hypertensiota esiintyi 60,0 %:lla bevasitsumabihoitoa yhdistelmänä erlotinibin kanssa saaneista potilaista verrattuna 11,7 %:iin potilaista, jotka saivat hoitoa pelkästään erlotinibillä. Asteen 4 tai asteen 5 hypertensiota ei esiintynyt.

Hypertensio saatiin yleensä hallintaan oraalilla verenpainelääkkeillä, kuten ACE:n estäjillä, diureeteilla ja kalsiuminestäjillä. Se johti harvoin bevasitsumabihoidon keskeyttämiseen tai sairaalahoitoon.

Hypertensiivistä enkefalopatiaa on raportoitu hyvin harvoin ja muutama tapaus on ollut kuolemaan johtava.

Bevasitsumabihoitoon liittyvän hypertension riski ei ollut sidoksissa potilaiden alkutilannetta kuvaaviin muuttujiin, taustalla olevaan sairauteen eikä samanaikaiseen hoitoon.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu tunnusmerkkejä ja oireita, jotka vastaavat PRES:ä, joka on harvinainen neurologinen häiriö. Se saattaa ilmentyä kouristuskohtauksina, päänsärkynä, mielialan muutoksina, näköhäiriöinä tai kortikaalisena sokeutena, joihin saattaa liittyä lisäksi hypertensiota. PRES:n kliininen ilmiasu on usein epäspesifinen ja siksi PRES-diagnoosi vaatii varmentamisen aivojen kuvantamisella – mieluiten magneettikuvauksella (MRI).

Potilaille, joille kehittyy PRES, suositellaan oireiden varhaista tunnistamista ja nopeaa erityisoireiden hoitoa mukaan lukien verenpaineen hallinta (jos vaikea hallitsematon verenpaine) sekä lisäksi bevasitsumabihoidon keskeyttämistä. Oireet tavallisesti häviävät tai lieventyvät muutamassa päivässä hoidon keskeyttämisen jälkeen, vaikka eräillä potilailla ilmenee joitakin neurologisia jälkitiloja. Uudelleen aloitettavan bevasitsumabihoidon turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin ollut PRES.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu 8 PRES-tapausta. Kahdessa tapauksessa kahdeksasta radiologista varmennusta ei tehty magneettikuvauksella.

Proteinuria (ks. kohta 4.4)

Kliinisissä tutkimuksissa proteinuriaa on raportoitu 0,7–54,7 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista.

Proteinurian vakavuus vaihteli kliinisesti oireettomasta, ohimenevästä ja tuskin havaittavasta proteinuriasta nefroottiseen oireyhtymään. Valtaosalla oli asteen 1 proteinuria (NCI-CTCAE v.3). Asteen 3 proteinuriaa raportoitiin enintään 10,9 %:lla hoidetuista potilaista. Asteen 4 proteinuriaa (nefroottinen oireyhtymä) esiintyi enintään 1,4 %:lla hoidetuista potilaista. Virtsan proteiinimäärittystä suositellaan ennen Alymsys-hoidon aloittamista. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa bevasitsumabihoitoa ei aloitettu/jatkettu, jos virtsan proteiinimäärä oli ≥ 2 g/24 h, vaan odotettiin, kunnes se palautui alle 2 g:aan/24 h.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Kaikkia käyttöaiheita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa NCI-CTCAE v.3 -luokituksen asteiden 3–5 verenvuototapahtumien kokonaisesiintyvyys vaihteli 0,4 %:sta 6,9 %:iin bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna enintään 4,5 %:iin solunsalpaajavertailuryhmän potilailla.

Asteen 3–5 verenvuotoja raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enimmillään 8,3 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja topotekaanin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 4,6 %:iin paklitakseli- ja topotekaanihoitoa saaneista potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut verenvuototapahtumat olivat pääasiassa kasvaimen liittyneitä verenvuotoja (ks. jäljempänä) sekä lieviä iho- ja limakalvoverenvuotoja (esim. nenäverenvuoto).

Kasvaimen liittyvät verenvuodot (ks. kohta 4.4)

Runsasta tai massiivista keuhkoverenvuotoa/veriyskää on havaittu pääasiassa ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevissa tutkimuksissa. Mahdollisia verenvuodon riskitekijöitä ovat levyepiteelikarsinooma, hoito antireumaattisilla/tulehduskipulääkkeillä, verenhennuslääkitys, aikaisempi sädehoito, bevasitsumabihoito, aikaisemmin todettu ateroskleroosi, kasvaimen keskeinen sijainti ja kasvaimen kavitaatio ennen hoitoa tai sen aikana. Ainoat tekijät, joilla oli tilastollisesti merkitsevä korrelaatio verenvuodon kanssa, olivat bevasitsumabihoito ja levyepiteelikarsinooma. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli levyepiteelikarsinoomaa tai sekasoluista tyyppiä (levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä), ei otettu mukaan faasin III jatkotutkimuksiin. Potilaat, joiden kasvaimen histologia ei ollut tiedossa, otettiin mukaan tutkimuksiin.

Ei-pienisoluista keuhkosityöpää (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) sairastavilla potilailla, joita hoidettiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmällä, kaikkien asteiden haittavaikutusten esiintyvyys oli enintään 9,3 %. Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli enintään 5 %. Asteiden 3–5 haittavaikutuksia on esiintynyt enintään 2,3 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmää saaneista potilaista. Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli < 1 % (NCI-CTCAE v.3). Runsa tai massiivinen keuhkoverenvuoto/veriyskä voi ilmaantua äkillisesti. Enintään 2/3 vakavista keuhkoverenvuototapauksista johti kuolemaan.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, mukaan lukien peräsuolen verenvuotoa ja meleenaa, on raportoitu paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla. Nämä on arvioitu kasvaimen liittyneiksi verenvuodoiksi.

Kasvaimen liittyneitä verenvuotoja on havaittu harvoin myös muissa kasvaintyypeissä ja muilla alueilla mukaan luettuina keskushermostoverenvuodot potilailla, joilla oli keskushermostometastaaseja (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoverenvuotojen esiintyvyyttä ei ole prospektiivisesti arvioitu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on ollut hoitamattomia keskushermostometastaaseja ja joita on hoidettu bevasitsumabilla. Eksploratiivisessa ja retrospektiivisessä analyysissä analysoitiin 13 satunnaistettua päättynyttä tutkimusta, joissa hoidetuilla potilailla oli eri kasvaintyyppisiä. Kolmella potilaalla 91:stä (3,3 %), joilla oli aivometastaaseja, esiintyi keskushermostoverenvuotoa (kaikki astetta 4) bevasitsumabihaaroissa. Vastaavasti yhdellä potilaalla 96:sta (1 %) esiintyi keskushermostoverenvuotoa (aste 5) tutkimushaaroissa, joissa potilaat eivät saaneet bevasitsumabia. Kahdessa myöhäisemmässä tutkimuksessa oli noin 800 potilasta, joilla oli aivometastaaseja. Yhdellä potilaalla bevasitsumabilla hoidetuista 83:sta potilaasta raportoitiin asteen 2 keskushermostoverenvuoto (1,2 %) turvallisuuskatsauksen välianalyysiin mennessä (NCI-CTCAE v.3).

Iho- ja limakalvoverenvuotoja on esiintynyt enintään 50 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä olivat useimmiten NCI-CTCAE v.3 -kriteerien mukaisia asteen 1 nenäverenvuotoja, jotka kestivät alle 5 minuuttia, loppuivat ilman lääketieteellistä hoitoa eivätkä vaatineet bevasitsumabihoidon muuttamista. Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot osoittavat, että vähäisten iho- ja limakalvoverenvuotojen (esim. nenäverenvuodon) esiintymistiheys saattaa olla annoksesta riippuvaa.

Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat olleet muiden alueiden lievät iho- tai limakalvoverenvuodot, kuten emätin- tai ienverenvuodot.

Tromboembolia (ks. kohta 4.4)

Valtimotukos

Bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla havaittiin kaikissa käyttöaiheissa valtimotukostapausten (mukaan lukien aivoverenkierron häiriöt, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö ja muut valtimotukokset) lisääntymistä.

Kliinisissä tutkimuksissa valtimotukostapausten kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabihoitoa saaneissa ryhmissä enintään 3,8 %. Solunsalpaajahoitoa saaneilla vertailuryhmien potilailla luku oli enintään 2,1 %. Kuolemaan johtaneita tapauksista oli 0,8 % bevasitsumabipotilailla ja 0,5 % pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Aivoverenkierron häiriöitä (mukaan lukien ohimenevät aivoverenkierron häiriöt) raportoitiin enintään 2,7 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja enintään 0,5 %:lla pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. Sydäninfarkti raportoitiin enintään 1,4 %:lla bevasitsumabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa saaneista ja enintään 0,7 %:lla pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista.

Metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat, joille irinotekaanihoito ei soveltunut, otettiin mukaan AVF2192g-tutkimukseen, jossa arvioitiin bevasitsumabin yhdistelmähoitoa 5-fluorourasiilin ja foolihapon kanssa. Tässä tutkimuksessa valtimotukostapauksia havaittiin 11 %:lla (11/100) potilaista verrattuna 5,8 %:iin (6/104) vertailuhaaran solunsalpaajia saaneista potilaista.

Laskimotukos

Kliinisissä tutkimuksissa laskimotukostapausten ilmaantuvuus oli samanlainen potilailla, jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa kuin niillä, jotka saivat vertailuhaarassa pelkkää solunsalpaajahoitoa. Laskimotukoksiin laskettiin kuuluvaksi syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja tromboflebiittit.

Kaikkia käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa laskimotukoksiin liittyvien tapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla 2,8 %–17,3 %, kun taas vertailuhaarassa ilmaantuvuus oli 3,2 %–15,6 %.

Asteiden 3-5 (NCI-CTCAE v.3) laskimotukostapahtumia on raportoitu enintään 7,8 %:lla solunsalpaajahoitoa ja bevasitsumabia saaneista potilaista, kun vastaava luku ainoastaan

solunsalpaajahoidon saaneilla potilailla oli enintään 4,9 % (koskee kaikkia käyttöaiheita persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää lukuun ottamatta).

Asteiden 3-5 laskimotukostapahtumia on raportoitu persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enintään 15,6 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja sisplatiinin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 7,0 %:iin paklitakselia ja sisplatiinia saaneista potilaista.

Laskimotukostapahtumia kokeneilla potilailla saattaa olla suurempi riski tapahtumien uusiutumiseen, jos he saavat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrattuna pelkän solunsalpaajahoidon käyttöön.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Bevasitsumabin kliinisissä tutkimuksissa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin kaikissa tähän asti tutkituissa käyttöaiheissa, mutta pääasiassa potilailla, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä. Neljässä faasin III tutkimuksessa (AVF2119g, E2100, BO17708 ja AVF3694g) asteen ≥ 3 sydämen vajaatoimintaa (NCI-CTCAE v.3) esiintyi enintään 3,5 %:lla metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista potilaista, joita hoidettiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidolla. Vastaavasti vertailuryhmässä esiintyvyys oli enintään 0,9 %. Tutkimuksessa AVF3694g asteen ≥ 3 sydämen vajaatoiminnan esiintyvyydet bevasitsumabihaarassa ja kontrollihaarassa olivat vastaavat kuin muissa metastaattisen rintasyövän tutkimuksissa: 2,9 % antrasykliini + bevasitsumabihaarassa ja 0 % antrasykliini + plasebohaarassa. Lisäksi tutkimuksessa AVF3694g sydämen vajaatoiminnan (kaikki asteet) esiintyvyydet olivat vastaavat antrasykliini–bevasitsumabihaaran (6,2 %) ja antrasykliini–plasebohaaran (6,0 %) välillä.

Useimpien potilaiden, joille ilmaantui sydämen vajaatoiminta mBC-tutkimuksien aikana, oireet lievittyivät ja/tai vasemman kammion toiminta parani asianmukaisella lääkehoidolla.

Useimmista bevasitsumabitutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli NYHA-luokituksen II-IV (New York Heart Association) mukaista sydämen vajaatoimintaa. Tämän vuoksi saatavilla ei ole tietoa sydämen vajaatoiminnan riskistä näillä potilailla.

Edeltävä antrasykliinihoito ja/tai edeltävä sädehoito rintakehän seinämään saattavat olla mahdollisia riskitekijöitä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle.

Kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys lisääntyi diffuusua suurisoluista B-solulyymfoomia sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet sekä bevasitsumabia että kumulatiivisesti doksorubisiinia yli 300 mg/m². Tässä faasin III tutkimuksessa verrattiin (R-CHOP-hoitoa) (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni) ja bevasitsumabia saaneita potilaita pelkästään R-CHOP-hoitoa (ei bevasitsumabia) saaneisiin potilaisiin. Vaikka sydämen vajaatoimintaa esiintyi molemmissa tutkimushaaroissa enemmän kuin mitä aiemmin on havaittu doksorubisiinihoidossa, esiintyvyys oli kuitenkin suurempi R-CHOP/bevasitsumabihaarassa. Näiden tulosten perusteella tarkempi kliininen arviointi sisältäen soveltuvan sydämen arvioinnin pitäisi tehdä potilaalle, jolle annetaan sekä bevasitsumabia että kumulatiivisesti doksorubisiinia yli 300 mg/m².

Yliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ja infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4 ja jäljempänä mainitut markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset)

Muutamissa kliinisissä tutkimuksissa anafylaktisia ja anafylaktoidin kaltaisia reaktioita raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajan kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajaa saavilla potilailla. Näitä reaktioita esiintyi yleisesti muutamissa kliinisissä tutkimuksissa (enintään 5 %:lla bevasitsumabia saaneista potilaista).

Infektiot

Asteiden 3-5 infektiota raportoitiin persistoivaa, uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GOG-0240) enintään 24 %:lla bevasitsumabia paklitakselin ja topotekaanin kanssa yhdistelmänä saaneista potilaista verrattuna enintään 13 %:iin paklitakselia ja topotekaania saaneista potilaista.

Munasarjojen vajaatoiminta / hedelmällisyys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

Faasin III tutkimuksessa NSABP C-08 bevasitsumabia annettiin liitännäishoitona potilaille, joilla oli paksusuolisyöpä. Tutkimuksessa olleen 295 premenopausaalisen naisen perusteella arvioitiin esiintyvyys uusille munasarjojen vajaatoimintatapauksille. Munasarjojen vajaatoiminnan kriteerinä oli vähintään 3 kuukautta kestävä kuukautisten puuttuminen, FSH-pitoisuus ≥ 30 mIU/ml, ja negatiivinen seerumin β -HCG raskaustesti. Uusia munasarjan vajaatoimintatapauksia raportoitiin 2,6 %:lla potilaista mFOLFOX-6-ryhmässä ja 39 %:lla mFOLFOX-6+bevasitsumabiryhmässä. Bevasitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen munasarjojen toiminta parani 86,2 %:lla näistä naisista. Bevasitsumabihoidon pitkäaikaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Laboratorioarvojen muutokset

Bevasitsumabihoitoon voi liittyä neutrofiili- ja leukosyyttiarvojen laskua sekä proteinuriaa.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa seuraavia vaikeusasteiden 3 ja 4 (NCI-CTCAE v.3) laboratorioarvojen muutoksia esiintyi enemmän bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmien potilaisiin (ero oli vähintään 2 %): hyperglykemia, hemoglobiiniarvon lasku, hypokalemia, hyponatremia, veren leukosyyttiarvon lasku, INR-arvon kasvu.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet että sekä proteinurian kanssa että ilman esiintyneet ohimenevät seerumin kreatiniinipitoisuuksien nousut (1,5-1,9 kertaa yli perustason) liittyivät bevasitsumabin käyttöön. Havaitut seerumin kreatiniinipitoisuuksien nousut eivät liittyneet munuaisen vajaatoiminnan kliinisten oireiden suurentuneeseen esiintymistiheyteen bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa yli 65-vuotiaiden potilaiden bevasitsumabihoitoon liittyi suurentunut valtimoiden tromboembolisten reaktioiden (aivoverenkierron häiriöiden, ohimenevien aivojen iskeemisten kohtausten ja sydäninfarktin) riski. Muita haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän yli 65-vuotiailla potilailla, olivat asteiden 3-4 leukopenia ja trombositopenia (NCI-CTCAE v.3); sekä kaikkien asteiden neutropenia, ripuli, pahoinvointi, päänsärky ja uupumus verrattuna enintään 65-vuotiaisiin bevasitsumabilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 *Tromboembolia*). Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa asteiden ≥ 3 hypertension esiintyvyys oli yli 65-vuotiailla potilailla kaksinkertainen alle 65-vuotiaiden potilasryhmään verrattuna. Uusiutunutta platinaresistenttiä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin myös alopesiaa, limakalvotulehduksia, perifeeristä sensorista neuropatiaa, proteinuriaa ja hypertensiota, joita ilmaantui vähintään 5 % yleisemmin CT + BV-haarassa vähintään 65-vuotiailla potilailla verrattuna bevasitsumabihoitoa saaneisiin enintään 65-vuotiaisiin potilaisiin.

Bevasitsumabihoitoon liittyneiden muiden tapahtumien, kuten ruoansulatuskanavan perforaation, haavakomplikaation, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja verenvuodon, ilmaantuvuus ei ollut suurentunut iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) bevasitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna enintään 65-vuotiaisiin potilaisiin.

