

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alymsys 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab\*.

Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab.

Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab.

Voor verdunning en andere gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

\*Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd door middel van DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Kleurloze tot geelachtige of bruinachtige, opalescente vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Alymsys, in combinatie met fluoropyrimidinebevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom.

Alymsys, in combinatie met paclitaxel, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-status.

Alymsys, in combinatie met capecitabine, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker bij wie behandeling met andere opties voor chemotherapie, waaronder taxanen of antracyclinen, niet geschikt wordt geacht. Patiënten die in de 12 voorafgaande maanden op taxanen en antracyclinen gebaseerde regimes in de adjuvante setting hebben ontvangen, dienen te worden uitgesloten van behandeling met Alymsys in combinatie met capecitabine. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de HER2-status.

Alymsys, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker anders dan met overheersend plaveiselcelhistologie.

Alymsys, in combinatie met erlotinib, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-activerende mutaties (zie rubriek 5.1).

Alymsys, in combinatie met interferon alfa-2a, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker.

Alymsys, in combinatie met carboplatine en paclitaxel, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadia IIIB, IIIC en IV) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom (zie rubriek 5.1).

Alymsys, in combinatie met carboplatine en gemcitabine of in combinatie met carboplatine en paclitaxel, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een eerste recidief van platinum-sensitief epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden.

Alymsys, in combinatie met topotecan of gepegyleerd liposomaal doxorubicine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet meer dan twee eerdere chemotherapiekuren hebben ontvangen en die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden (zie rubriek 5.1).

Alymsys, in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of als alternatief, paclitaxel en topotecan bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (zie rubriek 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De flacon niet schudden.

Alymsys moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

### Dosering

#### *Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)*

De aanbevolen dosering van Alymsys, toegediend als intraveneuze infusie, is 5 mg/kg of 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 2 weken of 7,5 mg/kg of 15 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 3 weken.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

#### *Gemetastaseerde borstkanker (mBC)*

De aanbevolen dosering van Alymsys is 10 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken of 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

#### *Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)*

##### *Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie*

Alymsys wordt naast platinumbevattende chemotherapie toegediend tot 6 behandelingskuren, gevolgd door Alymsys als monotherapie tot ziekteprogressie.

De aanbevolen dosering van Alymsys is 7,5 mg/kg of 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Klinisch voordeel bij NSCLC-patiënten is aangetoond bij zowel 7,5 mg/kg als 15 mg/kg doseringen (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

*Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties in combinatie met erlotinib*

Voorafgaand aan de start van de combinatiebehandeling met Alymsys en erlotinib dient een EGFR-mutatietest te worden uitgevoerd. Het is van belang om een goed gevalideerde en robuuste methode te kiezen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te voorkomen.

De aanbevolen dosering van Alymsys, wanneer dit wordt gebruikt met erlotinib, is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling van Alymsys plus erlotinib voort te zetten totdat ziekteprogressie optreedt.

Raadpleeg de volledige productinformatie van erlotinib voor de dosering en wijze van toediening van erlotinib.

*Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)*

De aanbevolen dosering van Alymsys is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 2 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

*Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom*

*Eerstelijnsbehandeling:*

Alymsys wordt naast carboplatine en paclitaxel toegediend tot 6 behandelingskuren, gevolgd door gebruik van Alymsys als monotherapie totdat ziekteprogressie optreedt óf gedurende maximaal 15 maanden óf totdat onacceptabele toxiciteit zich voordoet, afhankelijk van wat als eerste optreedt.

De aanbevolen dosering van Alymsys is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

*Behandeling van platinum-sensitieve recidiverende ziekte:*

Alymsys wordt ofwel in combinatie met carboplatine en gemcitabine toegediend gedurende 6 kuren en tot 10 kuren of in combinatie met carboplatine en paclitaxel toegediend gedurende 6 kuren en tot 8 kuren, gevolgd door voortgezet gebruik van Alymsys als monotherapie tot ziekteprogressie. De aanbevolen dosering van Alymsys is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

*Behandeling van platinum-resistente recidiverende ziekte:*

Alymsys wordt in combinatie met een van de volgende middelen toegediend – topotecan (wekelijks toegediend) of gepegyleerd liposomaal doxorubicine. De aanbevolen dosering van Alymsys is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 2 weken, toegediend als intraveneuze infusie. Wanneer Alymsys wordt toegediend in combinatie met topotecan (toegediend op dag 1-5, elke 3 weken), is de aanbevolen dosering van Alymsys 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als

intraveneuze infusie. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1, klinische studie MO22224).

### Cervixcarcinoom

Alymsys wordt in combinatie met een van de volgende chemotherapieregimes toegediend: paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en topotecan.