Pediatriset potilaat

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Bevasitsumabilla tehdyssä tutkimuksessa BO25041 oli mukana pediatria potilaita, joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen glioma. Bevasitsumabi lisättiin näiden potilaiden leikkauksen jälkeiseen sädehoitoon, ja samanaikaisesti annettiin adjuvanttihoitona temotsolomidia. Turvallisuusprofiili oli verrannollinen bevasitsumabihoitoa muuntotyypisten kasvainten hoitoon saaneiden aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Bevasitsumilla tehdyssä tutkimuksessa BO20924, jossa käytettiin nykyistä tavanomaista hoitoa metastasoituneeseen rabdomyosarkoomaan tai muuhun pehmytkudossarkoomaan, bevasitsumabihoitoa saaneiden lasten turvallisuusprofiili oli verrannollinen bevasitsumabihoitoa saaneiden aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Alamsys-valmistetta ei ole hyväksytty alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Julkaistuissa kirjallisuuskatsauksissa on havaittu ei-alaleukaluuhun liittyvää osteonekroosia bevasitsumabihoitoa saaneilla alle 18-vuotiailla potilailla.

Taulukko 3. Raportoidut haittavaikutukset markkinoilletulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (esiintyvyys*)
Infektiot	Nekrotisoiva faskiitti, joka on yleensä liittynyt haavakomplikaatioihin, ruoansulatuskanavan perforaatioon tai fisteleiden muodostumiseen (harvinainen) (ks. myös kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet ja infuusioon liittyvät reaktiot (yleinen), jotka esiintyvät mahdollisesti seuraavien oireiden kanssa: hengenahdistus/hengitysvaikeudet, punastuminen/punotus/ihottuma, hypotensio tai hypertensio, happidesaturatio, rintakipu, vilunväreet ja pahoinvointi/oksentaminen (ks. myös kohta 4.4 ja <i>Yliherkkyysoireet ja infuusioon</i> liittyvät reaktiot edellä). Anafylaktinen shokki (harvinainen) (ks. myös kohta 4.4).
Hermosto	Hypertensiivinen enkefalopatia (hyvin harvinainen) (ks. myös kohta 4.4 ja <i>Hypertensio</i> kohdassa 4.8) Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (harvinainen) (ks. myös kohta 4.4)
Verisuonisto	Renaalinen tromboottinen mikroangiopatia, joka saattaa kliinisesti ilmentyä proteinuriana (tuntematon) joko samanaikaisesti annetun sunitinibin kanssa tai ilman. Lisätietoa proteinuriasta on kohdassa 4.4 ja <i>Proteinuria</i> kohdassa 4.8.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän väliseinän perforaatio (tuntematon) Keuhkojen hypertensio (tuntematon) Dysfonia (yleinen)
Ruoansulatuselimistö	Maha-suolikanavan haavauma (tuntematon)
Maksa ja sappi	Sappirakon perforaatio (tuntematon)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, joilla oli leukaluun osteonekroosin tunnettuja riskitekijöitä, erityisesti altistus laskimonsisäisesti annetuille bisfosfonaateille ja/tai aikaisempia invasiivisia hoitotoimenpiteitä vaatineita hammassairauksia (ks. myös kohta 4.4).
	Ei-alaleukaluuhun liittyvää osteonekroosia on havaittu bevasitsumabihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8, <i>Pediatriiset potilaat</i>).
Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Sikiön kehityshäiriöitä on havaittu, kun äiti on saanut pelkästään bevasitsumabihoitoa tai bevasitsumabia yhdistelmänä tunnetusti sikiötoksisten solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.6).

* Jos ei ole erikseen mainittu, esiintymistiheys on peräisin kliinisistä tutkimuksista

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin ihmisillä käytetty annos (20 mg/kg laskimonsisäisesti 2 viikon välein) aiheutti useille potilaille vaikeaa migreeniä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aineen ja lääkeaineen konjugaatit, ATC-koodi: L01FG01

Alymsys on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Bevasitsumabi sitoutuu verisuonten endoteelikasvutekijään (VEGF), joka on pääasiallinen tekijä vaskulo- ja angiogeneesissä. Bevasitsumabi estää siten VEGF:n kiinnittymisen endoteelisolujen pinnalla sijaitseviin Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) -reseptoreihin. VEGF:n biologisen aktiivisuuden estyminen vähentää kasvaimen verisuonitusta, normalisoi jäljellä olevia verisuonia ja estää uusien verisuonien muodostumista, ja estää siten kasvaimen kasvua.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun bevasitsumabia tai sen esiasteena käytettyä hiiren vasta-ainetta annettiin immuunipuolustuskyvyttömille hiirille syövän ksenotransplantaatiomalleissa, näillä oli erittäin voimakas estävä vaikutus ihmisen eri syöpätyyppeihin, kuten paksusuoli-, rinta-, haima- ja eturauhassyöpiin. Etäpesäkkeiden kehittyminen estyi ja mikrovaskulaarinen läpäisevyys väheni.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä (mCRC)

Suosittelun annoksen (5 mg painokiloa kohti kahden viikon välein) tehoa ja turvallisuutta metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa yhdistettynä fluoropyrimidiinipohjaiseen ensivaiheen solunsalpaajahoitoon on selvitetty kolmessa satunnaistetussa, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa. Bevasitsumabi yhdistettiin kahteen solunsalpaajahoito-ohjelmaan:

- AVF2107g: Viikoittain irinotekaania sekä 5-fluorourasiili- ja foliinihappobolukset (IFL) yhteensä neljän viikon ajan kunkin kuuden viikon jakson aikana (Saltzin hoito-ohjelma).
- AVF0780g: Yhdistettynä 5-fluorourasiili- ja foliinihappoboluksiin (5-FU/FA) yhteensä kuuden viikon ajan kunkin kahdeksan viikon jakson aikana (Roswell Park -hoito-ohjelma).
- AVF2192g: Yhdistettynä 5-FU- ja FA-boluksiin yhteensä kuuden viikon ajan kunkin kahdeksan viikon jakson aikana (Roswell Park -hoito-ohjelma) potilaille, joille irinotekaani ei ollut suotuisin ensivaiheen hoito.

Metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavilla potilailla on tehty lisäksi kolme bevasitsumabitutkimusta: ensivaiheen (NO16966) ja toisen vaiheen (E3200) tutkimukset potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet bevasitsumabihoitoa, sekä toisen vaiheen tutkimus (ML18147) potilailla, joiden tauti oli edennyt ensimmäisen vaiheen bevasitsumabihoidon jälkeen. Bevasitsumabia annettiin näissä tutkimuksissa seuraavina hoito-ohjelmina yhdistettynä FOLFOX-4- (5-fluorourasiili/leukovoriini/oksaliplatiini), XELOX- (kapesitabiini/oksaliplatiini) ja fluoropyrimidiini/irinotekaani- ja fluoropyrimidiini/oksaliplatiinihoitoihin:

- NO16966: Bevasitsumabi 7,5 mg/kg kolmen viikon välein yhdistettynä suun kautta annettavaan kapesitabiiniin ja laskimoon annettavaan oksaliplatiiniin (XELOX) tai bevasitsumabi 5 mg/kg kahden viikon välein yhdistettynä leukovoriiniin ja 5-fluorourasiilibolusinjektioon, minkä jälkeen 5-fluorourasiili-infuusio sekä laskimoon annettava oksaliplatiini (FOLFOX-4).

- E3200: Bevasitsumabi 10 mg/kg kahden viikon välein yhdistettynä leukovoriiniin ja 5-fluorourasiilibolusinjektioon, minkä jälkeen 5-fluorourasiili-infuusio sekä laskimoon annettava oksaliplatiini (FOLFOX-4) bevasitsumabilla aiemmin hoitamattomille potilaille.
- ML18147: Bevasitsumabi 5,0 mg/kg kahden viikon välein tai bevasitsumabi 7,5 mg/kg kolmen viikon välein yhdistettynä fluoropyrimidiini/irinotekaani- tai fluoropyrimidiini/oksaliplatiinihoitoon, kun potilaan tauti oli edennyt ensivaiheessa annetun bevasitsumabihoidon jälkeen. Irinotekaania tai oksaliplatiinia sisältävää hoitoa annettiin vaihtoehtoisesti sen mukaan, oliko potilas saanut ensivaiheessa oksaliplatiinia vai irinotekaania.

AVF2107g

Tämä oli faasin III satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa bevasitsumabia annettiin IFL-hoitoon yhdistettynä metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän ensivaiheen hoitona. Yhteensä 813 potilasta satunnaistettiin joko saamaan IFL-hoitoa ja plaseboa (haara 1) tai IFL-hoitoa ja bevasitsumabia (bevasitsumabiannostus 5 mg/kg kahden viikon välein; haara 2). Kolmas haara, johon kuului 110 potilasta, sai 5-FU- ja FA-boluksia sekä bevasitsumabia (haara 3). Potilaiden ottaminen haaraan 3 keskeytettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun IFL-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän turvallisuus oli vahvistettu ja hoito katsottiin hyväksyttäväksi. Kaikkia hoitoja jatkettiin taudin etenemiseen asti. Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 59,4 vuotta; ECOG:n suorituskykyluokituksessa 56,6 % potilaista sai arvon 0, 43 % sai arvon 1 ja 0,4 % arvon 2. Aikaisempaa sädehoitoa oli saanut 15,5 % potilaista ja aikaisempaa solunsalpaajahoitoa 28,4 %.

Kokonaiselinaika oli tutkimuksen ensisijainen, tehoa mittaava päätetapahtuma. Kun bevasitsumabi lisättiin IFL-hoitoon, kokonaiselinaika ja taudin etenemisvapaa aika pitenevät ja kokonaihoitovaste parani tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 4). Kokonaiselinajan perusteella mitattu hoidon kliininen hyöty tuli esiin kaikissa etukäteen valituissa potilaiden alaryhmissä, kuten iän, sukupuolen, suorituskykyluokan, primaarikasvaimen sijainnin, metastaasin sisältävien elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston mukaan määritellyissä alaryhmissä.

Taulukossa 4 on esitetty tehoa kuvaavat tulokset, kun bevasitsumabi on yhdistetty IFL-solunsalpaajahoitoon.

Taulukko 4. Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa AVF2107g

	AVF2107g	
	Haara 1 IFL + plasebo	Haara 2 IFL + bevasitsumabi ^a
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiselinaika		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli (CI)	14,29–16,99	18,46–24,18
Riskisuhde ^b	0,660 (p-arvo = 0,00004)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde	0,54 (p-arvo < 0,0001)	
Kokonaihoitovaste		
Vaste (%)	34,8	44,8
	p-arvo = 0,0036	

^a 5 mg/kg joka toinen viikko.

^b suhteessa vertailuryhmään.

Tutkimushaaraan 3 (5-FU/FA + bevasitsumabi) satunnaistettujen 110 potilaan kokonaiselinajan mediaani ennen ryhmän poistamista tutkimuksesta oli 18,3 kuukautta ja taudin etenemisvapaan ajan mediaani oli 8,8 kuukautta.

AVF2192g

Tämä oli faasin II satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä 5-FU/FA-yhdistelmän kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona potilailla, joille irinotekaani ei ollut suotuisin ensivaiheen hoito. Yhteensä 105 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU/FA-yhdistelmää ja plaseboa sekä 104 potilasta saamaan 5-FU/FA-yhdistelmää ja bevasitsumabia (bevasitsumabiannostus 5 mg/kg kahden viikon välein). Kaikkia hoitoja jatkettiin taudin etenemiseen asti. Bevasitsumabin lisääminen 5-FU/FA-hoitoon annostuksella 5 mg/kg joka toinen viikko johti objektiivisen hoitovasteen suurenemiseen, taudin etenemismuutoksen ajan merkitsevään pitenemiseen ja kokonaiselinajan pitenemiseen pelkkään 5-FU/FA-solunsalpaajahoitoon verrattuna.

AVF0780g

Tämä oli faasin II satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia yhdessä 5-FU/FA-yhdistelmän kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona. Mediaani-ikä oli 64 vuotta. Aikaisempaa solunsalpaajahoitoa oli saanut 19 % potilaista ja aikaisempaa sädehoitoa 14 %. Yhteensä 71 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU- ja FA-boluksia tai 5-FU/FA-yhdistelmää ja bevasitsumabia (bevasitsumabin annostus 5 mg/kg kahden viikon välein). Kolmas ryhmä, johon kuului 33 potilasta, sai 5-FU/FA-yhdistelmää sekä bevasitsumabia (bevasitsumabin annostus 10 mg/kg kahden viikon välein). Potilaat saivat hoitoa taudin etenemiseen asti. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat objektiivinen hoitovaste ja taudin etenemismuutoksen aika. Bevasitsumabin lisääminen 5-FU/FA-hoitoon annostuksella 5 mg/kg joka toinen viikko johti objektiivisen hoitovasteen paranemiseen, taudin etenemismuutoksen ajan pitenemiseen ja kokonaiselinajan pitenemiseen pelkkään 5-FU/FA-solunsalpaajahoitoon verrattuna (ks. taulukko 5). Nämä tehoa mittaavat tulokset olivat yhtäpitäviä tutkimuksen AVF2107g kanssa.

Taulukossa 5 on yhteenveto tutkimusten AVF0780g ja AVF2192g tehoa mittaavista tuloksista, kun bevasitsumabia annettiin yhdessä 5-FU/FA-solunsalpaajahoidon kanssa.

Taulukko 5. Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksista AVF0780g ja AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevasitsumabi ^a	5-FU/FA + bevasitsumabi ^b	5-FU/FA + plasebo	5-FU/FA + bevasitsumabi
Potilaiden lukumäärä	36	35	33	105	104
Kokonaiselinaja					
Mediaaniaika (kk)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 %:n luottamusväli (CI)				10,35–16,95	13,63–19,32
Riskisuhde ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-arvo		0,073	0,978		0,16
Taudin etenemismuutoksen aika					
Mediaaniaika (kk)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Riskisuhde		0,44	0,69		0,5
p-arvo	-	0,0049	0,217		0,0002
Kokonaishoitovaste					
Vaste (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 %:n luottamusväli (CI)	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-arvo		0,029	0,43		0,055
Vasteen kesto					
Mediaaniaika (kk)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 persentiili (kk)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/kg joka toinen viikko.

^b 10 mg/kg joka toinen viikko.

^c Suhteessa vertailuryhmään.

NR = Ei saavutettu.

NO16966

Tämä oli faasin III satunnaistettu, bevasitsumabin osalta kaksoissokkoutettu kliininen lääketutkimus, jossa selvitettiin bevasitsumabin tehoa yhdistettynä XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoon. XELOX-hoitoon yhdistettynä bevasitsumabi annettiin annoksella 7,5 mg/kg suun kautta annetun kapesitabiinin ja laskimoon annetun oksaliplatiinin (XELOX) kanssa. Hoitajakso oli kolmen viikon mittainen. FOLFOX-4-hoitoon yhdistettynä bevasitsumabi annettiin annoksella 5 mg/kg leukovoriinin ja 5-fluorourasiilibolusinjektion sekä tämän jälkeen annetun 5-fluororasiili-infuusion ja laskimoon annetun oksaliplatiinin (FOLFOX-4) kanssa. Hoitajakso oli kahden viikon mittainen. Tutkimuksessa oli kaksi vaihetta: ensimmäisessä avoimessa kahden hoitoryhmän vaiheessa (vaihe I) potilaat satunnaistettiin kahteen eri hoitoryhmään (XELOX ja FOLFOX-4) ja toisessa neljän hoitoryhmän vaiheessa (vaihe II) käytettiin 2 x 2 -faktorimallia, jossa potilaat satunnaistettiin neljään hoitoryhmään: XELOX + plasebo, FOLFOX-4 + plasebo, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi. Hoito oli vaiheessa II kaksoissokkoutettu bevasitsumabin osalta.

Tutkimuksen vaiheen II kuhunkin neljään hoitoryhmään satunnaistettiin noin 350 potilasta.

Taulukko 6. Hoito-ohjelmat tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitussannos	Hoito-ohjelma
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Leukovoriini päivinä 1 ja 2
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² bolusinjektiona laskimoon, 600 mg/m ² 22 tunnin infuusiona laskimoon	5-fluorourasiili bolusinjektiona/infuusiona laskimoon, päivinä 1 ja 2
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30-90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1, ennen FOLFOX-4-hoitoa, 2 viikon välein
XELOX tai XELOX + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1
	Kapesitabiini	1 000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, (jonka jälkeen 1 viikon hoitotauko)
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30-90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1, ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: bolusinjektio laskimoon heti leukovoriinin jälkeen			

Tutkimuksen ensisijainen tehomuuttuja oli taudin etenemisvapaan ajan kesto. Tässä tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista tavoitetta: osoittaa XELOX-hoidon vähintään yhtä hyvä teho verrattuna FOLFOX-4-hoitoon ja osoittaa bevasitsumabi-FOLFOX-4/XELOX-hoidon parempi teho verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon. Nämä molemmat ensisijaiset tavoitteet toteutuivat:

- Tutkimukseen soveltuvilla potilailla havaittiin kokonaisvertailussa, että XELOX-hoitoa saaneissa hoitohaaroissa taudin etenemisvapaa aika ja kokonaiselinaika olivat vähintään yhtä hyvät kuin FOLFOX-4-hoitoa saaneissa haaroissa.
- Bevasitsumabihoitoa saaneissa hoitohaaroissa teho oli kokonaisvertailussa parempi verrattuna solunsalpaajahoitoa yksinään saaneisiin hoitoryhmiin, mikä osoitettiin taudin etenemisvapaan ajan suhteen intention-to-treat-potilasaineistossa (taulukko 7).

Hoidon aikaisen vasteen arviointiin perustuvat taudin etenemisvapaan ajan toissijaiset analyysit vahvistivat merkittävästi paremman kliinisen hyödyn bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla

(analyysit esitetään taulukossa 7), mikä on linjassa yhdistetyssä analyysissä havaitun hoidosta saadun tilastollisesti merkitsevän hyödyn kanssa.