De aanbevolen dosering van Alymsys is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1).

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Bij patiënten van 65 jaar en ouder is geen dosisaanpassing vereist.

#### *Nierfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn weergegeven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over de dosering.

Er is geen relevant gebruik van bevacizumab bij pediatrische patiënten voor de indicaties voor behandeling van kanker van het colon, het rectum, de borst, de long, het ovarium, de eierstok, het peritoneum, de cervix en de nier.

### Wijze van toediening

Alymsys is voor intraveneus gebruik. De aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

Het middel dient niet in één keer of als intraveneuze bolus te worden toegediend.

Bij het optreden van bijwerkingen wordt een dosisverlaging niet aanbevolen. Indien nodig dient de behandeling of permanent te worden gestaakt of tijdelijk te worden stopgezet zoals beschreven in rubriek 4.4.

### Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Infusies met Alymsys dienen niet toegediend of gemengd te worden met glucose-oplossingen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor Chinese hamster ovarium (CHO)-celproducten of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.8)

Patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maagdarm- en galblaasperforaties wanneer zij behandeld worden met bevacizumab. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maagdarmperforaties bij patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom, daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maagdarmperforaties bij patiënten die behandeld worden met bevacizumab voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom en alle patiënten met maagdarmperforaties hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bestraling. De therapie moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maagdarmperforatie ontwikkelen.

#### Maagdarm-vaginale fistels in studie GOG-0240

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom hebben een verhoogd risico op fistels tussen de vagina en delen van het maagdarmsstelsel (maagdarm-vaginale fistels). Voorafgaande bestraling is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels en alle patiënten met maagdarm-vaginale fistels hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bestraling. Recidiverende kanker in het gebied van de voorafgaande bestraling is een additionele belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels.

#### Fistels buiten het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.8)

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van fistels. Behandeling met Alymsys moet permanent worden beëindigd bij patiënten met tracheo-oesofagale (TE) fistels of andere graad 4 fistels [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Er is beperkte informatie beschikbaar over langdurig gebruik van bevacizumab bij patiënten met andere fistels.

In gevallen van interne fistels buiten het maagdarmsstelsel moet discontinuering van Alymsys worden overwogen.

#### Complicaties bij de wondgenezing (zie rubriek 4.8)

Bevacizumab kan het proces van wondgenezing nadelig beïnvloeden. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of totdat de operatiewond geheel genezen is. Bij patiënten die complicaties bij de wondgenezing hebben meegemaakt gedurende de therapie dient behandeling achterwege te worden gelaten totdat de wond geheel genezen is. Behandeling moet achterwege worden gelaten voor een geplande operatie.

Necrotiserende fasciitis, waaronder fatale gevallen, is zelden gemeld bij patiënten die met bevacizumab werden behandeld. Deze aandoening is meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels. Behandeling met Alymsys moet permanent worden gestopt bij patiënten die necrotiserende fasciitis ontwikkelen, en een geschikte behandeling dient direct te worden gestart.

#### Hypertensie (zie rubriek 4.8)

Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met bevacizumab behandelde patiënten. De klinische veiligheidsgegevens suggereren dat de incidentie van hypertensie waarschijnlijk dosisafhankelijk is. Reeds bestaande hypertensie dient adequaat gecontroleerd te worden voordat de behandeling met Alymsys gestart wordt. Er is geen informatie over het effect van bevacizumab bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie bij het begin van de therapie.

Bloeddrukcontrole gedurende de therapie wordt algemeen aanbevolen.

In de meeste gevallen werd hypertensie adequaat onder controle gehouden met standaard antihypertensieve behandeling, passend bij de individuele situatie van de desbetreffende patiënt. Het gebruik van diuretica om de hypertensie onder controle te houden wordt niet geadviseerd bij patiënten die een op cisplatine gebaseerde chemotherapiebehandeling krijgen. Behandeling met Alymsys dient permanent gestopt te worden als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle gehouden kan worden met antihypertensieve therapie, of als bij de patiënt een hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie optreedt.

#### Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.8)

In zeldzame gevallen is bij met bevacizumab behandelde patiënten melding gemaakt van het ontwikkelen van symptomen die overeenkomen met PRES, een zeldzame neurologische aandoening die onder andere de volgende symptomen kan hebben: toevallen, hoofdpijn, veranderde gemoedstoestand, visuele verstoringen, of corticale blindheid, met of zonder daaraan verbonden hypertensie. De diagnose PRES vereist bevestiging door middel van beelden van de hersenen, bij voorkeur middels magnetic resonance imaging (MRI). Bij patiënten die PRES ontwikkelen, wordt behandeling van de specifieke symptomen aanbevolen, inclusief beheersing van hypertensie, alsmede discontinuering van Alymsys. Het is niet bekend of het veilig is om bevacizumab-therapie te hervatten bij patiënten die eerder PRES hebben ervaren.