Taulukko 7. Keskeiset tehoa kuvaavat tulokset hoidon paremman tehon osoittavista analyyseista (intention-to-treat-potilasaineisto, tutkimus NO16966)

Päätetapahtuma (kuukautta)	FOLFOX-4 tai XELOX + plasebo (n = 701)	FOLFOX-4 tai XELOX + bevasitsumabi (n = 699)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma			
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani**	8,0	9,4	0,0023
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) ^a (CI)	0,83 (0,72–0,95)		
Toissijaiset päätetapahtumat			
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani (hoidon aikana)**	7,9	10,4	< 0,0001
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) (CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Kokonaishoitovaste (tutkijan arvio)**	49,2 %	46,5 %	
Kokonaiselinajan mediaani*	19,9	21,2	0,0769
Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli) (CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Kokonaiselinajan analyysi, kliinisten tietojen keruu päättyneenä 31.1.2007

** Ensisijainen analyysi, kliinisten tietojen keruu päättyneenä 31.1.2006

^a suhteessa vertailuryhmään.

Seuraavat tulokset saatiin FOLFOX-hoitohaarosta: taudin etenemisvapaan ajan mediaani 8,6 kuukautta plaseboa saavilla potilailla ja 9,4 kuukautta bevasitsumabia saaneilla potilailla, riskisuhde = 0,89, 97,5 %:n luottamusväli = [0,73; 1,08], p-arvo = 0,1871. Vastaavat tulokset XELOX-hoitohaarosta ovat: 7,4 kuukautta (plasebo) ja 9,3 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,77, 97,5 %:n luottamusväli = [0,63; 0,94], p-arvo = 0,0026.

Kokonaiselinajan mediaani FOLFOX-hoitohaarossa oli 20,3 kuukautta (plasebo) ja 21,2 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,94, 97,5 %:n luottamusväli = [0,75; 1,16], p-arvo = 0,4937. Vastaavat tulokset XELOX-hoitohaarosta ovat: 19,2 kuukautta (plasebo) ja 21,4 kuukautta (bevasitsumabi), riskisuhde = 0,84, 97,5 %:n luottamusväli = [0,68; 1,04], p-arvo = 0,0698.

ECOG E3200

Tämä oli faasin III satunnaistettu vaikuttavalla aineella kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin kahden viikon mittaisina hoitjaksoina annetun bevasitsumabin (10 mg/kg) ja FOLFOX-4:n (leukovoriini, 5-fluorourasiilibolusinjektio sekä tämän jälkeen annettu 5-fluorourasiili-infuusio ja laskimoon annettu oksaliplatiini) yhdistelmää toisen linjan hoitona aiemmin hoitoa saaneilla edennyttä paksu- tai peräsuolen syöpää sairastavilla potilailla. FOLFOX-4-hoidon annostus ja hoito-ohjelma olivat solunsalpaajahoitoa saaneilla hoitoryhmillä samat kuin taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen NO16966 yhteydessä.

Tutkimuksen ensisijainen tehomuuttuja oli kokonaiselinaja, joka määriteltiin ajaksi tutkimukseen satunnaistamisesta mistä tahansa syystä tapahtuneeseen kuolemaan. Tutkimuksen hoitoryhmiin satunnaistettiin 829 potilasta (292 FOLFOX-4-hoitoon, 293 bevasitsumabi + FOLFOX-4-hoitoon ja

244 bevasitsumabimonoterapiahoitoon). Bevasitsumabin lisääminen FOLFOX-4-hoitoon johti tilastollisesti merkitsevään elinajan pitenemiseen. Myös taudin etenemismuutoksen havaittiin pidentyneen ja objektiivisen vasteen saaneiden osuuden suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksessa E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevasitsumabi^a
Potilaiden lukumäärä	292	293
Kokonaiselinaika		
Mediaani (kk)	10,8	13,0
95 %:n luottamusväli (CI)	10,12–11,86	12,09–14,03
Riskisuhde ^b	0,751 (p-arvo = 0,0012)	
Taudin etenemismuutoksen aika		
Mediaani (kk)	4,5	7,5
Riskisuhde	0,518 (p-arvo < 0,0001)	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus		
Osuus	8,6 %	22,2 %
	(p-arvo < 0,0001)	

^a 10 mg/kg kahden viikon välein

^b suhteessa vertailuryhmään.

Bevasitsumabimonoterapiaa saaneiden ja FOLFOX-4-hoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu kokonaiselinajassa merkitsevää eroa. Taudin etenemismuutoksen aika oli lyhyempi ja objektiivisen vasteen saaneiden osuus oli bevasitsumabimonoterapiaryhmissä pienempi verrattuna FOLFOX-4-hoitoryhmään.

ML18147

Tämä oli faasin III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin kahden viikon (5,0 mg/kg) tai kolmen viikon (7,5 mg/kg) välein annetun bevasitsumabin käyttöä yhdistelmänä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa verrattuna fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon käyttöön yksinään metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, kun tauti oli edennyt ensivaiheessa annetun bevasitsumabihoidon aikana.

Potilaat, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut paksu- tai peräsuolisyöpä ja joiden tauti oli edennyt, satunnaistettiin kolmen kuukauden kuluessa ensivaiheen bevasitsumabihoidon lopettamisen jälkeen suhteessa 1:1 joko fluoropyrimidiiniä/oksaliplatiinia tai fluoropyrimidiiniä/irinotekania sisältävään solunsalpaajahoittoon (solunsalpaajahoidon vaihdettiin ensivaiheen solunsalpaajahoidon mukaan) joko yhdistettynä bevasitsumabiin tai ilman bevasitsumabia. Hoitoa annettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui kohtuuton toksisuus. Ensisijainen hoitotuloksen mittari oli kokonaiselinaika, joksi määriteltiin aika satunnaistamisesta mistä tahansa syystä tapahtuneeseen kuolemaan.

Yhteensä 820 potilasta satunnaistettiin. Bevasitsumabin lisääminen fluoropyrimidiiniä sisältävään solunsalpaajahoittoon pidentyi tilastollisesti merkitsevästi niiden metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden elinajaa, joiden tauti oli edennyt ensivaiheen bevasitsumabihoidon aikana (ITT = 819) (ks. taulukko 9).

Taulukko 9. Tehoa mittaavat tulokset tutkimuksessa ML18147 (intention-to-treat-potilasaineisto)

	ML18147	
	Fluoropyrimidiiniä/irinotekaania tai fluoropyrimidiiniä/oksaliplatiinia sisältävä solunsalpaajahoito	Fluoropyrimidiiniä/irinotekaania tai fluoropyrimidiiniä/oksaliplatiinia sisältävä solunsalpaajahoito + bevasitsumabi ^a
Potilaiden lukumäärä	410	409
Kokonaiselinaika		
Mediaani (kk)	9,8	11,2
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,81 (0,69; 0,94) (p-arvo = 0,0062)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaani (kk)	4,1	5,7
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,68 (0,59; 0,78) (p-arvo < 0,0001)	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus		
Analyyysin potilasmäärä	406	404
Osuus	3,9 %	5,4 %
	(p-arvo = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg kahden viikon välein tai 7,5 mg/kg kolmen viikon välein.

Taudin etenemisvapaan ajan havaittiin myös pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi. Objektiivisen vasteen saaneiden osuus oli kummassakin hoitoryhmässä pieni eikä ero ollut merkitsevää.

Tutkimuksessa E3200 bevasitsumabia annettiin annoksella 5 mg/kg/viikko potilaille, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet bevasitsumabihoitoa, kun taas tutkimuksessa ML18147 bevasitsumabia annettiin annoksella 2,5 mg/kg/viikko bevasitsumabia ensilinjan hoitona aiemmin saaneille potilaille. Tutkimusten väliset erot rajoittavat teho- ja turvallisuustietojen vertaamista. Tärkeimmät ovat potilasryhmien väliset erot, potilaiden aikaisempi bevasitsumabialtistus ja aiemmat solunsalpaajahoidot. Sekä annoksella 5 mg/kg/viikossa että annoksella 2,5 mg/kg/viikossa saavutettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselinajassa (tutkimuksessa E3200 HR oli 0,751 ja tutkimuksessa ML18147 HR oli 0,81) ja PFS:ssä (tutkimuksessa E3200 HR oli 0,518 ja tutkimuksessa ML18147 HR oli 0,68). Turvallisuuden osalta asteen 3–5 haittatapahtumia ilmaantui suhteessa enemmän tutkimuksessa E3200 kuin tutkimuksessa ML18147.

Metastasoitunut rintasyöpä (mBC)

Kahdessa suuressa faasin III tutkimuksessa tutkittiin bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon tehoa kahdella eri solunsalpaajalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkittävä parannus PFS:ssä.

Alla on esitetty yhteenveto tämän käyttöaiheen PFS:n tuloksista eri solunsalpaajilla:

- Tutkimus E2100 (paklitakseli)
 - Taudin etenemisvapaan ajan mediaani pidentyi 5,6 kk:lla, riskisuhde 0,421 (p < 0,0001, 95 %:n luottamusväli 0,343; 0,516)

- Tutkimus AVF3694g (kapesitabiini)
 - Taudin etenemisvapaan ajan mediaani pidentyi 2,9 kk:lla, riskisuhde 0,69 (p = 0,0002, 95 %:n luottamusväli 0,56; 0,84)

Alla on esitetty lisätietoa jokaisesta tutkimuksesta ja niiden tuloksista.

ECOG E2100

E2100-tutkimus oli satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva, avoin kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia yhdessä paklitakselin kanssa paikallisesti uusiutuneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitona potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoidoa paikallisesti uusiutuneeseen tai metastasoituneeseen sairauteensa. Potilaat satunnaistettiin saamaan pelkkää paklitakselia (90 mg/m² 1 tunnin laskimoinfuusiona kerran viikossa 3 viikon ajan 4 viikosta) tai yhdessä bevasitsumabin kanssa (10 mg/kg laskimoinfuusiona joka toinen viikko). Metastasoituneen taudin aikaisempi hormonihoito oli sallittua. Taksaanien käyttö liitännäishoitona oli sallittua vain, jos se oli saatu päätökseen vähintään 12 kuukautta ennen potilaan ottamista mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen 722 potilaasta suurimmalla osalla oli HER2-negatiivinen sairaus (90 %), pienen joukon potilaista statusta ei tunnettu (8 %) tai heillä oli varmistettu HER2-positiivinen sairaus (2 %). Jälkimmäiseen ryhmään kuuluvia potilaita oli aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla tai trastutsumabihoito ei soveltunut heille. Lisäksi 65 % potilaista oli saanut aikaisempaa solunsalpaajaliitännäishoitoa mukaan lukien taksaaneja (19 %) ja antrasykliinejä (49 %). Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joiden aivokasvaimet oli aikaisemmin hoidettu tai leikattu.

E2100-tutkimuksessa potilaita hoidettiin taudin etenemiseen saakka. Jos solunsalpaajahoidon ennenaikainen lopettaminen oli tarpeen, bevasitsumabihoitoa jatkettiin ainoana lääkkeenä taudin etenemiseen saakka. Potilaat olivat lähtötilanteessa samankaltaisia molemmissa tutkimushaaroissa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), joka perustui tutkijoiden arvioon taudin etenemisestä. Lisäksi tehtiin ensisijaisen päätetapahtuman riippumaton arviointi. Tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 E2100-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika				
	Tutkijan arvio*		IRF:n arvio	
	paklitakseli i (n = 354)	paklitakseli/bevasitsumabi i (n = 368)	paklitakseli i (n = 354)	paklitakseli/bevasitsumabi i (n = 368)
Mediaani-PFS (kk)	5,8	11,4	5,8	11,3
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Hoitovasteet (potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti)				
	Tutkijan arvio		IRF:n arvio	
	paklitakseli i (n = 273)	paklitakseli/bevasitsumabi i (n = 252)	paklitakseli i (n = 243)	paklitakseli/bevasitsumabi i (n = 229)
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	23,4	48,0	22,2	49,8
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	

* Primaarianalyysi

Kokonaiselinaika		
	paklitakseli (n = 354)	paklitakseli/bevasitsumabi (n = 368)
Kokonaiselinaikan mediaani (kk)	24,8	26,5
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-arvo	0,1374	

Bevasitsumabista saatava kliininen hyöty mitattuna taudin etenemisvapaana aikana nähtiin kaikissa analysoiduissa ennakkoon määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien hoitoa edeltävä taudin etenemisvapaa aika; niiden elinten lukumäärä, joissa oli etäpesäkkeitä; aikaisempi solunsalpaajaliitännäishoito ja estrogeenireseptoristatus).

AVF3694g

Tutkimus AVF3694g oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu faasin III monikeskustutkimus, jossa bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrattiin pelkkään solunsalpaajahoitoon ensilinjan HER2-negatiivisessa metastasoituneessa tai paikallisesti uusiutuneessa rintasyövässä.

Solunsalpaajahoito valittiin tutkijan päätöksen mukaan ennen kuin potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko solunsalpaajaa ja bevasitsumabia tai solunsalpaajaa ja plaseboa. Vaihtoehtoisia solunsalpaajia olivat kapesitabiini, taksaani (proteiiniin sitoutuva paklitakseli, dosetakseli) ja antrasykliinipohjainen hoito (doksorubisiini / syklofosfamidi, epirubisiini / syklofosfamidi, 5-fluorourasiili / doksorubisiini / syklofosfamidi, 5-fluorourasiili / epirubisiini / syklofosfamidi), jotka annettiin 3 viikon välein. Bevasitsumabia tai plaseboa annettiin annoksella 15 mg/kg 3 viikon välein.

Tässä tutkimuksessa oli sokkoutettu hoitovaihe, vapaaehtoinen ja avoin taudin etenemisen jälkeinen vaihe ja elossaolon seurantavaihe. Sokkoutetun hoitovaiheen aikana potilaat saivat solunsalpaajaa ja lääkevalmistetta (bevasitsumabi tai plasebo) 3 viikon välein taudin etenemiseen, toksisuuden ilmenemiseen tai kuolemaan asti. Dokumentoidun taudin etenemisen jälkeen potilailla oli

mahdollisuus päästä vapaaehtoiseen ja avoimeen vaiheeseen, jossa he saivat avoimessa tutkimuksessa bevasitsumabia yhdessä useiden mahdollisten toisen linjan hoitojen kanssa.

Tilastollinen analyysi tehtiin itsenäisesti: 1) potilaille, jotka saivat kapesitabiinia yhdessä bevasitsumabin tai plasebon kanssa ja 2) potilaille, jotka saivat joko taksaani- tai antrasykliinipohjaista solunsalpaajahoidoa yhdessä bevasitsumabin tai plasebon kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemismatkaa (PFS), joka perustui tutkijoiden arvioon. Tämän lisäksi riippumaton arviointilautakunta (IRC) arvioi myös ensisijaisen päätetapahtuman.

Taulukossa 11 on esitetty tulokset tutkimuksesta AVF3694g, jonka lopullisessa tutkimussuunnitelmassa määriteltiin analyysit taudin etenemismatkaa ajalle ja hoitovasteiden määrälle koskien itsenäisesti voimistettua kapesitabiinitutkimushaaraa. Eksploratiivisen kokonaiselinaika-analyysin tulokset on myös esitetty, ja ne sisältävät potilaiden 7 kk:n lisäseurantajaksot. Tähän mennessä noin 46 % potilaista on kuollut. Prosenttiosuus potilaista, jotka saivat avoimessa vaiheessa bevasitsumabia, oli 62,1 % kapesitabiini + plasebo -haarassa ja 49,9 %, kapesitabiini + bevasitsumabi -haarassa.

Taulukko 11 Tehoa mittaavat tulokset AVF3694g-tutkimuksessa^a: kapesitabiinia ja bevasitsumabi/plasebo (Cap + bevasitsumabi/Pl)

Taudin etenemismatkaa ^b				
	Tutkijan arvio		IRC:n arvio	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevasitsumabi (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevasitsumabi (n = 409)
Mediaani-PFS (kk)	5,7	8,6	6,2	9,8
Riskisuhde plasebohaaraan verrattuna (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-arvo	0,0002		0,0011	
Hoitovasteet (potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti) ^b				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + bevasitsumabi (n = 325)	
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	23,6		35,4	
p-arvo	0,0097			
Kokonaiselinaika ^b				
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-arvo (eksploratiivinen)	0,33			

^a 1 000 mg/m² kaksi kertaa päivässä suun kautta 14 päivän ajan kerran 3 viikossa

^b Ryhmitelty analyysi, joka sisältää kaikki progressiot ja kuolemantapaukset lukuun ottamatta potilaita, jotka saivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemätöntä hoitoa ennen dokumentoitua progressiota. Näiden potilaiden tutkimustiedot suljettiin pois viimeisen kasvaimenarvioinnin yhteydessä ennen tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömän hoidon aloittamista.

Ei-ryhmitelty PFS:n analyysi (tutkijoiden arvio), johon otettiin mukaan myös tutkimussuunnitelmassa määrittelemätön hoito ennen dokumentoitua progressiota, tehtiin. Näiden analyysien tulokset olivat hyvin samankaltaisia ensisijaisten PFS-tulosten kanssa.

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC)

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

E4599- ja BO17704-tutkimuksissa arvioitiin bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Tutkimuksessa E4599 osoitettiin kokonaiselinaikahyöty bevasitsumabiannoksella 15 mg/kg 3 viikon välein annettuna. Tutkimus BO17704 osoitti sekä 7,5 mg/kg 3 viikon välein että 15 mg/kg 3 viikon välein annettavien bevasitsumabiannosten lisäävän taudin etenemisvapaata aikaa ja kokonaisvasteiden määrää.

E4599

E4599-tutkimus oli satunnaistettu, vaikuttavaan aineeseen vertaileva, avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabia ensilinjan hoitona paikallisesti edennyttä (aste IIIb, johon liittyy pahanlaatuinen pleuraeffuusio), metastasoitunutta tai uusiutunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (muu kuin levyepiteelikarsinooma hallitsevana tyyppinä) sairastavilla potilailla.

Potilaat satunnaistettiin saamaan platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (PC) (paklitakseli 200 mg/m²) ja karboplatiini AUC = 6,0 infuusiona laskimoon) jokaisen 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä aina 6 syklin ajan tai PC-hoitoa yhdessä bevasitsumabin (15 mg/kg infuusiona laskimoon) kanssa jokaisen 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä. Kun potilas oli saanut 6 sykliä PC-solunsalpaajahoidoa tai jos solunsalpaajahoido oli keskeytetty ennen aikaisesti, bevasitsumabi + PC -haaran potilaat jatkoivat 3 viikon välein annettulla bevasitsumabilla sairauden etenemiseen asti. 878 potilasta satunnaistettiin kahteen haaraan.

Tutkimuksessa potilaista 32,2 % (136/422) sai 7–12 bevasitsumabi-infuusiota ja 21,1 % (89/422) 13 bevasitsumabi-infuusiota tai enemmän.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Tulokset esitetään Taulukossa 12.

Taulukko 12. Tehoa mittaavat tulokset E4599-tutkimuksesta

	Haara 1 Karboplatiini/paklitakseli	Haara 2 Karboplatiini/paklitakseli + bevasitsumabi 15 mg/kg 3 viikon välein
Potilaiden lukumäärä	444	434
Kokonaiselinaika		
Mediaani (kk)	10,3	12,3
Riskisuhde	0,80 (p = 0,003) 95 %:n luottamusväli (0,69; 0,93)	
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaani (kk)	4,8	6,4
Riskisuhde	0,65 (p < 0,0001) 95 %:n luottamusväli (0,56; 0,76)	
Kokonaishoitovaste		
Vaste (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Eksploratiivisessa analyysissä bevasitsumabista saatava kokonaiselinaikahyöty oli vähemmän ilmeinen potilaiden alaryhmässä, jossa tauti ei ollut histologialtaan adenokarsinoomaa.

BO17704

BO17704-tutkimus oli satunnaistettu faasin III kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin bevasitsumabia yhdessä sisplatiinin ja gemsitabiinin kanssa plasebon, sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmään potilailla, joilla on paikallisesti edennyt (aste IIIb, johon liittyy supraklavikulaarisia imusolmukemetastaaseja tai pahanlaatuista pleuraalista tai perikardiaalista effuusiota), metastasoitunut tai uusiutunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (muu kuin levyepiteelikarsinooma). Potilaat eivät olleet saaneet aikaisempaa solunsalpaajahoidoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika, ja yhtenä toissijaisena päätetapahtumana kokonaiselinaika.

Potilaat satunnaistettiin saamaan platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (CG: sisplatiini 80 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä ja gemitabiini 1 250 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä aina 6. sykliin asti) plasebon kanssa tai CG-hoitoa bevasitsumabin (annoksella 7,5 tai 15 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona 3 viikon syklin ensimmäisenä päivänä) kanssa. Bevasitsumabia sisältävissä hoitoaaroissa potilaat saivat bevasitsumabia yksinään 3 viikon välein sairauden etenemiseen tai kohtuuttoman toksisuuden ilmenemiseen saakka. Tutkimuksen tulosten mukaan 94 % (277/296) soveltuviesta potilaista sai bevasitsumabia yksinään syklissä 7. Suurimmalla osalla potilaista (noin 62 %:lla) hoidot jatkuivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömillä syöpähoidoilla, mikä saattaa vaikuttaa kokonaiselinajan analyysiin.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13. Tehoa mittaavat tulokset BO17704-tutkimuksesta

	Sisplatiini/gemitabiini + plasebo	Sisplatiini/gemitabiini + bevasitsumabi 7,5 mg/kg 3 viikon välein	Sisplatiini/gemitabiini + bevasitsumabi 15 mg/kg 3 viikon välein
Potilaiden lukumäärä	347	345	351
Taudin etenemisvapaa aika			
Mediaani (kk)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Riskisuhde		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Paras kokonaisvaste ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^aPotilaat, joilla mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa

Kokonaiselinaika			
Mediaani (kk)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Riskisuhde		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

EGFR-mutaatioposiitiivisen (aktivoiva mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdessä erlotinibin kanssa

JO25567

Tutkimus JO25567 oli Japanissa toteutettu satunnaistettu, avoin, vaiheen II monikeskustutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä käytettiin erlotinibihoidon lisänä EGFR-mutaatioposiitiivisen (eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 L858R-mutaatio) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa levinneisyysasteen IIIb/IV tai uusiutuneen taudin hoitoon.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika, joka perustui riippumattomaan arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika, hoitovaste, taudin pysyminen hallinnassa, vasteen kesto aika ja turvallisuus.

Jokaiselta potilaalta määritettiin EGFR-mutaatiostatus ennen potilaan seulontaa, ja 154 potilasta satunnaistettiin saamaan joko erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää (150 mg erlotinibia suun kautta päivittäin ja bevasitsumabia [15 mg/kg laskimoon 3 viikon välein]) tai erlotinibia monoterapiana (150 mg suun kautta päivittäin) taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui kohtuutonta toksisuutta. Tutkimussuunnitelmassa oli määritelty, että jos erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneiden potilaiden tauti ei edennyt, toisen tutkimuslääkkeen käytön lopettaminen ei edellyttänyt myös toisen tutkimuslääkkeen käytön lopettamista.

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14. Tehoa mittaavat tulokset JO25567-tutkimuksesta

	Erlotinibi N = 77[#]	Erlotinibi + bevasitsumabi N = 75[#]
Taudin etenemisvapaa aika [^] (kuukautta)		
Mediaani	9,7	16,0
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-arvo	0,0015	
Kokonaishoitovaste		
Hoitovaste (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-arvo	0,4951	
Kokonaiselinaika* (kuukautta)		
Mediaani	47,4	47,0
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-arvo	0,3267	

[#] Yhteensä 154 potilasta (ECOG suorituskykyluokka 0 tai 1) satunnaistettiin. Kaksi satunnaistettua potilasta kuitenkin vetäytyi tutkimuksesta ennen tutkimushoidon saamista.

[^] Sokkoutettu riippumaton arvio (tutkimussuunnitelmassa määritelty ensisijainen analyysi).

* Eksploratorinen analyysi; kokonaiselinajan loppuanalyysi kliinisen tiedonkeruun katkaisuaajankohtana 31 lokakuuta 2017, jolloin noin 59 % potilaista oli kuollut.

CI (confidence interval) = luottamusväli; HR (hazard ratio) = riskisuhde osittamattomasta Coxin regressioanalyysistä; NR (not reached) = ei saavutettu.

Edennyttä ja/tai metastasoitunutta munuaissyöpää (mRCC)

Bevasitsumabi yhdessä interferoni alfa-2a:n kanssa edenneen ja/tai metastasoituneen munuaissyövän ensilinjan hoitona (BO17705)

Faasin III satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa bevasitsumabin ja interferoni (IFN) alfa-2a:n yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin pelkkään IFN alfa-2a:han edenneen ja/tai metastasoituneen munuaissyövän ensilinjan hoitona. 649 satunnaistetulla potilaalla (641 oli saanut hoitoa) oli Karnofskyn toimintakykyluokka (KPS) ≥ 70 %, ei keskushermostometastaaseja ja heidän elinten toiminta oli riittävä. Potilaille oli tehty nefrektomia primaarisen munuaissyövän takia. Bevasitsumabia annettiin 10 mg/kg 2 viikon välein sairauden etenemiseen asti. Interferoni alfa-2a:ta annettiin enintään 52 viikkoa tai sairauden etenemiseen asti suositellulla aloitusannoksella 9 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) 3 kertaa viikossa. Annoksen alentaminen 3 MIU:hun 3 kertaa viikossa oli sallittua kahdessa vaiheessa. Potilaat oli ryhmitelty tutkimusmaan ja Motzerin luokituksen perusteella. Hoitohaarat olivat keskenään hyvin tasapainossa ennustetekijöiden suhteen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, ja yhtenä toissijaisena päätetapahtumana oli taudin etenemisvapaa aika. Bevasitsumabin liittäminen interferoni alfa-2a-hoitoon lisäsi merkittävästi taudin etenemisvapaata aikaa ja objektiivisia tuumorivasteita. Riippumaton radiologinen arviointi vahvisti nämä tulokset. Kahden kuukauden lisäys ensisijaisessa päätetapahtumassa, kokonaiselinajassa, ei kuitenkaan ollut merkittävä (HR=0,91). Suurella osalla potilaista (noin 63 %:lla IFN/plasebo -ryhmässä; 55 %:lla bevasitsumabi/IFN -ryhmässä) hoidot jatkuivat tutkimussuunnitelmassa määrittelemättömillä syöpähoidoilla mukaan lukien antineoplastiset aineet, mikä saattaa vaikuttaa kokonaiselinajan analyysiin.

Tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset on esitetty taulukossa 15.

Taulukko 15. BO17705-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	BO17705	
	Plasebo + interferoni^a	Bevasitsumabi^b + interferoni^a
Potilaiden lukumäärä	322	327
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaani (kk)	5,4	10,2
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,63 0,52; 0,75 (p-arvo < 0,0001)	
Objektiivinen hoitovaste (%) potilailla, joilla on mitattavissa oleva tauti		
n	289	306
Vaste	12,8 %	31,4 %
	(p-arvo < 0,0001)	

^aInterferonialfa-2a 9 MIU 3 kertaa viikossa.

^bBevasitsumabi 10 mg/kg 2 viikon välein.

Kokonaiselinaika		
Mediaani (kk)	21,3	23,3
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) (CI)	0,91 0,76; 1,10 (p-arvo 0,3360)	

Eksploratiivisesta monimuuttuja-aineistosta tehty Coxin regressioanalyysi osoitti seuraavien prognostisten tekijöiden liittyvän voimakkaasti hoidosta riippumattomaan elonjääntiin: sukupuoli, valkosolujen määrä, verihytaleet, painon menetys 6 kuukauden aikana ennen tutkimukseen pääsyä, metastaasikohtien määrä, kohdekasvainten suurimpien halkaisijoiden summa, sekä Motzer-pisteet. Kun edellä mainitut perustekijät vakioitiin, riskisuhde oli 0,78 %, 95 %:n luottamusväli 0,63–0,96 ja p-arvo oli 0,0219. Tutkimustulos osoittaa 22 %:n alenemaa kuolemanriskissä bevasitsumabi + IFN alfa 2a -haarassa verrattuna IFN alfa 2a -haaraan.

Interferoni alfa-2a:n annosta alennettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti (9 MIU:sta joko 6 MIU:hun tai 3 MIU:hun 3 kertaa viikossa) 97 potilaalla interferoni alfa-2a -haarassa ja 131 potilaalla bevasitsumabihaarassa. Alaryhmäanalyysissä havaitun taudin etenemisvapaan ajan perusteella interferoni alfa-2a:n annoksen alentaminen ei näytä vaikuttavan bevasitsumabin ja interferoni alfa-2a yhdistelmän tehoon. Bevasitsumabi + interferoni alfa-2a -haaran 131 potilaalla, joiden interferoni alfa-2a:n annosta tutkimuksen aikana alennettiin 6 MIU:hun tai 3 MIU:hun sillä tasolla säilyttäen, potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli 6 kuukauden kuluttua 73 %, 12 kuukauden kuluttua 52 % ja 18 kuukauden kuluttua 21 %. Koko bevasitsumabi + interferoni alfa-2a -ryhmässä potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli 6 kuukauden kuluttua 61 %, 12 kuukauden kuluttua 43 % ja 18 kuukauden kuluttua 17 %.

AVF2938

Faasin II satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa pelkkää bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein annosteltuna) verrattiin bevasitsumabin ja erlotinibin (150 mg/vrk) yhdistelmään metastasoitunutta kirkassoluista munuaissyöpää sairastavilla potilailla. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 104 potilasta, joista 53 sai bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein) plasebon kanssa ja 51 sai bevasitsumabia (10 mg/kg 2 viikon välein) erlotinibiin (150 mg/vrk) yhdistettynä. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä ei havaittu eroa bevasitsumabi + plasebo -haaran ja bevasitsumabi + erlotinibi -haaran välillä (taudin etenemisvapaan ajan mediaani 8,5 kk vs 9,9 kk). Molemmissa haaroissa 7 potilasta sai objektiivisen vasteen. Erlotinibin lisääminen bevasitsumabiin ei lisännyt kokonaiselinaikaa (riskisuhde = 1,764; p = 0,1789), objektiivisen hoitovasteen kestoa (6,7 vs. 9,1 kuukautta) eikä aikaa oireiden etenemiseen (riskisuhde = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Faasin II satunnaistetussa tutkimuksessa bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon. Yhteensä 116 potilasta satunnaistettiin saamaan bevasitsumabia 3 mg/kg joka toinen viikko (n = 39), 10 mg/kg joka toinen viikko (n = 37) tai plaseboa (n = 40). Välianalyysi osoitti, että aika taudin etenemiseen asti piteni merkitsevästi bevasitsumabia 10 mg/kg saavassa ryhmässä plaseboryhmään verrattuna (riskisuhde 2,55; p < 0,001). Aika taudin etenemiseen asti oli hieman pitempi bevasitsumabia 3 mg/kg saavassa ryhmässä kuin plaseboryhmässä (riskisuhde 1,26; p = 0,053). Ryhmien välien ero oli pieni ja merkitykseltään rajatapaus. Neljällä potilaalla oli osittainen objektiivinen vaste. Kaikki neljä olivat saaneet bevasitsumabia 10 mg/kg. Objektiivisen hoitovasteen tässä ryhmässä sai 10 % potilaista.

Epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä ja primaari peritoneaalinen syöpä

Munasarjasyövän ensilinjan hoito

Kahdessa faasin III tutkimuksessa (GOG-0218 ja BO17707) tutkittiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän ensilinjan hoidossa. Bevasitsumabin tehoa yhdistettynä karboplatiiniin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon verrattiin pelkkään yhdistelmähoitoon.

GOG-0218

Tutkimus GOG-0218 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontroloitu faasin III monikeskustutkimus. Kolmihaaraisessa tutkimuksessa tutkittiin hyväksytyyn solunsalpaajahoitoon (karboplatiini ja paklitakseli) yhdistetyn bevasitsumabin tehoa potilailla, joilla oli edennyt (FIGO-luokituksen vuoden 1988 version mukaiset luokat IIIB, IIIC ja IV) epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden munasarjasyöpää oli aiemmin hoidettu bevasitsumabilla tai systeemisillä hoidoilla (esim. solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, tyrosiinikinaasin estäjät tai hormonivalmisteet) tai joille oli annettu sädehoitoa vatsan tai lantion alueelle.

Yhteensä 1873 potilasta satunnaistettiin kolmeen samansuuruiseen haaraan:

- CPP-haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä. Plasebo lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen. Kuudennen syklin jälkeen hoitoa jatkettiin plasebolla 15 kuukauteen asti.
- CPB15-haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä. Bevasitsumabi (15 mg/kg 3 viikon välein) lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen. Kuudennen syklin jälkeen hoitoa jatkettiin plasebolla 15 kuukauteen asti.
- CPB15+ haara: karboplatiiniin (AUC 6) ja paklitakselin kanssa (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä. Bevasitsumabi (15 mg/kg 3 viikon välein) lisättiin hoitoon 2. syklistä alkaen. Kuudennen syklin jälkeen bevasitsumabimonoterapiaa (15 mg/kg 3 viikon välein) jatkettiin 15 kuukauteen asti.

Suurin osa tutkimukseen osallistuneista potilaista oli valkoihoisia (87 % kaikista potilaista). Mediaanikä oli 60 vuotta CPP- ja CPB15-haaroissa ja 59 vuotta CPB15+-haarassa. Yli 65-vuotiaita potilaita oli 29 % CPP- ja CPB15-haaroissa ja 26 % CPB15+-haarassa. Yhteensä noin 50 %:lla potilaista oli GOG PS 0 lähtötilanteessa, 43 %:lla oli GOG PS -pistemäärä 1, ja 7 %:lla GOG PS -pistemäärä 2. Suurimmalla osalla potilaista oli epiteliaalinen munasarjasyöpä, jota esiintyi 82 %:lla CPP- ja CPB15-haaroissa ja 85 %:lla CPB15+-haarassa. Seuraavaksi yleisimmät syövät olivat primaari peritoneaalinen syöpä (16 %:lla CPP- ja 15 %:lla CPB15-haaroissa ja 13 %:lla CPB15+-haarassa) ja munanjohtimen syöpä (1 %:lla CPP-haarassa, 3 %:lla CPB15-haarassa ja 2 %:lla CPB15+-haarassa). Yleisin histologinen tyyppi oli seroosi adenokarsinooma, jota esiintyi 85 %:lla CPP- ja CPB15-haaroissa ja 86 %:lla CPB15+-haarassa. Yhteensä noin 34 %:lla potilaista oli FIGO-luokan III tauti, joka oli optimaalisesti leikattu (suurin osa jäännöskasvaimesta poistettu). Yhteensä 40 %:lla potilaista oli FIGO-luokan III tauti, joka oli suboptimaalisesti leikattu, ja 26 %:lla potilaista oli FIGO-luokan IV tauti.

Ensisijainen päätapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka tutkijat määrittivät radiologisen kuvantamisen, CA125-arvon tai oireiden pahenemisen perusteella tutkimussuunnitelman mukaisesti. Lisäksi tehtiin ennalta suunniteltu analyysi tuloksille, joista poissuljettiin CA-125:n perusteella määritelty taudin eteneminen. Lisäksi riippumaton arviointiryhmä määrittä taudin etenemisvapaan ajan radiologisten tulosten perusteella.