#### Proteïnurie (zie rubriek 4.8)

Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteïnurie wanneer ze behandeld worden met bevacizumab. Er zijn aanwijzingen dat alle gradaties (NCI-CTCAE v.3) proteïnurie gerelateerd kunnen zijn aan de dosis. Het wordt aanbevolen voor het begin en gedurende behandeling te controleren op proteïnurie door middel van urinesticks. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab. Therapie dient permanent te worden gestopt bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen (NCI-CTCAE v.3).

#### Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculaire accidenten (CVA's), transient ischaemic attacks (TIA's) en myocardinfarcten (MI's), hoger bij patiënten die bevacizumab kregen in combinatie met chemotherapie in vergelijking tot diegenen die alleen chemotherapie kregen.

Patiënten die bevacizumab plus chemotherapie krijgen, met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie, diabetes of een leeftijd hoger dan 65 jaar, hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van arteriële trombo-embolische reacties gedurende de behandeling. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten met Alymsys worden behandeld.

De behandeling dient definitief gestopt te worden bij patiënten die arteriële trombo-embolische reacties ontwikkelen.

#### Veneuze trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

Patiënten kunnen risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie, tijdens behandeling met bevacizumab.

Patiënten die behandeld worden voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en cisplatine kunnen een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolische voorvallen.

Behandeling met Alymsys dient gestopt te worden bij patiënten met levensbedreigende (graad 4) trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie (NCI-CTCAE v.3). Patiënten met trombo-embolische reacties  $\leq$  graad 3 dienen nauwgezet gecontroleerd te worden (NCI-CTCAE v.3).

#### Bloedingen

Patiënten die behandeld worden met bevacizumab hebben een verhoogd risico op bloedingen, vooral op tumor-geassocieerde bloedingen. Alymsys moet permanent gestopt worden bij patiënten die graad 3- of 4-bloedingen ondervinden gedurende behandeling met bevacizumab (NCI-CTCAE v.3) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met onbehandelde CZS-metastasen werden routinematig geëxcludeerd uit klinische studies met bevacizumab, op basis van beeldvormende onderzoeken of op basis van signalen en symptomen. Hierdoor is het risico op bloedingen in het CZS bij deze patiënten niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden onderzocht op signalen en symptomen van bloedingen in het CZS en de behandeling met Alymsys dient te worden gestaakt in geval van intracranieële bloedingen.

Er is geen informatie over het veiligheidsprofiel van bevacizumab bij patiënten met een aangeboren bloedingsneiging, een verworven coagulopathie of bij patiënten die een volledige dosering antistollingsmiddelen krijgen als behandeling van trombo-embolie voor het begin van de behandeling met bevacizumab, daar deze patiënten in het klinisch onderzoek werden uitgesloten. Voorzichtigheid dient daarom in acht te worden genomen als bij deze patiënten met de behandeling wordt begonnen. Echter, bij patiënten die veneuze trombose ontwikkelden tijdens behandeling bleek geen verhoogd aantal bloedingen van graad 3 of hoger op te treden tijdens behandeling met een volledige dosering warfarine in combinatie bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

#### Pulmonaire bloedingen/hemoptyse

Patiënten met niet-kleincellige longkanker die behandeld worden met bevacizumab hebben mogelijk risico op ernstige, en in enkele gevallen fatale, pulmonaire bloedingen/hemoptyse. Patiënten met recente pulmonaire bloedingen/hemoptyse ( $> 2,5$  ml rood bloed) dienen niet behandeld te worden met Alymsys.

#### Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Alymsys wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.



### Congestief hartfalen (CHF) (zie rubriek 4.8)

Reacties die samenhangen met CHF werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. De bevindingen varieerden van asymptomatische afname van de linker ventriculaire ejectiefractie tot symptomatische CHF, waarbij behandeling of opname in het ziekenhuis nodig was. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte, zoals al aanwezige coronaire hartziekte of congestief hartfalen, met Alymsys worden behandeld.

De meeste patiënten die CHF kregen, hadden gemetastaseerde borstkanker en waren voorafgaand behandeld met antracyclinen, radiotherapie op de linker borstwand of hadden andere risicofactoren voor CHF.

Bij patiënten in AVF3694g die behandeld werden met antracyclinen en die daarvoor niet eerder met antracyclinen waren behandeld, werd geen toename in CHF-graden gezien in de antracycline+bevacizumab-groep vergeleken met behandeling met alleen antracyclinen. Reacties van CHF-graad 3 of hoger kwamen vaker voor bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen, vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen. Dit komt overeen met de resultaten bij patiënten in andere studies bij gemetastaseerde borstkanker die niet gelijktijdig behandeld werden met antracyclinen (NCI-CTCAE v.3) (zie rubriek 4.8).

### Neutropenie en infecties (zie rubriek 4.8)

Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie (inclusief enkele fatale gevallen) zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapiekuren in combinatie met bevacizumab in vergelijking tot chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerde borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom.

### Overgevoeligheidsreacties (waaronder waaronderanafylactische shock)/infusiereacties (zie rubriek 4.8)

Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op het optreden van infusie-/overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische shock). Het wordt aanbevolen om de patiënt tijdens en na de toediening van bevacizumab nauwlettend te controleren, net zoals dat wordt gedaan bij infusies van andere therapeutisch gehumaniseerde monoklonale antilichamen. Indien een reactie optreedt, dient de infusie te worden gestaakt en dienen er passende medische behandelingen plaats te vinden. Er is geen systematische premedicatie vereist.

### Osteonecrose van de kaak (ONJ) (zie rubriek 4.8)

Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld bij kankerpatiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meerderheid van deze gevallen was voorafgaand of gelijktijdig behandeld met intraveneuze bisfosfonaten waarvoor osteonecrose van de kaak een geïdentificeerd risico is. Voorzichtigheid is geboden wanneer Alymsys en intraveneuze bisfosfonaten gelijktijdig of opeenvolgend worden toegediend.

Invasieve tandheelkundige procedures zijn geïdentificeerd als een additionele risicofactor. Een tandheelkundig onderzoek en benodigde preventieve tandheelkunde dienen overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met Alymsys. Bij patiënten die eerder zijn behandeld of momenteel worden behandeld met intraveneuze bisfosfonaten, dient invasieve tandheelkunde te worden vermeden, indien mogelijk.

### Intravitreaal gebruik

Alymsys is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik.

## Oogaandoeningen

Individuele gevallen en clusters van ernstige oculaire bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreaal gebruik van bevacizumab, bereid vanuit injectieflacons die zijn toegelaten voor intraveneuze toediening bij kankerpatiënten. Enkele van deze bijwerkingen zijn infectieuze endoftalmitis, intraoculaire ontsteking zoals steriele endoftalmitis, uveïtis en vitritis, loslaten van het netvlies, scheurtje in het retina-pigmentepitheel, toegenomen intraoculaire druk, intraoculaire bloedingen, zoals glasvochtbloedingen of netvliesbloedingen, en conjunctivale bloedingen. Een aantal van deze bijwerkingen leidde tot verschillende mate van verlies van gezichtsvermogen, waaronder permanente blindheid.

## Systemische bijwerkingen na intravitreaal gebruik

Een daling van de concentratie circulerende VEGF is aangetoond na intravitreale anti-VEGF-behandeling. Na intravitreale injectie van VEGF-remmers zijn systemische bijwerkingen gemeld waaronder niet-oculaire bloedingen en arteriële trombo-embolische reacties.

## Ovariumfalen/vruchtbaarheid

Bevacizumab kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (zie rubrieken 4.6 en 4.8). Daarom dienen maatregelen voor het behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken met vrouwen die zwanger kunnen worden voordat met de behandeling met bevacizumab wordt gestart.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Het effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van bevacizumab

Er werd geen klinisch relevante interactie van gelijktijdig toegediende chemotherapie op de farmacokinetiek van bevacizumab waargenomen op basis van de resultaten van farmacokinetische populatie-analyses. Er waren geen statistisch significante of klinisch relevante verschillen in klaring van bevacizumab bij patiënten die behandeld waren met bevacizumab als monotherapie in vergelijking met patiënten die bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a, erlotinib of chemotherapie (IFL, 5FU/LV, carboplatine/paclitaxel, capecitabine, doxorubicine of cisplatine/gemcitabine) kregen.

### Het effect van bevacizumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen

Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen van bevacizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediend interferon alfa-2a, erlotinib (en de actieve metaboliet OSI-420) of de chemotherapeutica irinotecan (en de actieve metaboliet SN38), capecitabine, oxaliplatine (vastgesteld door het meten van vrij en totaal platinum) en cisplatine. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de invloed van bevacizumab op de farmacokinetiek van gemcitabine.