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, joka oli taudin etenemisvapaan ajan piteneminen. PFS piteni sekä kliinisesti merkittävästi että tilastollisesti merkitsevästi ensilinjan potilailla, kun pelkän solunsalpaajan (karboplatiini ja paklitakseli) sijasta annettiin bevasitsumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitsumabin (15 mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmähoidon jälkeen (CPB15+haara).

Kliinisesti merkittävää hyötyä taudin etenemisvapaassa ajassa ei todettu potilailla, jotka eivät saaneet bevasitsumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmähoidon jälkeen (CPB15-haara).

Yhteenveto tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 16.

Taulukko 16. Tutkimuksen GOG-0218 tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediaani-PFS (kk)	10,6	11,6	14,7
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-arvo ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektiivinen hoitovaste ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	63,4	66,2	66,0
p-arvo		0,2341	0,2041
Kokonaiselinaika ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	40,6	38,8	43,8
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-arvo ³		0,2197	0,0641

¹ GOG-tutkimussuunnitelman mukainen tutkijoiden määrittämä PFS-analyysi (ei ole poissuljettu CA -125:n perusteella määriteltyä progressiota eikä NPT:tä ennen taudin etenemistä). Tuloksia on kerätty 25.2.2010 saakka.

² suhteessa vertailuryhmään; ryhmitelty riskisuhde.

³ Yksi-suuntainen log-rank testin p-arvo.

⁴ Osoitettu p-arvon rajalla 0,0116.

⁵ Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti lähtötalanteessa.

⁶ Kokonaiselinajan (OS) loppuanalyysi, kun 46,9 % potilaista oli menehtynyt.

Ennalta määritellyt taudin etenemisvapaaseen aikaan liittyvät analyysit tehtiin tuloksilla, jotka olivat saatavilla 29.9.2009 mennessä. Alla ovat analyysin tulokset:

- Tutkijoiden tutkimussuunnitelman mukaisessa PFS-analyysissä (CA-125:n perustuvaa progressiota tai tutkimussuunnitelman määrittelemätöntä hoitoa [NPT] ei poissuljettu)

ryhmitelty riskisuhde oli 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,83, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo < 0,0001), kun CPB15+-haaraa verrattiin CPP-haaraan. Taudin etenemismuutoksen ajan mediaani oli 10,4 kk CPP-haarassa ja 14,1 kk CPB15+-haarassa.

- Tutkijoiden primaarianalyysissä (poissuljettu CA-125 progressio ja NPT) ryhmitelty riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,52–0,75, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo < 0,0001), kun CPB15+-haaraa verrattiin CPP-haaraan. Taudin etenemismuutoksen ajan mediaani oli 12,0 kk CPP-haarassa ja 18,2 kk CPB15+-haarassa.
- Riippumattoman arviointilautakunnan PFS-analyysissä (poissuljettu NPT) ryhmitelty riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,50–0,77, yksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo < 0,0001), kun CPB15+-haaraa verrattiin CPP-haaraan. Taudin etenemismuutoksen ajan mediaani oli 13,1 kk CPP-haarassa ja 19,1 kk CPB15+-haarassa.

Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktoon perustuvan PFS:n alaryhmäanalyysin tulokset on lueteltu taulukossa 17. Nämä tulokset osoittavat PFS-analyysin vakauden taulukossa 16.

Taulukko 17. Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktoon perustuvat PFS-tulokset¹ tutkimuksesta GOG-0218

Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III optimaalisesti leikattu tauti) ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediaani-PFS (kk)	12,4	14,3	17,5
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III sub-optimaalisesti leikattu tauti) ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediaani-PFS (kk)	10,1	10,9	13,9
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan IV tauti)			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediaani-PFS (kk)	9,5	10,4	12,8
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ GOG-tutkimussuunnitelman mukainen tutkijoiden määrittämä PFS-analyysi (ei ole poissuljettu CA - 125:n perusteella määriteltä progressiota eikä NPT:tä ennen taudin etenemistä). Tuloksia on kerätty 25.2.2010 saakka.

² Jäännöskasvainta jäljellä

³ 3,7 %:lla kaikista satunnaistetuista potilaista oli luokan IIIB tauti.

⁴ suhteessa vertailuryhmään.

BO17707 (ICON7)

Tutkimus BO17707 oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu 2-haarainen faasin III monikeskustutkimus. Tutkimuksessa verrattiin bevasitsumabin tehoa, kun se lisättiin karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon potilailla, joiden tauti oli FIGO-luokan I tai IIA (aste 3 tai vain kirkassoluhistologia, n = 142) tai FIGO-luokan IIB – IV (kaikki asteet ja histologiset tyypit, n = 1386) epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä (NCI-CTCAE v.3). Potilaat oli leikattu ennen hoitoa. Tässä tutkimuksessa käytettiin FIGO-luokituksen vuoden 1988 versiota.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden munasarjasyöpää oli aiemmin hoidettu bevasitsumabilla tai systeemisillä hoidoilla (esim. solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, tyrosiinikinaasin estäjät tai hormonivalmisteet) tai joille oli annettu sädehoitoa vatsan tai lantion alueelle.

Yhteensä 1528 potilasta satunnaistettiin kahteen samansuuruiseen haaraan:

- CP-haara: karboplatiinin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä 3 viikon välein.
- CPB7,5+-haara: karboplatiinin (AUC 6) ja paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettiin 6 sykliä 3 viikon välein. Bevasitsumabihoito aloitettiin 2. syklistä, jos lääkehoito aloitettiin 4 viikon sisällä leikkauksesta tai 1. syklistä, jos lääkehoito aloitettiin yli 4 viikon kuluttua leikkauksesta. Bevasitsumabia (7,5 mg/kg 3 viikon välein) annettiin 12 kuukauteen asti.

Suurin osa tutkimukseen osallistuvista potilaista oli valkoihoisia (96 %). Mediaani-ikä oli 57 vuotta molemmissa haaroissa. 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita oli 25 % molemmissa haaroissa. Yhteensä noin 50 %:lla potilaista oli ECOG PS 1 ja molemmissa haaroissa 7 %:lla oli ECOG PS 2. Suurimmalla osalla potilaista oli epiteliaalinen munasarjasyöpä (87,7 %), seuraavaksi yleisin oli primaari peritoneaalinen syöpä (6,9 %) ja munanjohtimen syöpä (3,7 %) tai näiden kolmen alkuperän yhdistelmä (1,7 %). Pääosalla potilaista tauti oli FIGO-luokkaa III (molemmissa haaroissa 68 %). Seuraavaksi yleisimmät olivat FIGO-luokka IV (13 % ja 14 %), FIGO-luokka II (10 % ja 11 %) ja FIGO-luokka I (9 % ja 7 %). Kummassakin haarassa suurimmalla osalla potilaista (74 % ja 71 %) primaarikasvain oli lähtötalanteessa huonosti erilaistunut (aste III). Epiteelialisien munasarjasyövän histologisten alatyypien esiintyvyydet olivat samanlaiset tutkimushaarojen välillä. Kummassakin haarassa 69 %:lla potilaista histologinen tyyppi oli seroosi adenokarsinooma.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka tutkijat määrittelivät RECIST-kriteeristön perusteella.

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, joka oli taudin etenemisvapaan ajan piteneminen. PFS piteni tilastollisesti merkitsevästi ensilinjan potilailla, kun pelkän solunsalpaajan (karboplatiini ja paklitakseli) sijasta annettiin 18 sykliä bevasitsumabimonoterapiaa solunsalpaajan ja bevasitsumabin (7,5 mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmähoidon jälkeen.

Yhteenveto tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 18.

Taulukko 18. Tutkimuksen BO17707 (ICON7) tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemisvapaa aika		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediaani-PFS (kk) ²	16,9	19,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-arvo = 0,0185)	
Objektiivinen hoitovaste ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Hoitovasteet	54,9 %	64,7 %
	(p-arvo = 0,0188)	
Kokonaiselinaika ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediaani (kk)	58,0	57,4
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,99 [0,85; 1,15] (p-arvo = 0,8910)	

¹ Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti tutkimuksen alussa

² Tutkijoiden määrittämä PFS-analyysi. Tuloksia kerätty 30.11.2010 saakka.

³ Kokonaiselinaikan (OS) loppuanalyysi tehtiin 31.3.2013, kun 46,7 % potilaista oli menehtynyt.

Tutkijoiden primaarissa PFS-analyysissä, joka perustui 28.2.2010 saatavilla oleviin tuloksiin, ei-ryhmitelty riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,68–0,91, kaksisuuntaisen log-rank-testin p-arvo 0,0010). Taudin etenemisvapaan ajan mediaani oli 16,0 kk CP-haarassa ja 18,3 kk CPB7,5+-haarassa.

Tautitilaan ja sytoreduktoon perustuvan PFS:n alaryhmäanalyysin tulokset on lueteltu taulukossa 19. Nämä tulokset osoittavat ensisijaisen PFS-analyysin vakauden taulukossa 18.

Taulukko 19. Taudin levinneisyysluokkaan ja sytoreduktoon perustuvat PFS-tulokset¹ tutkimuksesta BO17707 (ICON7)

Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III optimaalisesti leikattu tauti) ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediaani-PFS (kk)	17,7	19,3
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan III sub-optimaalisesti leikattu tauti) ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediaani-PFS (kk)	10,1	16,9
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Satunnaistetut potilaat (FIGO-luokan IV tauti)		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediaani-PFS (kk)	10,1	13,5
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Tutkijoiden määrittämä PFS-analyysi. Tuloksia kerätty 30.11.2010 saakka.

² Jäännöskasvainta on jäljellä tai ei ole jäljellä

³ 5,8%:lla kaikista satunnaistetuista potilaista oli luokan IIIB tauti.

⁴ suhteessa vertailuryhmään.

Uusiutunut munasarjasyöpä

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa uusiutuneen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarin peritoneaalisen syövän hoidossa tutkittiin kolmessa faasin III tutkimuksessa (AVF4095g, MO22224 ja GOG-0213), joissa oli eri potilasjoukot ja solunsalpaajahoito-ohjelmat.

- Tutkimuksessa AVF4095g arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä karboplatiiniin ja gemsitabiiniin sekä sen jälkeen bevasitsumabia yksinään käytettynä uusiutunutta platinaherkkää epiteliaalista munasarjasyöpää, munanjohtimen syöpää tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien potilaiden hoidossa.
- Tutkimuksessa GOG-0213 arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä karboplatiiniin ja paklitakseliin sekä sen jälkeen bevasitsumabia yksinään käytettynä uusiutunutta platinaherkkää epiteliaalista munasarjasyöpää, munanjohtimen syöpää tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien potilaiden hoidossa.
- Tutkimuksessa MO22224 arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä paklitakseliin, topotekaaniin tai pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin uusiutunutta platinaresistenttiä epiteliaalista munasarjasyöpää, munanjohtimen syöpää tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

AVF4095g

Bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (AVF4095g). Tutkimuksessa oli potilaita, joilla oli platinalle herkkä uusiutunut epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä. Potilaat eivät olleet saaneet aiempia solunsalpaajahoitoja uusiutuneeseen tautiin tai aikaisempaa bevasitsumabihoitoa. Tutkimuksessa verrattiin karboplatiini- ja gemsitabiiniyhdistelmähoidon tehoa hoitoon, jossa karboplatiini-gemsitabiiniyhdistelmään lisättiin bevasitsumabi, ja jonka jälkeen bevasitsumabihoitoa jatkettiin yksinään taudin etenemiseen saakka.

Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla oli histologisesti osoitettu munasarjasyöpä, primaari peritoneaalinen syöpä tai munanjohtimen syöpä, ja se oli uusiutunut yli 6 kuukauden kuluttua platinapohjaisesta solunsalpaajahoidosta. Potilaita ei ollut aiemmin hoidettu bevasitsumabilla tai muulla VEGF:n estäjällä tai VEGF-reseptorin estäjällä eivätkä he olleet saaneet aiempia solunsalpaajahoidoja uusiutuneeseen tautiin.

Yhteensä 484 potilasta, joilla oli mitattava tauti, satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko

- Karboplatiinin (AUC 4, päivä 1) ja gemsitabiinin (1 000 mg/m² päivinä 1 ja 8) yhdistelmään sekä samanaikaisesti annettavaan plasebohoitoon, annosteltuna 3 viikon välein kuudesta kymmeneen sykliä, minkä jälkeen jatkettiin plasebolla (3 viikon välein) taudin etenemiseen asti tai kunnes ilmaantui kohtuutonta toksisuutta.
- Karboplatiinin (AUC 4, päivä 1) ja gemsitabiinin (1 000 mg/m² päivinä 1 ja 8) yhdistelmään sekä samanaikaisesti annettavaan bevasitsumabiin (15 mg/kg, päivä 1), annosteltuna 3 viikon välein kuudesta kymmeneen sykliä, minkä jälkeen jatkettiin bevasitsumabilla yksinään (15 mg/kg 3 viikon välein) taudin etenemiseen asti tai kunnes ilmaantui kohtuutonta toksisuutta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemismatka (PFS), jonka tutkijat määrittivät modifioitujen RECIST-kriteerien 1.0 perusteella. Lisäpätetapahtumina olivat objektiivinen hoitovaste, vasteen kesto, kokonaiselinaika (OS) ja lääketurvallisuus. Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman arvio riippumaton asiantuntijaryhmä (IRC).

Yhteenveto tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 20.

Taulukko 20. Tutkimuksen AVF4095g tehoa mittaavat tulokset

Taudin etenemismatka				
	Tutkijan arvio		IRC:n arvio	
	Plasebo + C/G (n = 242)	Bevasitsumabi + C/G (n = 242)	Plasebo + C/G (n = 242)	Bevasitsumabi + C/G (n = 242)
<i>NPT ei ole poissuljettu</i>				
Mediaani-PFS (kk)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
<i>NPT poissuljettu</i>				
Mediaani-PFS (kk)	8,4	12,4	8,6	12,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus				
	Tutkijan arvio		IRC:n arvio	
	Plasebo + C/G (n = 242)	Bevasitsumabi + C/G (n = 242)	Plasebo + C/G (n = 242)	Bevasitsumabi + C/G (n = 242)
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Kokonaiselinaika				
	Plasebo + C/G (n = 242)		Bevasitsumabi + C/G (n = 242)	

Kokonaiselinajan mediaani (kk)	32,9	33,6
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,952 [0,771; 1,176]	
p-arvo	0,6479	

PFS-alaryhmäanalyysi on esitetty platinapohjaisen hoidon jälkeisen uusiutumisen mukaan jaoteltuna taulukossa 21.

Taulukko 21. Taudin etenemisvapaa aika platinapohjaisesta hoidosta taudin uusiutumiseen

Aika platinapohjaisesta hoidosta taudin uusiutumiseen	Tutkijan arvio	
	Plasebo + C/G (n = 242)	Bevasitsumabi + C/G (n = 242)
6–12 kuukautta (n = 202)		
Mediaani	8,0	11,9
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 kuukautta (n = 282)		
Mediaani	9,7	12,4
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 on faasin III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa arvioitiin bevasitsumabin turvallisuutta ja tehoa uusiutuneen platinaherkän epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarin peritoneaalisen syövän hoidossa potilailla, jotka eivät olleet saaneet uusiutuneeseen sairauteen aiempaa solunsalpaajahoidoa. Aiempaa antiangiogeenistä hoitoa koskevia poissulkukriteerejä ei ollut. Tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa, kun bevasitsumabi lisättiin karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmään ja tätä verrattiin pelkkään karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmään. Bevasitsumabia sisältävässä haarassa pelkkää bevasitsumabihoitoa jatkettiin kemoterapian jälkeen, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui kohtuutonta toksisuutta.

Yhteensä 673 potilasta satunnaistettiin samansuuruisina osuiksina kahteen hoitoryhmään:

- CP-haara: karboplatiinia (AUC5) ja paklitakselia (175 mg/m² laskimoon) 3 viikon välein 6–8 hoitosykliä.
- CPB-haara: karboplatiinia (AUC5) ja paklitakselia (175 mg/m² laskimoon) ja samanaikaisesti bevasitsumabia (15 mg/kg) 3 viikon välein 6–8 hoitosykliä, minkä jälkeen pelkästään bevasitsumabia (15 mg/kg 3 viikon välein), kunnes sairaus eteni tai ilmaantui kohtuutonta toksisuutta.

Valtaosa sekä CP-ryhmän (80,4 %) että CPB-ryhmän (78,9 %) potilaista oli valkoihoisia. Mediaanikä oli CP-ryhmässä 60,0 vuotta ja CPB-ryhmässä 59,0 vuotta. Suurin osa potilaista (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) kuului ikäryhmään <65 vuotta. GOG-toimintakykyluokka oli suurimmalla osalla kummankin hoitoryhmän potilaista lähtötilanteessa 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) tai 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). GOG-toimintakykyluokka 2 raportoitiin lähtötilanteessa 0,9 %:lla CP-ryhmän potilaista ja 1,2 %:lla CPB-ryhmän potilaista.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS). Pääasiallinen toissijainen tehon päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS). Tulokset esitetään Taulukossa 22.