### Combinatie van bevacizumab en sunitinibmalaat

In twee klinische studies bij gemetastaseerde niercelkanker werd micro-angiopathische hemolytische anemie (MAHA) gemeld bij 7 van de 19 patiënten die waren behandeld met de combinatie bevacizumab (10 mg/kg iedere 2 weken) en sunitinibmalaat (dagelijks 50 mg).

MAHA is een bloedafwijking die zich kan uiten door fragmentatie van rode bloedcellen, anemie en trombocytopenie. Bovendien werden hypertensie (inclusief hypertensieve crisis), verhoogde creatinine en neurologische symptomen waargenomen bij sommige van deze patiënten. Al deze bevindingen

waren omkeerbaar wanneer bevacizumab en sunitinibmalaat werden gestaakt (zie *hypertensie*, *proteïnurie*, *PRES* in rubriek 4.4).

#### Combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Toename in het aantal gevallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie (waaronder sommige fatale gevallen) zijn voornamelijk waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met platinum- of taxaanbevattende therapieën voor NSCLC en gemetastaseerde borstkanker.

#### Radiotherapie

De veiligheid en effectiviteit van gelijktijdige toediening van radiotherapie en bevacizumab zijn niet vastgesteld.

#### Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR in combinatie met bevacizumab-chemotherapieregimes

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR mogen niet in combinatie met bevacizumab-bevattende chemotherapie worden toegediend voor de behandeling van mCRC. Resultaten van de gerandomiseerde fase III-studies, PACCE en CAIRO-2, bij patiënten met mCRC suggereren dat het gebruik van anti-EGFR monoklonale antilichamen panitumumab en cetuximab, in combinatie met bevacizumab plus chemotherapie, is geassocieerd met respectievelijk een verlaagd PFS en/of OS en met een verhoogde toxiciteit, vergeleken met alleen bevacizumab plus chemotherapie.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens (en gedurende ten minste 6 maanden na) de behandeling.

#### Zwangerschap

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van bevacizumab bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit, waaronder misvormingen, laten zien (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat IgG's de placenta passeren en verwacht wordt dat bevacizumab de angiogenese in de foetus onderdrukt. Hierdoor wordt verwacht dat bevacizumab ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt wanneer het gebruikt wordt tijdens de zwangerschap. Na het op de markt komen zijn gevallen van foetale afwijkingen waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie rubriek 4.8). Alymsys is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of bevacizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien IgG van de moeder overgaat in moedermelk en bevacizumab de groei en ontwikkeling van het kind kan schaden (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen de borstvoeding staken gedurende de therapie en geen borstvoeding geven gedurende ten minste zes maanden na de laatste dosis bevacizumab.

#### Vruchtbaarheid

Toxiciteitsstudies met herhaalde dosering in dieren hebben uitgewezen dat bevacizumab een nadelig effect zou kunnen hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). In een fase III-studie in de adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom liet een substudie met premenopauzale vrouwen een hogere incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen zien in de bevacizumabgroep

ten opzichte van de controlegroep. Na het staken van de behandeling met bevacizumab, herstelde de ovariumfunctie bij de meerderheid van de patiënten. Langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bevacizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, somnolentie en syncope zijn gemeld na gebruik van bevacizumab (zie tabel 1 in rubriek 4.8). Wanneer patiënten symptomen ervaren die hun zicht of concentratie of hun reactievermogen beïnvloeden, moeten ze geadviseerd worden om niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van bevacizumab is gebaseerd op gegevens van meer dan 5.700 patiënten met verschillende tumoren, die overwegend behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in klinische onderzoeken.

De meest ernstige bijwerkingen zijn:

- Maagdarmperforaties (zie rubriek 4.4).
- Bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptyse, die vaker voorkomen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.4).
- Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.4).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die bevacizumab kregen zijn hypertensie, vermoeidheid of asthenie, diarree en buikpijn.

Analyses van de klinische veiligheidsgegevens suggereren dat het voorkomen van hypertensie en proteïnurie tijdens behandeling met bevacizumab waarschijnlijk dosisafhankelijk is.

##### Overzichtstabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die vermeld staan in deze rubriek worden ingedeeld in de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In tabel 1 en 2 staan bijwerkingen naar MedDRA systeem/orgaanklasse vermeld die geassocieerd zijn met het gebruik van bevacizumab in combinatie met verschillende chemotherapiebehandelingen bij meerdere indicaties.

In tabel 1 staan alle bijwerkingen ingedeeld naar frequentie waarvan werd vastgesteld dat ze een causaal verband hebben met bevacizumab door middel van:

- vergelijkende incidenties waargenomen tussen behandelarmen van klinische studies (met ten minste een verschil van 10% vergeleken met de controlearm voor NCI-CTCAE graad 1-5 reacties of ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties),
- veiligheidsstudies na het toekennen van de handelsvergunning,
- spontane meldingen,
- epidemiologische studies/niet-interventionele of observationele studies,
- of door evaluatie van individuele casusrapporten.

In tabel 2 staat de frequentie van ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen met ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm in klinische proeven

voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties. Tabel 2 bevat ook bijwerkingen die door de vergunninghouder als klinisch significant of ernstig worden beschouwd.

Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen, staan, indien van toepassing, ook vermeld in tabel 1 en 2. Gedetailleerde informatie over deze bijwerkingen wordt verstrekt in tabel 3.

In de onderstaande tabellen staan de bijwerkingen vermeld in de juiste frequentie categorie volgens de hoogst waargenomen incidentie binnen één van de indicaties.

Binnen iedere frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Enkele bijwerkingen zijn reacties die gewoonlijk gezien worden bij chemotherapie; bevacizumab kan deze reacties in combinatie met chemotherapiemiddelen echter verergeren. Voorbeelden zijn palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom bij gepegyleerde liposomale doxorubicine of capecitabine, perifere sensorische neuropathie bij paclitaxel of oxaliplatine, nagelaandoeningen of alopecia bij paclitaxel, en paronychia bij erlotinib.

**Tabel 1. Bijwerkingen ingedeeld naar frequentie**

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis, abces <sup>b,d</sup> , cellulitis, infectie, urineweginfectie		Necrotiserende fasciitis <sup>a</sup>		
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Febriele neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>b</sup> , trombocytopenie	Anemie, lymfopenie				
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid, infusiereacties <sup>a,b,d</sup>		Anafylactische shock		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Anorexia, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie	Dehydratie				
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Perifere sensorische neuropathie <sup>b</sup> , dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie	Cerebrovasculair accident, syncope, somnolentie		Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom <sup>a,b,d</sup>	Hypertensieve encefalopathie <sup>a</sup>	
<b>Oog-aandoeningen</b>	Oogaandoening, toegenomen traanproductie					
<b>Hart-aandoeningen</b>		Congestief hartfalen <sup>b,d</sup> , supraventriculaire tachycardie				
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>	Hypertensie <sup>b,d</sup> , trombo-embolie (veneus) <sup>b,d</sup>	Trombo-embolie (arterieel) <sup>b,d</sup> , bloedingen <sup>b,d</sup> , diepe veneuze trombose				Renale trombotische microangiopathie <sup>a,b</sup> , aneurysma's en arteriële dissecties
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	Dyspneu, rinitis, epistaxis, hoest	Pulmonaire bloeding/hemoptyse <sup>b</sup> , <sup>d</sup> , pulmonaire embolie, hypoxie, dysfonie <sup>a</sup>				Pulmonaire hypertensie <sup>a</sup> , nasale septumperforatie <sup>a</sup>

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
<b>Maagdarmstelse laandoeningen</b>	Rectale bloeding, stomatitis, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Gastro-intestinale perforatie <sup>b,d</sup> , intestinale perforatie, ileus, intestinale obstructie, rectovaginale fistels <sup>d,e</sup> , gastro- intestinale aandoening, proctalgie				Gastro- intestinale ulcer <sup>a</sup>
<b>Lever- en galaandoeninge n</b>						Galblaasperfo ratie <sup>a,b</sup>
<b>Huid- en onderhuidaando eningen</b>	Wondgenezingsco mplicaties <sup>b,d</sup> , exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring	Palmoplantair erythro- dysesthesiesyndroom				
<b>Skeletspierstelse l- en bindweefsel-aand oeningen</b>	Artralgie, myalgie	Fistels <sup>b,d</sup> spierzwakte, rugpijn				Osteonecrose van de kaak <sup>a,b</sup> , niet- mandibulaire osteonecrose <sup>a, f</sup>
<b>Nier- en urine-wegaandoe ningen</b>	Proteinurie <sup>b,d</sup>					
<b>Voortplantings telsel- en borstaandoenin gen</b>	Ovariumfalen <sup>b,c,d</sup>	Bekkenpijn				
<b>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</b>						Foetale afwijkingen <sup>a,b</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen</b>	Asthenie, vermoeidheid, pyrexie, pijn, slijmvlies- ontsteking	Lethargie				
<b>Onderzoeken</b>	Gewichtsverlies					

Wanneer bijwerkingen waren gemeld als alle graden en graad 3-5 in klinische studies, werd de hoogste frequentie die werd waargenomen bij patiënten vermeld. Gegevens zijn niet aangepast aan de verschillen in behandelduur.

<sup>a</sup> Voor verdere informatie, zie tabel 3 'Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen'.