Taulukko 22. Tutkimuksen GOG-0213 tehoa mittaavat tulokset^{1,2}

Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaiselinaika (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	37,3	42,6

Riskisuhde [95 %:n luottamusväli] (eCRF) ^a	0,823 [luottamusväli: 0,680; 0,996]	
p-arvo	0,0447	
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli] (rekisteröintilomake) ^b	0,838 [luottamusväli: 0,693; 1,014]	
p-arvo	0,0683	
Toissijainen päätetapahtuma		
Taudin etenemisvapaa aika (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediaani-PFS (kk)	10,2	13,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,613 [luottamusväli: 0,521; 0,721]	
p-arvo	< 0,0001	

¹ Loppuanalyysi

² Tutkijat arvioivat kasvaimet ja vasteet GOG RECIST -kriteerien perusteella (uudistettu RECIST-ohjeisto (versio 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Riskisuhde arvioitiin potilaan tutkimukseen mukaantuloa edeltäneen platinahoidottoman jakson kestoajalla ositetun Coxin suhteellisen riskimallin avulla eCRF:n (sähköinen tiedonkeruulomake) ja toissijaisesti kasvaimen kirurgisen debulking-leikkauksen (kyllä/ei) perusteella (kyllä = satunnaistettu sytoreduktiiviseen leikkaukseen tai satunnaistettu, ettei sytoreduktiivista leikkausta tehdä; ei = ei sovellu tai ei anna suostumusta sytoreduktiiviseen leikkaukseen).

^b ositettu tutkimukseen mukaantuloa edeltäneen hoidottoman jakson keston mukaan rekisteröintilomakkeen perusteella sekä toissijaisesti kasvaimen kirurgisen debulking-leikkauksen (kyllä/ei) perusteella.

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, joka oli kokonaiselinajan piteneminen. Bevasitsumabihoitoa 15 mg/kg annettiin 3 viikon välein yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (karboplatiini ja paklitakseli) 6–8 hoitosyklin ajan, minkä jälkeen bevasitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui kohtuutonta toksisuutta. Tämä hoito johti eCRF-tietojen perusteella kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään kokonaiselinajan pitenemiseen verrattuna hoitoon pelkällä karboplatiinilla ja paklitakselin yhdistelmällä.

MO22224

Tutkimuksessa MO22224 arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa uusiutuneen platinaresistentin epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarin peritoneaalisen syövän hoidossa. Tämän tutkimuksen koeasetelma oli avoin, satunnaistettu 2-haarainen faasin III tutkimus bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon (CT + BV) vertaamiseksi pelkkään solunsalpaajahoitoon (CT).

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 361 potilasta, ja heille annettiin joko pelkästään solunsalpaajahoitoa (paklitakseliä, topotekaania tai pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia (PLD)) tai solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä bevasitsumabin kanssa:

CT-haara (pelkkä solunsalpaajahoito):

- paklitakseliä 80 mg/m² 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon neljän viikon välein päivinä 1, 8, 15 ja 22.
- topotekaania 4 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon neljän viikon välein päivinä 1, 8 ja 15. Vaihtoehtoisesti voitiin antaa annos 1,25 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona kolmen viikon välein päivinä 1–5.
- pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia 40 mg/m² laskimoon infuusionopeudella 1 mg/min neljän viikon välein vain päivänä 1. Syklin 1 jälkeen lääke voitiin antaa 1 tunnin kestoisena infuusiona.

CT + BV -haara (solunsalpaaja ja bevasitsumabi):

- valittu solunsalpaaja yhdistettiin bevasitsumabiannoksiin 10 mg/kg laskimoon joka toinen viikko (tai bevasitsumabiannoksiin 15 mg/kg kolmen viikon välein, jos bevasitsumabi yhdistettiin topotekaaniannoksiin 1,25 mg/m² kolmen viikon välein päivinä 1–5).

Tutkimukseen soveltuneilla potilailla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohdinten syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä, joka eteni alle 6 kuukauden kuluessa edellisen vähintään neljästä platinahoitosyklistä koostuneen platinahoidon jälkeen. Potilaiden elinajanodotteen piti olla vähintään 12 viikkoa eivätkä he saaneet olla saaneet aiempaa sädehoitoa lantion tai vatsan alueelle. Useimpien potilaiden FIGO-luokka oli IIIC tai IV. Suurimmalla osalla potilaista molemmissa hoitohaarassa oli ECOG-toimintakykyluokka (PS) 0 (CT: 56,4 % vs. CT + BV: 61,2 %). ECOG- toimintakykyluokka oli CT-hoitohaarassa 38,7 %:lla potilaista 1 ja 5,0 %:lla ≥ 2 . ECOG-toimintakykyluokka oli CT + BV-hoitohaarassa 29,8 %:lla potilaista 1 ja 9,0 %:lla potilaista ≥ 2 . Rotua koskevia tietoja oli saatavissa 29,3 %:sta potilaista, ja lähes kaikki potilaat olivat valkoihoisia. Potilaiden mediaani-ikä oli 61,0 (vaihteluväli: 25–84) vuotta. Yhteensä 16 potilasta (4,4 %) oli yli 75-vuotiaita. Hoidon lopetti haittatapahtumien vuoksi yhteensä 8,8 % CT-hoitohaaran potilaista ja 43,6 % CT + BV-hoitohaaran potilaista (useimmiten asteen 2–3 haittatapahtumia). Hoidon lopettamisen mediaani oli CT + BV-hoitohaarassa 5,2 kuukautta verrattuna 2,4 kuukauteen CT-hoitohaarassa. Haittatapahtumien vuoksi hoidon lopettaneiden määrä oli yli 65-vuotiaiden potilaiden osajoukossa CT-hoitohaarassa 8,8 % ja CT + BV-hoitohaarassa 50,0 %. Taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli alle 65-vuotiaiden alaryhmässä 0,47 (95 %:n luottamusväli: 0,35, 0,62) ja vähintään 65-vuotiaiden alaryhmässä 0,45 (95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,67).

Ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), ja toissijaiset päätetapahtumat olivat objektiivinen hoitovaste ja kokonaiselinaika (OS). Tulokset esitetään Taulukossa 23.

Taulukko 23. Tutkimuksen MO22224 tehoa mittaavat tulokset

Ensisijainen päätetapahtuma		
Taudin etenemisvapaa aika*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Mediaani (kk)	3,4	6,7
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,379 [0,296; 0,485]	
p-arvo	< 0,0001	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
Potilaat, joilla objektiivinen hoitovaste (%)	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-arvo	0,0007	
Kokonaiselinaika (loppuanalyysi)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	13,3	16,6
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,870 [0,678; 1,116]	
p-arvo	0,2711	

Kaikki tässä taulukossa esitetyt analyysit ovat ositettuja analyysseja.

* Ensisijainen analyysi tehtiin tietojen keruun katkaisupäivänä 14.11.2011 käytettävissä olleista tiedoista.

** Satunnaistetut potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa.

*** Kokonaiselinajan loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 266 kuolemaa, mikä käsittää 73,7 % tutkimukseen mukaan otetuista potilaista.

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen tavoite, joka oli taudin etenemisvapaan ajan piteneminen. Taudin etenemisvapaa aika piteni tilastollisesti merkitsevästi enemmän niillä uusiutunutta platinaresistenttiä syöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat bevasitumabia 10 mg/kg joka toinen viikko (tai 15 mg/kg kerran kolmessa viikossa, jos hoito yhdistettiin topotekaaniannoksiin 1,25 mg/m² kolmen viikon välein päivinä 1–5) yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa ja jatkoivat

bevasitsumabihoitoa kunnes tauti eteni tai ilmaantui kohtuutonta toksisuutta, verrattuna pelkkää solunsalpaajahoitoa (paklitakselia, topotekaania tai pegyloitua liposomaalista doksorubisiiniä) saaneisiin potilaisiin. Yhteenveto taudin etenemisvapaan ajan ja kokonaiselinajan eksploraatiivisten analyysien tuloksista solunsalpaajakohorteittain (paklitakseli, topotekaani ja pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini) esitetään taulukossa 24.

Taulukko 24. Solunsalpaajakohorttien taudin etenemisvapaan ajan ja kokonaiselinajan eksploraatiiviset analyysit

	CT	CT + BV
paklitakseli	n = 115	
Mediaani-PFS (kk)	3,9	9,2
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,47 [0,31; 0,72]	
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	13,2	22,4
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekaani	n = 120	
Mediaani-PFS (kk)	2,1	6,2
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,28 [0,18; 0,44]	
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	13,3	13,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	1,07 [0,70; 1,63]	
Pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini (PLD)	n = 126	
Mediaani-PFS (kk)	3,5	5,1
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,53 [0,36; 0,77]	
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	14,1	13,7
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,91 [0,61; 1,35]	

Kohdunkaulan syöpä

GOG-0240

Satunnaistetussa, neljän ryhmän avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa GOG-0240 arvioitiin bevasitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon (paklitakseli ja sisplatiini tai paklitakseli ja topotekaani) kanssa persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan karsinooman hoidossa.

Yhteensä 452 potilasta satunnaistettiin saamaan seuraavia hoitoja:

- paklitakselia 135 mg/m² 24 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2, joka kolmas viikko tai paklitakselia 175 mg/m² 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 joka kolmas viikko tai paklitakselia 175 mg/m² 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 1 joka kolmas viikko
- paklitakselia 135 mg/m² 24 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 ja bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 2 joka kolmas viikko tai paklitakselia 175 mg/m² 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 2 ja bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 2 joka kolmas viikko tai paklitakselia 175 mg/m² 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sisplatiinia 50 mg/m² laskimoon päivänä 1 ja bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 1 joka kolmas viikko
- paklitakselia 175 mg/m² 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon päivänä 1 ja topotekaania 0,75 mg/m² laskimoon 30 minuuttia kestäväenä infuusiona päivinä 1–3 joka kolmas viikko

- Paklitakselia 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestävästä infuusiosta päivänä 1 ja topotekaania 0,75 mg/m² 30 minuuttia kestävästä infuusiosta laskimoon päivinä 1–3 sekä bevasitsumabia 15 mg/kg laskimoon päivänä 1 joka kolmas viikko.

Mukaan soveltuneilla potilailla oli persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan adenokarsinooma, levyepiteelikarsinooma tai adenoskvamootin karsinooma, johon parantavaan hoitoon tähtäävä leikkaus ja/tai sädehoito ei ollut tehonnut. Potilaat eivät myöskään olleet aiemmin saaneet hoitoa bevasitsumabilla tai muilla VEGF:n estäjillä tai VEGF-reseptoriin vaikuttavilla lääkeaineilla.

Mediaani-ikä pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä oli 46,0 vuotta (vaihteluväli: 20–83) ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 48,0 vuotta (vaihteluväli: 22–85). Yli 65-vuotiaita potilaita oli pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 9,3 % potilaista ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 7,5 % potilaista.

Lähtötilanteessa satunnaistetuista 452 potilaasta suurin osa oli valkoihoisia (pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 80,0 % ja solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 75,3 %), sairasti levyepiteelikarsinoomaa (solunsalpaajahoitoryhmässä 67,1 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 69,6 %), heillä oli persistoiva/uusiutunut sairaus (solunsalpaajahoitoryhmässä 83,6 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 82,8 %), heillä oli 1–2 metastaasikohtaa (solunsalpaajahoitoryhmässä 72,0 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 76,2 %), tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin (solunsalpaajahoitoryhmässä 50,2 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 56,4 %) ja heillä oli vähintään 6 kuukauden väli platinahoidosta (solunsalpaajahoitoryhmässä 72,5 % ja solunsalpaajia ja bevasitsumabia saaneessa ryhmässä 64,4 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat taudin etenemismatka aika ja objektiivinen hoitovaste. Bevasitsumabihoidon primaarianalyysin ja seuranta-analyysin tulokset esitetään taulukossa 25 ja kaikkien tutkimushoitosten taulukossa 26.

Taulukko 25. GOG-0240-tutkimuksen bevasitsumabihoidon tehon tulokset

	Solunsalpaajahoito (n = 225)	Solunsalpaajahoito + bevasitsumabi (n = 227)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaiselinaika – primaarianalyysi⁶		
Mediaani (kk) ¹	12,9	16,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,74 [0,58; 0,94] (p-arvo ⁵ = 0,0132)	
Kokonaiselinaika – seuranta-analyysi⁷		
Mediaani (kk) ¹	13,3	16,8
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,76 [0,62; 0,94] (p-arvo ^{5,8} = 0,0126)	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Taudin etenemisvapaa aika – primaarianalyysi⁶		
Mediaani-PFS (kk) ¹	6,0	8,3
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,66 [0,54; 0,81] (p-arvo ⁵ < 0,0001)	
Paras kokonaisvaste – primaarianalyysi⁶		
Vasteen saaneita (hoitovaste ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Hoitovasteen 95 %:n luottamusväli ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Hoitovasteiden ero	11,60 %	
Hoitovasteiden eron 95 %:n luottamusväli ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
p-arvo (khiin neliö -testi)	0,0117	

¹ Kaplan-Meierin estimaatit.

² Potilaat ja prosenttiosuus potilaista, joiden paras kokonaisvaste on varmistettu täydellinen vaste tai osittainen vaste; prosenttiosuus on laskettu potilaista, joiden tauti oli lähtötilanteessa mitattavissa.

³ Yhden näytteen 95 %:n luottamusväli Pearson-Clopperin binomijakaumalla.

⁴ Kahden vasteluvun eron likimääräinen 95 %:n luottamusväli Hauck-Andersonin menetelmällä.

⁵ log-rank-testi (ositettu).

⁶ Primaarianalyysissä tietojen keruu on päättynyt 12.12.2012, ja se katsottiin loppuanalyysiksi.

⁷ Seuranta-analyysissä tietojen keruu on päättynyt 7.3.2014.

⁸ p-arvo esitetään vain kuvaavana tietona.

Taulukko 26. Tutkimuksen GOG-0240 kokonaiselinaikatulokset tutkimushoidoittain

Verratut hoidot	Muut tekijät	Kokonaiselinaika – primaarianalyysi¹ Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Kokonaiselinaika – seuranta-analyysi² Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
bevasitsumabi vs. ei bevasitsumabia	sisplatiini + paklitakseli	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 kuukautta; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 kuukautta; p = 0,0584)
	topotekaani + paklitakseli	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 kuukautta; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 kuukautta; p = 0,1342)
topotekaani + paklitakseli vs. sisplatiini + paklitakseli	bevasitsumabi	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 kuukautta; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 kuukautta; p = 0,3769)
	ei bevasitsumabia	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 kuukautta; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 kuukautta; p = 0,6267)

¹ Primaarianalyysissä tietojen keruu on päättynyt 12.12.2012, ja se katsottiin loppuanalyysiksi.

² Seuranta-analyysissä tietojen keruu on päättynyt 7.3.2014; kaikki p-arvot esitetään vain kuvaavana tietona.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset bevasitsumabin käytöstä rintasyövän, paksu- ja peräsuolisyövän, keuhkosityövän (pienisoluinen ja ei-pienisoluinen), munuaissyövän ja munuaisaltaan karsinooman (pois lukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisen medullaarinen karsinooma ja munuaisen rhabdoidituumori) ja munasarjakarsinooman (pois lukien rabdomyosarkooma ja itusolukasvaimet), munanjohtimen karsinooman (pois lukien rabdomyosarkooma ja itusolukasvaimet), peritoneaalisen karsinooman (poislukien blastoomat ja sarkoomat) ja kohdunkaulan ja kohdunrunгон karsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä.

Korkea-asteinen gliooma

Tuumorin kasvua ehkäisevää vaikutusta ei havaittu bevasitsumabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidolla (CPT-11) kahdessa aiemmassa tutkimuksessa, joissa oli mukana yhteensä 30 yli 3-vuotiasta lasta, joilla oli uusiutunut tai etenevä korkea-asteinen gliooma. Bevasitsumabin tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa lapsilla, joilla on äskettäin diagnosoitu korkea-asteinen gliooma.

- Yksihaaraisessa tutkimuksessa (PBTC-022) oli mukana 18 lasta, joilla oli uusiutunut tai etenevä ei-aivosillan korkea-asteinen gliooma (mukaan lukien 8 glioblastoomaa [WHO:n aste IV], 9 anaplastista astrozytoma [aste III] ja 1 anaplastinen oligodendrogliooma [aste III]). Lapsipotilaita hoidettiin pelkällä bevasitsumabilla (10 mg/kg) kahden viikon välein, minkä jälkeen bevasitsumabia annettiin yhdessä CPT-11:n (125–350 mg/m²) kanssa 2 viikon välein taudin etenemiseen saakka. Osittaisia tai täydellisiä radiologisia hoitovasteita ei saatu MacDonald-kriteereillä mitattuna. Toksisuus ja haittavaikutukset ilmentyivät kohonneena valtimoverenpaineena, uupumuksena ja keskushermoston iskemiana, johon liittyi akuutteja neurologisia puutosoireita.
- Yhden hoitolaitoksen retrospektiivisessä julkaisusarjassa 12 peräkkäiselle (vuosina 2005–2008) uusiutunutta tai etenevää korkea-asteista glioomaa (3 WHO:n astetta IV, 9 astetta III) sairastavalle lapselle annettiin bevasitsumabia (10 mg/kg) ja irinotekania (125 mg/m²) kahden viikon välein. MacDonald-kriteereillä saatiin kaksi osittaista hoitovastetta, mutta ei yhtään täydellistä hoitovastetta.

Satunnaistetussa toisen vaiheen tutkimuksessa (BO25041) oli mukana yhteensä 121 potilasta (iältään ≥ 3 vuodesta < 18 vuoteen), joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen gliooma. Potilaat saivat leikkauksen jälkeen sädehoitoa ja adjuvanttihoitona temotsolomidia ilman bevasitsumabia tai yhdessä bevasitsumabin (10 mg/kg laskimoon 2 viikon välein) kanssa.