<sup>b</sup> De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep van medische termen kan betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zoals arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).

<sup>c</sup> Gebaseerd op een substudie van NSABP C-08 met 295 patiënten.

<sup>d</sup> Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek 'Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen'.

<sup>e</sup> Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.

<sup>f</sup> Alleen waargenomen bij pediatrische patiënten.

**Tabel 2. Ernstige bijwerkingen, ingedeeld naar frequentie**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis, cellulitis, abces <sup>a,b</sup> , infectie, urineweginfectie				Necrotiserende fasciitis <sup>c</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Febriële neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>a</sup> , trombocytopenie	Anemie, lymfopenie				
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheidsreacties, infusiereacties <sup>a,b,c</sup>		Anafylactische shock		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Dehydratie, hyponatriëmie				
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Perifere sensorische neuropathie <sup>a</sup>	Cerebrovasculair accident, syncope, somnolentie, hoofdpijn				Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom <sup>a,b,c</sup> , hypertensieve encefalopathie <sup>c</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>		Congestief hartfalen <sup>a,b</sup> , supraventriculaire tachycardie				
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypertensie <sup>a,b</sup>	Trombo-embolie (arterieel) <sup>a,b</sup> , bloedingen <sup>a,b</sup> , trombo-embolie (veneus) <sup>a,b</sup> , diepe veneuze trombose				Renale trombotische microangiopathie <sup>b,c</sup> , aneurysma's en arteriële dissecties
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</b>		Pulmonaire bloeding/hemoptyse <sup>a,b</sup> , pulmonaire embolie, epistaxis, dyspneu, hypoxie				Pulmonaire hypertensie <sup>c</sup> , nasale septumperforatie <sup>c</sup>
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Intestinale perforatie, ileus, intestinale obstructie, rectovaginale fistels <sup>c,d</sup> , gastro-intestinale aandoening, stomatitis, proctalgie				Gastro-intestinale perforatie <sup>a,b</sup> , gastro-intestinale ulcer <sup>c</sup> , rectale bloeding
<b>Lever- en galaandoeningen</b>						Galblaasperforatie <sup>b,c</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Wondgenezingscomplicaties <sup>a,b</sup> , palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom				
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Fistels <sup>a,b</sup> , myalgie, artralgie, spierzwakte, rugpijn				Osteonecrose van de kaak <sup>b,c</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Proteinurie <sup>a,b</sup>				
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Bekkenpijn				Ovariumfalen <sup>a,b</sup>
<b>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</b>						Foetale afwijkingen <sup>a,c</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie, vermoeidheid	Pijn, lethargie, slijmvliesontsteking				

In tabel 2 staat de frequentie van ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen met ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm in klinische studies voor NCI-CTCAE graad 3-5 reacties.

Tabel 2 bevat ook bijwerkingen die door de vergunninghouder als klinisch significant of ernstig worden beschouwd. Deze klinisch significante bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies maar de graad 3-5 reacties haalden niet de drempelwaarde van ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controlearm. Tabel 2 bevat ook klinisch significante bijwerkingen die alleen zijn waargenomen na op de markt komen, waardoor de frequentie en NCI-CTCAE graad niet bekend zijn. Deze klinisch significante bijwerkingen zijn daarom toegevoegd in tabel 2 in de kolom 'Frequentie niet bekend'.

<sup>a</sup> De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep van medische termen kan betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zoals arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).

<sup>b</sup> Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek 'Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen'.

<sup>c</sup> Voor verdere informatie, zie tabel 3 'Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen'.

<sup>d</sup> Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.

## Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen

### Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.4)

Bevacizumab is in verband gebracht met ernstige gevallen van maagdarmperforatie.

Maagdarmperforaties zijn tijdens klinische onderzoeken gemeld met een incidentie van minder dan 1% bij patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker, tot 1,3% bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, tot 2,0% bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker of bij patiënten met ovariumcarcinoom en tot 2,7% (inclusief maagdarmpistels en abcessen) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), werd bij 3,2% van de patiënten (alle graden van) maagdarmperforaties gemeld en al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling.

Het optreden van deze bijwerkingen verschilde in type en hevigheid, variërend van vrije lucht gezien op röntgenfoto's van de buik, welke zonder behandeling verdween, tot een intestinale perforatie met abdominaal abces en fatale afloop. Bij enkele gevallen was er een onderliggende intra-abdominale ontsteking aanwezig, door ofwel een maagzweer, tumornecrose, diverticulitis, of chemotherapie geassocieerde colitis.

Een fatale afloop werd gemeld bij ongeveer een derde van de ernstige voorvallen van maagdarmperforaties, wat tussen de 0,2% – 1% is van alle met bevacizumab behandelde patiënten.