Tutkimuksessa ei saavutettu sen ensisijaista päätetapahtumaa (tapahtumavapaan elinajan merkittävä piteneminen radiologisen arviointikomitean [Central Radiology Review Committee, CRRC] arvion perusteella), kun sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään lisättiin bevasitsumabi verrattuna pelkkään sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään (riskisuhde = 1,44; 95 %:n luottamusväli: 0,90; 2,30). Nämä tulokset olivat yhdenmukaisia eri herkkyysanalyysistä saatujen tulosten kanssa sekä kliinisesti oleellisissa potilasjoukoissa. Kaikkien toissijaisten päätetapahtumien (tutkijan arvioima tapahtumavapaa elin aika sekä objektiivinen vaste ja kokonaiselin aika) osalta todettiin yhdenmukaisesti, etteivät tulokset parantuneet sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään verrattuna, kun tähän yhdistelmään lisättiin bevasitsumabi.

Tutkimuksessa BO25041 bevasitsumabin lisäämisellä sädehoidon ja temotsolomidihoidon yhdistelmään ei osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Tutkimukseen osallistui 60 lapsipotilasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu pedunkulaarinen tai pikkuaivojen supratentoriaalinen tai infratentoriaalinen korkea-asteinen gliooma (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pehmytkudossarkooma

Satunnaistetussa toisen vaiheen tutkimuksessa (BO20924), jossa oli mukana yhteensä 154 potilasta (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen), joilla oli äskettäin diagnosoitu metastaatinen rabdomyosarkooma tai muu pehmytkudossarkooma, hoidettiin tavanomaisella hoidolla (induktiohoitona IVADO/IVA+/- paikallishoito, ja sen jälkeen ylläpitohoitona vinorelbiiniä ja syklofosfamidia) joko yhdistettynä bevasitsumabiin (2,5 mg/kg/viikko) tai ilman bevasitsumabia yhteensä noin 18 kuukauden ajan. Lopullisessa primaarianalysissä riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuvassa ensisijaisessa päätetapahtumassa (tapahtumavapaa elinaika) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa näiden kahden hoitoryhmän välillä; riskisuhde oli 0,93 (95 %:n luottamusväli: 0,61–1,41; p-arvo = 0,72). Riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuva objektiivinen vaste erosi kahden hoitoryhmän välillä 18 % (luottamusväli: 0,6 %, 35,3 %) niillä potilailla, joilla oli kasvain lähtötilanteessa ja joilla vaste oli vahvistettu ennen mitään paikallishoitoa: 27/75 potilasta (36,0 %, 95 %:n luottamusväli: 25,2 %, 47,9 %) solunsalpaajahaarassa ja 34/63 potilasta (54,0 %, 95 %:n luottamusväli: 40,9 %, 66,6 %) bevasitsumabi + solunsalpaajahaarassa. Lopulliset kokonaiselinaikaa (OS) koskevat analyysit eivät osoittaneet merkittävää kliinistä hyötyä bevasitsumabin lisäämisestä kemoterapiaan tässä potilaspopulaatiossa.

Kliinisessä tutkimuksessa BO20924 bevasitsumabin lisäämisellä tavanomaiseen hoitoon ei osoitettu olevan kliinistä hyötyä. Tutkimukseen osallistui 71 lasta (iältään 6 kuukaudesta alle 18 vuoteen), joilla oli metastaatinen rabdomyosarkooma tai muu pehmytkudossarkooma (katso kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Haittatapahtumien ilmaantuvuus, mukaan lukien asteen ≥ 3 haittatapahtumat ja vakavat haittatapahtumat, oli hoitoryhmissä samankaltainen. Kummassakaan ryhmässä ei ilmennyt kuolemaan johtaneita haittatapahtumia: kaikki kuolemantapaukset liittyivät sairauden etenemiseen. Bevasitsumabi useita hoitomuotoja käsittävän tavanomaisen hoidon lisänä näytti olevan siedetty tässä pediatriisessa populaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Bevasitsumabin farmakokineettiset tiedot perustuvat kymmeneen kliiniseen tutkimukseen, joihin osallistuneilla potilailla oli kiinteitä kasvaimia. Bevasitsumabia annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa infuusiona laskimoon. Infuusionopeus perustui lääkeaineen sietoon, ja alussa infuusion kesto oli 90 minuuttia. Bevasitsumabin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 1–10 mg/kg.

Jakautuminen

Tyypillinen jakautumistilavuus sentraalisessa tilassa (V_c) oli naispotilailla 2,73 l ja miespotilailla 3,28 l. Jakautumistilavuudet vastaavat niitä arvoja, jotka on ilmoitettu IgG:lle ja muille monoklonaalisille vasta-aineille. Tyypillinen jakautumistilavuus perifeerisessä tilassa (V_p) oli naispotilailla 1,69 l ja miespotilailla 2,35 l, kun bevasitsumabia annosteltiin yhdessä antineoplastisen aineen kanssa. Painon suhteen korjatut tulokset osoittivat, että V_c oli miehillä 20 % suurempi kuin naisilla.

Biotransformaatio

Bevasitsumabin metaboliaa tutkittiin kaniineilla kerta-annoksena laskimoon annetun 125I-bevasitsumabin jälkeen. Tulokset osoittivat, että metaboliaprofiili oli samanlainen kuin VEGF-kasvutekijään sitoutumattoman natiivin IgG-molekyylin odotettavissa oleva profiili. Bevasitsumabin metabolia ja eliminaatio ovat samanlaiset kuin endogeenisellä IgG:llä, ts. tapahtuvat ensisijaisesti proteolyyttisen katabolian kautta koko kehossa endoteelisolut mukaan lukien. Ne eivät ole varsinaisesti riippuvaisia munuaisten ja maksan kautta tapahtuvasta eliminaatiosta. IgG:n sitoutuminen FcRn-reseptoriin suojaa sellulaariselta metabolialta ja johtaa pitkään loppuvaiheen puoliintumisaikaan.

Eliminaatio

Bevasitsumabin puhdistumat ovat keskimäärin naispotilailla 0,188 l/päivä ja miespotilailla 0,220 l/päivä. Painon suhteen korjatut tulokset osoittivat, että bevasitsumabin puhdistuma oli miehillä 17 % suurempi kuin naisilla. Kaksitilamallin mukaan eliminaation puoliintumisaika tyypilliselle naispotilaalle on 18 päivää ja miespotilaalle 20 päivää.

Alhainen albumiiniarvo ja suuri kasvaintaakka kuvaavat yleensä sairauden vaikeusastetta. Bevasitsumabin puhdistuma oli noin 30 % nopeampaa potilailla, joilla oli alhainen albumiiniarvo tai 7 % nopeampaa potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, verrattuna potilaisiin, joilla albumiiniarvo ja kasvainmäärä olivat mediaanitasolla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia. Tulokset eivät tuoneet aikuisilla esiin merkitseviä, ikään liittyviä eroja bevasitsumabin farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, koska munuaisten kautta tapahtuva metabolia ei ole bevasitsumabin pääasiallinen reitti.

Maksan vajaatoiminta

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä, koska maksan kautta tapahtuva metabolia tai erittyminen ei ole bevasitsumabin pääasiallinen reitti.

Pediatriiset potilaat

Bevasitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin 152 lapsella, nuorella ja nuorella aikuisella (7 kk – 21 vuotta, 5,9–125 kg) neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin populaatiofarmakokineettistä mallia. Tutkimustulokset osoittavat, että painon suhteen normalisoituna (altistus pienenee painon laskiessa) bevasitsumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat verrannollisia pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla potilailla. Ikä ei vaikuttanut bevasitsumabin farmakokinetiikkaan, kun potilaan paino otettiin huomioon.

Tutkimuksessa BO20924 mukana olleiden 70 pediatriisen potilaan (1,4–17,6 vuotta, 11,6–77,5 kg) ja tutkimuksessa BO25041 mukana olleiden 59 pediatriisen potilaan (1–17 vuotta, 11,2–82,3 kg) populaatiofarmakokineettinen malli kuvaa hyvin bevasitsumabin farmakokinetiikkaa. Bevasitsumabialtistus oli tutkimuksessa BO20924 yleensä pienempi kuin samansuuruisia annoksia saaneen tyypillisen aikuispotilaan altistus. Tutkimuksessa BO25041 bevasitsumabialtistus oli samankaltainen kuin samansuuruisia annoksia saaneen tyypillisen aikuispotilaan altistus. Kummassakin tutkimuksessa bevasitsumabialtistus yleensä pieni, kun paino laski.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään 26 viikkoa kestäneissä, makakiapinoilla tehdyissä tutkimuksissa nuorilla eläimillä, joilla oli avoimet kasvulevyt, havaittiin kasvulevyjen dysplasiaa, kun bevasitsumabin keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli pienempi kuin odotettavissa olevat keskimääräiset pitoisuudet hoitoannoksilla ihmisen seerumissa. Kaniineilla bevasitsumabi esti haavojen paranemista annoksina, jotka olivat pienempiä kuin ehdotettu hoitoannos. Vaikutukset haavojen paranemiseen olivat täysin palautuvia.

Bevasitsumabilla ei ole tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Spesifisiä eläinkokeita vaikutuksista fertiliteettiin ei ole tehty. Bevasitsumabin voidaan kuitenkin olettaa vaikuttavan haitallisesti naaraiden hedelmällisyyteen, sillä toistuvilla annoksilla tehdyissä

toksisuuskokeissa eläinten munarakkuloiden kypsymisen on havaittu estyvän ja keltarauhasen pienenevän tai puuttuvan kokonaan. Näihin vaikutuksiin on liittynyt munasarjojen ja kohdun tavallista pienempi paino sekä kiimakiertojen lukumäärän väheneminen.

Bevasitsumabilla on todettu alkioon kohdistuvia toksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia, kun sitä on annettu kaniineille. Havaittuja vaikutuksia olivat emon ja sikiön tavallista pienempi paino, alkuraskauden aikana kohtuun kuolleiden sikiöiden määrän lisääntyminen sekä spesifisten, suurten epämuodostumien ja luuston epämuodostumien lisääntyminen. Haitallisia sikiövaikutuksia havaittiin kaikilla testatuilla annoksilla. Pienimmän annoksen aikaansaama keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisten seerumista mitatut pitoisuudet annostuksen ollessa 5 mg/kg joka toinen viikko. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaituista sikiön kehityshäiriöistä on tietoa kohdissa 4.6 ja 4.8.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trehaloosidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaatti
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Glukoosiliuoksilla (5 %) laimennettaessa bevasitsumabilla havaittiin olevan pitoisuudesta riippuva hajoamisprofiili.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta

Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 30 päivää 2–8 °C:ssa sekä lisäksi 48 tuntia enintään 30 °C:ssa 0,9-prosenttisessa (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksessa injeksiota varten. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja ovat normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on klorobutylikumitulppa, sisältää 100 mg bevasitsumabia 4 ml:ssa liuosta.

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on klorobutylikumitulppa, sisältää 400 mg bevasitsumabia 16 ml:ssa liuosta.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä ravista injektiopulloa.

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Alymsys käyttökuntoon aseptisellä tekniikalla valmistetun liuoksen steriiliyden varmistamiseksi. Alymsys-valmisteen valmistuksessa tulee käyttää steriiliä neulaa ja ruiskua.

Vedä injektiopullostsa tarvittava määrä bevasitsumabia ja laimenna se natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuoksella haluttuun tilavuuteen. Lopullisen bevasitsumabiliuoksen pitoisuuden on oltava 1,4–16,5 mg/ml. Yleensä tarvittava määrä Alymsys-valmistetta voidaan laimentaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuoksella kokonaistilavuuteen 100 ml.

Alymsys-valmisteen ja polyvinyylikloridin tai polyolefiinipussien tai infuusiolaitteistojen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Alymsys on tarkoitettu vain kertakäyttöön, koska se ei sisällä säilytysainetta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Espanja

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alymsys 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
bevasitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 100 mg bevasitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trehaloosidihydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaatti, polysorbaatti 20,
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 4 ml:n injektiopullo

100 mg/4 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1509/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Alymsys 25 mg/ml steriili konsentraatti
bevasitsumabi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alymsys 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
bevasitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioipullo infuusiokonsentraattia sisältää 400 mg bevasitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trehaloosidihydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaatti, polysorbaatti 20,
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 16 ml:n injektioipullo

400 mg/16 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1509/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Alymsys 25 mg/ml steriili konsentraatti
bevasitsumabi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mg/16 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Alymsys 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten bevasitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alymsys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Alymsys-valmistetta
3. Miten Alymsys-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alymsys-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Alymsys on ja mihin sitä käytetään

Alymsys sisältää vaikuttavana aineena bevasitsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (proteiini, jota immuunijärjestelmä normaalisti tuottaa auttaakseen elimistöä puolustautumaan infektioita ja syöpäsoluja vastaan). Bevasitsumabi sitoutuu valikoivasti proteiiniin, jota kutsutaan verisuonten endoteelikasvutekijäksi eli verisuonikasvutekijäksi (VEGF). Sitä esiintyy elimistössä verisuonten ja imusuonten sisäpinnalla. VEGF-proteiinin vaikutuksesta syöpäkasvainten sisään muodostuu verisuonia, jotka kuljettavat kasvaimen ravintoaineita ja happea. Bevasitsumabin sitoutuminen VEGF-proteiiniin estää kasvaimen kasvua, koska ravintoaineita ja happea kuljettavien verisuonten kasvu pysähtyy kasvaimessa.

Alymsys on lääke, joka on tarkoitettu aikuispotilaille pitkälle edenneen paksusuoli- ja peräsuolisyövän hoitoon. Alymsys-valmistetta käytetään yhdessä fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Alymsys-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös metastasoituneen rintasyövän hoitoon. Rintasyöpäpotilaille lääke annetaan paklitakseli- tai kapesitabiinisolunsalpaajan kanssa.

Alymsys-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Alymsys annetaan yhdessä platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa.

Alymsys-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun syöpäsoluissa on tietyn tyyppinen mutaatio valkuaisaineessa, jota kutsutaan epidermaaliseksi kasvutekijäreseptoriksi (EGFR). Alymsys annetaan yhdessä erlotinibin kanssa.

Alymsys-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös edenneen munuaissyövän hoitoon. Munuaissyöpäpotilaille bevasitsumabi annetaan yhdessä interferoniksi kutsutun lääkkeen kanssa.

Alymsys on tarkoitettu aikuispotilaille edenneen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän ja primaarin peritoneaalisen syövän hoitoon. Kun sitä käytetään potilaille, joilla on

epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä, sitä annetaan yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä ja joiden tauti on uusiutunut vähintään 6 kuukauden kuluttua viimeisestä platinapohjaisesta solunsalpaajahoidosta, Alymsys annetaan yhdessä karboplatiinin ja gemsitabiinin tai karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä ja joiden tauti on uusiutunut ennen kuin viimeisestä platinapohjaisesta solunsalpaajahoidosta on kulunut 6 kuukautta, Alymsys annetaan yhdistettynä topotekaaniin tai pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiinin.

Alymsys-valmistetta käytetään aikuispotilaille myös persistoivan, uusiutuneen tai metastasoituneen kohdunkaulan syövän hoitoon. Alymsys annetaan yhdistelmänä paklitakselin ja sisplatiinin tai vaihtoehtoisesti paklitakselin ja topotekaanin kanssa, jos potilaalle ei voi antaa platinahoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Alymsys-valmistetta

Älä käytä Alymsys-valmistetta

- jos olet allerginen bevasitumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen kiinalaisen hamsterin munasoluissa (CHO) tuotetuille aineille tai muille yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetuille ihmisen vasta-aineille tai humanisoiduille vasta-aineille
- jos olet raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Alymsys-valmistetta

- Alymsys voi lisätä suolenseinämän puhkeamisen vaaraa. Jos sinulla on vatsansisäistä tulehdusta aiheuttavia sairauksia (esim. divertikuliitti, mahahaava, solunsalpaajahoidon aiheuttama paksusuolitulehdus), keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- Alymsys voi lisätä poikkeavan putkimaisen yhteyden tai käytävän muodostumisen riskiä kahden elimen tai suonen välille. Emättimen ja suolen välisen yhteyden muodostumisen riski voi suurentua, jos sinulla on persistoiva, uusiutunut tai metastasoitunut kohdunkaulan syöpä.
- Alymsys voi lisätä verenvuodon tai haavan huonontuneen paranemisen vaaraa leikkauksen jälkeen. Jos olet menossa leikkaukseen, jos sinulle on tehty suuri leikkaus 28 edeltävän vuorokauden aikana tai jos sinulla on leikkaushaava, joka ei ole täysin parantunut, tätä lääkettä ei pitäisi antaa sinulle.
- Alymsys voi lisätä vakavien ihon tai sen syvempien kerrosten infektioiden kehittymisen vaaraa, etenkin jos sinulla on reikä suolen seinämässä tai ongelmia haavan paranemisessa.
- Alymsys voi kohottaa verenpainetta. Jos sinulla on korkea verenpaine, jota ei ole saatu hyvin hallintaan verenpainelääkkeillä, keskustele lääkärin kanssa. On tärkeää, että verenpaineesi on hallinnassa ennen Alymsys-hoidon aloittamista.
- Jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.
- Alymsys voi lisätä proteiinien erittymistä virtsaan etenkin, jos sinulla on korkea verenpaine.

- Riski valtimoveritulppien muodostumiselle voi suurentua, jos olet yli 65-vuotias, jos sinulla on diabetes tai jos sinulla on aikaisemmin ollut valtimoveritulppia. Keskustele lääkärin kanssa, koska veritulppa voi aiheuttaa sydänkohtauksen tai aivohalvauksen.
- Alymsys voi lisätä myös laskimoveritulppien muodostumisen vaaraa.
- Alymsys voi aiheuttaa verenvuotoa, etenkin kasvaimessa. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla itselläsi tai lähisukulaisellasi on verenvuotohäiriöitä tai jos käytät jostakin syystä verenohennuslääkkeitä.
- Alymsys voi aiheuttaa verenvuotoa aivoissa tai sen ympärillä. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on aivoihin vaikuttava etäpesäkkeinen kasvain.
- Alymsys voi lisätä verenvuodon vaaraa keuhkoissa, mukaan lukien veriyskä tai -sylki. Keskustele lääkärin kanssa, jos havaitset jonkin edellä mainituista.
- Alymsys voi lisätä sydämen vajaatoiminnan vaaraa. On tärkeää, että lääkäri tietää, jos olet aikaisemmin saanut antrasykliinejä (esim. doksorubisiinia, joka on tiettyjen syöpien hoitoon käytettävä solunsalpaaja) tai olet saanut sädehoitoa rintakehän alueelle tai sinulla on sydänsairaus.
- Alymsys-valmisteen käytöstä voi seurata infektioita, ja se saattaa alentaa neutrofiilien määrää (verisolun, joka on tärkeä suojaamaan elimistöä bakteereita vastaan).
- Alymsys voi aiheuttaa yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaktinen shokki) ja/tai infuusioon liittyviä reaktioita (reaktiot, jotka liittyvät lääkkeen pistämiseen). Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle on aiemmin ilmaantunut seuraavia oireita pistämisen jälkeen esim. huimaus, pyörtymisen tunne, hengenahdistus, turvotus tai ihottuma.
- Harvinainen neurologinen häirtavaikutus, jota kutsutaan posterioriseksi reversiibeliksi enkefalopatiaoireyhtymäksi (PRES), on liitetty Alymsys-hoitoon. Jos sinulla esiintyy päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai kohtauksia, joihin saattaa liittyä korkea verenpaine, ota yhteyttä lääkäriisi.
- Luukudoksen kuoliota (osteonekroosia) on havaittu muualla kuin leukaluussa Alymsys-hoitoa saaneilla alle 18-vuotiailla potilailla. Suu-, hammas- ja/tai leukakipu, suun turvotus tai suun haavaumat, leuan tunnottomuus tai painontunne tai hampaan löystyminen saattavat olla merkkejä tai oireita leukaluun vauriosta (osteonekroosi). Kerro lääkärille tai hammaslääkärille välittömästi, jos mitään näistä ilmenee.

Keskustele lääkärisi kanssa myös yllämainituissa tapauksissa, joissa varoitukset olisivat koskeneet sinua joskus aikaisemmin.

Ennen Alymsys-hoitoa tai Alymsys-hoidon aikana:

- Jos sinulla on ilmennyt tai ilmenee suu-, hammas-, ja/tai leukakipua, suun turvotusta tai arkuutta, leuan tunnottomuutta tai painontunnetta tai hampaan löystymistä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hammaslääkäriin.
- Jos sinulle on tehtävä invasiivinen hammashoito tai -leikkaus, kerro hammaslääkärille Alymsys-hoidosta erityisesti, jos olet saanut tai saat suonensisäisesti bisfosfonaattia.

Ennen Alymsys-hoitoa sinut saatetaan ohjata hammastarkastukseen.

Alymsys on kehitetty ja tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisesti syövän hoitoon. Sitä ei ole kehitetty eikä tarkoitettu silmänsisäiseen käyttöön. Sen vuoksi sitä ei ole hyväksytty käytettäväksi

silmänsisäisesti. Alymsys-valmisteella voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan silmänsisäisesti (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö):

- silmämunan infektio tai tulehdus
- silmän punoitus, pieniä hiukkasia tai pisteitä näkökentässä (lasiaissamentumat), silmäkipu
- valonvälähdykset, joihin liittyy myös lasiaissamentumat, etenevä näön hämärtyminen
- silmänpaineen kohoaminen
- silmänsisäinen verenvuoto.

Lapset ja nuoret

Alymsys-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Alymsys

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Alymsys-valmisteen ja toisen lääkkeen, sunitinibimalaatin (käytetään munuais- ja ruoansulatuskanavan syöpien hoitoon), yhtäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia. Keskustele lääkärin kanssa, jotta voit varmistua, että et käytä näitä valmisteita yhtäaikaisesti.

Kerro lääkärille, jos käytät platina- tai taksaanipohjaista solunsalpaajahoitoa keuhkosityöpään tai etäpesäkkeiseen rintasyöpään. Nämä hoidot saattavat lisätä yhdessä Alymsys-valmisteen kanssa vaikeiden haittavaikutusten vaaraa.

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan sädehoitoa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Alymsys voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi, koska se saattaa pysäyttää uusien verisuonien muodostumisen. Lääkärisi neuvoo sinua käyttämään ehkäisyä Alymsys-hoidon aikana ja ainakin 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Alymsys-hoidon aikana ei pidä imettää, eikä ainakaan 6 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, koska tämä lääke saattaa vaikuttaa haitallisesti vauvasi kasvuun ja kehitykseen.

Alymsys saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa lisätiedon saamiseksi.

Premenopausaalisilla naisilla (kuukautiskierto jäljellä) saattaa esiintyä kuukautisten epäsäännöllisyyttä tai puuttumista ja hedelmällisyyden heikkenemistä. Jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Alymsys-valmisteen ei ole todettu heikentävän ajokykyä eikä kykyä käyttää mitään työvälineitä tai koneita. Alymsys-valmisteen käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu uneliaisuutta ja pyörtymisiä. Jos sinulla on näkö-, keskittymis- tai reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, älä aja autoa äläkä käytä koneita ennen kuin tällaiset oireet ovat hävinneet.

Alymsys sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Alymsys-valmistetta käytetään

Annostus ja antotiheys

Tarvittava Alymsys-annos riippuu painostasi ja hoidettavasta syöpätyypistä. Suositeltu annos on 5 mg, 7,5 mg, 10 mg tai 15 mg painokiloa kohti. Lääkärisi määrää sinulle sopivan Alymsys-annoksen. Alymsys-annos annetaan joka toinen tai joka kolmas viikko. Infuusiokertojen lukumäärä riippuu siitä, kuinka reagoit hoitoon, ja hoitoa jatketaan, kunnes Alymsys ei enää estä kasvaimen kasvua. Lääkärisi keskustelelee tästä kanssasi.

Antotapa ja antoreitti

Älä ravista injektiopulloa. Alymsys on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Lääkärin määräämästä annoksesta riippuen Alymsys-injektiopullon sisältö laimennetaan joko osittain tai kokonaan natriumkloridiliuokseen ennen lääkkeen antamista. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän laimennetun Alymsys-liuoksen sinulle infuusiona eli tiputuksena laskimoon. Ensimmäinen infuusio kestää 90 minuuttia. Jos tämä annos siedetään hyvin, toinen infuusio voidaan antaa 60 minuutissa. Myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30 minuutissa.

Alymsys-hoito on keskeytettävä joksikin aikaa

- jos sinulle kehittyy vaikea verenpaineen nousu, jonka hoitoon tarvitaan verenpainelääkkeitä
- jos haavan paranemisessa on ongelmia leikkauksen jälkeen
- jos joudut leikkaukseen.

Alymsys-hoito on lopetettava kokonaan

- jos vaikeaa verenpaineen nousua ei saada hallintaan verenpainelääkkeillä tai jos verenpaine nousee äkillisesti hyvin korkeaksi
- jos virtsassa todetaan proteiineja ja tähän liittyy kehon turvotusta
- jos suolenseinäämä puhkeaa
- jos kehittyy lääkärin vakavaksi arvioima fisteli (fistelillä tarkoitetaan poikkeavaa putkimaista yhteyttä henkitorven ja ruokatorven välillä, sisäelinten ja ihon, emättimen ja suoliston tai joidenkin muiden kudosten välille, jotka eivät normaalisti ole yhteydessä toisiinsa).
- jos kehittyy vakava ihon tai sen syvempien kerrosten infektio
- jos kehittyy valtimoveritulppa
- jos keuhkoverisuoniin kehittyy veritulppa
- jos esiintyy voimakasta verenvuotoa.

Jos Alymsys-valmistetta annetaan liikaa

- se voi aiheuttaa vaikean migreenin. Jos näin tapahtuu, kerro asiasta heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Jos Alymsys-annos jää väliin

- lääkäri päättää, milloin seuraava Alymsys-annos pitäisi antaa. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Jos lopetat Alymsys-hoidon

Jos Alymsys-hoito lopetetaan, myös sen vaikutukset kasvaimen kasvuun saattavat loppua. Älä lopeta Alymsys-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa listattuja haittavaikutuksia on esiintynyt, kun Alymsys-valmistetta on annettu yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Tämä ei välttämättä tarkoita sitä, että nämä haittavaikutukset ovat ehdottomasti johtuneet Alymsys-valmisteesta.

Allergiset reaktiot

Jos saat allergisen reaktion, kerro siitä lääkärillesi tai hoitohenkilökunnalle välittömästi. Oireita saattavat olla muun muassa hengitysvaikeudet tai rintakipu. Sinulla saattaa ilmetä myös ihon punaisuutta, punastumista tai ihottumaa, vilunväristyksiä ja pahoinvointia tai oksentelua, turvotusta, huimausta, nopeaa sydämen sykettä ja tajunnan menetystä.

Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka **voivat olla hyvin** yleisiä (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä), ovat

- korkea verenpaine
- käsien tai jalkojen puutuminen tai pistely
- veren solujen määrän väheneminen, mukaan lukien valkosolut, jotka auttavat elimistöä taistelussa infektioita (tähän voi liittyä kuumetta) vastaan, ja verihiutaleet, jotka saavat aikaan veren hyytymisen
- heikotuksen ja voimattomuuden tunne
- väsymys
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu.

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka voivat olla **yleisiä** (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä), ovat

- suolen puhkeaminen
- verenvuoto, mukaan lukien verenvuoto keuhkoista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla
- valtimon tukkiva veritulppa
- laskimon tukkiva veritulppa
- keuhkoverisuonien veritulppa
- jalan laskimon tukkiva veritulppa
- sydämen vajaatoiminta
- ongelmat haavan paranemisessa leikkauksen jälkeen
- punoitus, hilseily, aristus, kipu tai rakkulat sormissa tai jalkaterissä
- veren punasolujen määrän väheneminen
- voimattomuus
- mahan ja suoliston toimintahäiriöt
- lihas- ja nivelkipu, lihasheikkous
- suun kuivuus, johon liittyy janon tunne ja/tai virtsan erityksen väheneminen tai virtsan tummuminen
- suun ja suoliston, keuhkojen ja hengitysteiden, sukupuolielinten ja virtsateiden limakalvon tulehdus
- suun ja ruokatorven haavaumat, jotka saattavat olla kivuliaita ja aiheuttaa nielemisvaikeuksia
- kipu, mukaan lukien päänsärky, selkäkipu sekä lantion ja peräaukon seudun kipu
- paikallinen märkäpesäke
- infektio (erityisesti veressä tai virtsarakossa)
- vähentynyt verenkierto aivoihin tai aivohalvaus
- uneliaisuus
- nenäverenvuoto
- sydämen lyöntitiheyden (pulssin) kiihtyminen
- suoli- tai suolistotukos
- virtsakokeen poikkeava tulos (proteiineja eli valkuaisaineita virtsassa)
- hengenahdistus tai alhainen veren happipitoisuus
- ihon ja syvien ihonalaiskerrosten infektiot
- fistelit: poikkeavan putkimaisen yhteyden muodostuminen sisäelinten ja ihon tai muiden

kudosten välille, jotka eivät normaalisti ole yhteydessä toisiinsa, kuten emättimen ja suolen välille, jos potilas sairastaa kohdunkaulan syöpää

- allergiset reaktiot (oireita voivat olla hengitysvaikeudet, kasvojen punoitus, ihottuma, matala verenpaine tai korkea verenpaine, veren matala happipitoisuus, rintakipu tai pahoinvointi/oksentelu).

Vaikeita hättävääikutuksia, jotka voivat olla **harvinaisia** (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 1000:sta), ovat

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, jossa hengitysvaikeuksia, turvotus, huimaus, nopea sydämen syke, hikoilu ja tajunnan menetys (anafylaktinen shokki).

Vaikeita hättävääikutuksia, joiden esiintyvyys on **tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä niiden esiintyvyyden arviointiin), ovat

- vakavat ihon tai syvempien ihonalaiskerrosten tulehdukset, etenkin, jos sinulla on reikä suolenseinämässä tai ongelmia haavojen paranemisessa
- naisen lastensaantikykyä heikentävä vaikutus (ks. lisäsuositukset hättävääikutusluettelon jälkeisissä kappaleissa)
- aivosairaus, jonka oireita ovat kouristuskohtaukset, päänsärky, sekavuus ja näkökyvyn muutokset (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä eli PRES)
- oireet, jotka viittaavat muutoksiin aivojen normaaleissa toiminnoissa (päänsärky, näkökyvyn muutokset, sekavuus tai kouristuskohtaukset) ja korkea verenpaine
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- munuaisten hyvin pienten verisuonten tukos
- keuhkoverisuonten poikkeavan korkea verenpaine, minkä vuoksi sydämen oikeaan puoleen kohdistuu tavanomaista suurempi kuormitus
- reikä nenän sieraimia erottavassa väliseinässä
- reikä mahalaukussa tai suolessa
- avohaava tai reikä mahalaukun tai ohutsuolen seinämässä (oireita saattavat olla vatsakipu, turvotuksen tunne, mustat tervamaiset ulosteet ja veri ulosteissa tai veri oksennuksessa)
- verenvuoto paksusuolen alaosasta
- ienvauriot, joiden seurauksena leukaluu paljastuu ja jotka eivät parane, mihin saattaa liittyä kipua ja ympäröivän kudoksen tulehdus (ks. lisäsuositukset hättävääikutusluettelon jälkeisissä kappaleissa)
- reikä sappirakossa (oireita ja löydöksiä voivat olla vatsakipu, kuume ja pahoinvointi/oksentelu).

Hakeudu mahdollisimman pian lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista hättävääikutuksista.

Hyvin yleisiä (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä) hättävääikutuksia, jotka eivät olleet vaikeita, olivat

- ummetus
- ruokahaluttomuus
- kuume
- silmäoireet (mukaan lukien lisääntynyt kyynelnesteen erityys)
- puheen muutokset
- makuuainin muutokset
- nenän vuotaminen
- kuiva iho, ihon hilseily ja ihotulehdus, ihon värimuutokset
- painon lasku
- nenäverenvuoto.

Yleisiä (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä) hättävääikutuksia, jotka eivät olleet vaikeita, olivat

- äänenmuutos ja käheys.

Seuraavien haittavaikutusten riski on yli 65-vuotiailla potilailla tavanomaista suurempi

- valtimoveritulpat, jotka voivat johtaa aivohalvaukseen tai sydänkohtaukseen
- veren valkosolumäärän lasku ja verihiutaleiden määrän väheneminen
- ripuli
- pahoinvointi
- päänsärky
- uupumus
- korkea verenpaine.

Alymsys voi myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämien laboratoriotulosten tuloksissa. Tällaisia muutoksia voivat olla veren valkosolujen väheneminen, erityisesti neutrofiilien (tietyn tyyppisten veren valkosolujen, jotka auttavat kehoa suojautumaan tulehduksilta) väheneminen, proteiinien erittyminen virtsaan, veren kalium-, natrium- tai fosforiarvojen lasku (mineraali), kohonnut verensokeriarvo, kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo (entsyymi), kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus (verikokeella mitattava munuaisten toimintakyvystä kertova proteiini), hemoglobiiniarvon lasku (veren punasolut sisältävät hemoglobiinia, joka kuljettaa happea elimistössä), joka saattaa olla vaikea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Alymsys-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuokset on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos niitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon laimentamista ole tehty steriileissä olosuhteissa. Kun käyttökuntoon laimentaminen on tehty steriileissä olosuhteissa, Alymsys on stabiili 30 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa ja 48 tuntia enintään 30 °C:ssa.

Älä käytä Alymsys-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (hiukkasia tai värimuutoksia) ennen annostelua.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alymsys sisältää

- Vaikuttava aine on bevasitsumabi. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg bevasitsumabia. Ohjeen mukaisen laimentamisen jälkeen pitoisuus on 1,4–16,5 mg/ml.
- Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg bevasitsumabia. Ohjeen mukaisen laimentamisen jälkeen pitoisuus on 1,4 mg/ml.
- Yksi 16 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg bevasitsumabia. Ohjeen mukaisen laimentamisen

jälkeen pitoisuus on 16,5 mg/ml.

- Muut aineet ovat trehaloosidihydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohta 2 ”Alymsys sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Alymsys-valmiste on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Konsentraatti on väritöntä tai kellertävää tai ruskehtavaa opalisoivaa nestettä lasisessa injektio­pullo­ssa, jossa on kumitulppa. Yksi injektio­pul­lo sisältää 100 mg bevasitsumabia 4 ml:ssa liuosta tai 400 mg bevasitsumabia 16 ml:ssa liuosta. Jokaisessa Alymsys-pakkauksessa on yksi injektio­pul­lo.

Myyntiluvan haltija

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Espanja

Valmistaja

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 80 890

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Österreich

G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

España

Cipla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 38598801

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bevasitsumabia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Anafylaktiset ja anafylaktoidin kaltaiset reaktiot sisältyvät valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ”Yliherkkyysoireet/Infuusioon liittyvät reaktiot”. Ottaen kuitenkin huomioon anafylaktisesta shokista kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavilla olevien tietojen perusteella, mukaan lukien läheinen ajallinen suhde, hättävää vaikutuksen häviäminen altistuksen lopettamisen jälkeen ja/tai uusiutuminen altistusta jatkettaessa ja todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-yhteys bevasitsumabin ja anafylaktisen shokin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

PRAC katsoi, että bevasitsumabia sisältävien valmisteiden tiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Bevasitsumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että bevasitsumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.