In klinische studies met bevacizumab zijn (alle graden van) fistels in het maagdarmsstelsel gemeld met een incidentie tot 2% bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ovariumcarcinoom, maar dit werd ook minder vaak gemeld bij patiënten met andere vormen van kanker.

### Maagdarm-vaginale fistels in studie GOG-0240

In een onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom, was de incidentie van maagdarm-vaginale fistels 8,3% bij patiënten behandeld met bevacizumab en 0,9% bij patiënten in de controlegroep en al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling. In de groep behandeld met bevacizumab+chemotherapie was de frequentie van maagdarm-vaginale fistels hoger bij patiënten met een recidief in het gebied van de voorafgaande bestraling (16,7%) vergeleken met patiënten zonder voorafgaande bestraling en/of zonder recidief in het gebied van de voorafgaande bestraling (3,6%). In de controlegroep behandeld met alleen chemotherapie was de frequentie respectievelijk 1,1% vs. 0,8%. Patiënten die maagdarm-vaginale fistels ontwikkelen kunnen ook darmobstructies hebben en een operatie nodig hebben en tevens een darmstoma.



#### Fistels buiten het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.4)

Het gebruik van bevacizumab is geassocieerd met ernstige gevallen van fistels waaronder reacties die de dood tot gevolg hebben.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), werd bij 1,8% van de patiënten behandeld met bevacizumab en bij 1,4% van de patiënten in de controlegroep vaginale, vesicale, of vrouwelijke-geslachtsorgaanfistels buiten het maagdarmsstelsel gemeld.

Soms ( $\geq 0,1\%$  tot  $< 1\%$ ) zijn fistels gemeld die voorkwamen in delen van het lichaam buiten het maagdarmsstelsel (bijv. bronchopleurale fistels of fistels in de galblaas) bij verschillende indicaties. Fistels zijn ook gemeld nadat het product in de handel is gebracht.

Gevalen van fistels zijn gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling, variërend van binnen 1 week tot meer dan 1 jaar na start van behandeling met bevacizumab. De meeste reacties kwamen voor binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling.

#### Wondgenezing (zie rubriek 4.4)

Aangezien bevacizumab een nadelige invloed kan hebben op de wondgenezing, werden patiënten die minder dan 28 dagen ervoor een grote operatie hadden ondergaan, uitgesloten van deelname aan de fase III klinische onderzoeken.

In klinische studies bij gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom werd geen verhoogd risico op postoperatieve bloedingen of op complicaties van de wondgenezing waargenomen bij patiënten die 28-60 dagen voor het starten van de therapie met bevacizumab grote operaties hadden ondergaan. Een verhoogde incidentie van postoperatieve bloedingen of complicaties met wondgenezing optredend binnen 60 dagen na een grote operatie was waargenomen wanneer de patiënt behandeld was met bevacizumab op het moment van de operatie. De incidentie varieerde tussen 10% (4/40) en 20% (3/15).

Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, zijn gemeld. Sommige van deze complicaties hadden een fatale afloop.

Bij lokaal recidiverend en gemetastaseerd borstkankeronderzoek zijn graad 3-5-complicaties met wondgenezing waargenomen bij 1,1% of minder van de patiënten in de bevacizumab-armen vergeleken met 0,9% of minder van de patiënten in de controlegroepen (NCI-CTCAE v.3).

In klinische studies bij ovariumcarcinoom zijn graad 3-5-wondgenezingscomplicaties waargenomen bij 1,8% van de patiënten in de bevacizumab-arm ten opzichte van 0,1% in de controlegroep (NCI-CTCAE v.3).

#### Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In klinische onderzoeken, met uitzondering van onderzoek JO25567, varieerde de totale incidentie van hypertensie (alle graden) tot 42,1% in de bevacizumab-bevattende behandelarmen vergeleken met tot 14% in de controlegroepen. De totale incidentie van NCI-CTC graad 3- en 4-hypertensie bij patiënten die bevacizumab kregen, varieerde van 0,4% tot 17,9%. Graad 4-hypertensie (hypertensieve crisis) kwam voor bij tot 1,0% van de patiënten die behandeld zijn met bevacizumab en chemotherapie in vergelijking tot 0,2% van de patiënten die behandeld zijn met alleen dezelfde chemotherapie.

In onderzoek JO25567 werden alle graden hypertensie waargenomen bij 77,3% van de patiënten die behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met erlotinib voor de eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties, vergeleken met 14,3% van de patiënten die behandeld zijn met erlotinib alleen. Graad 3-hypertensie kwam voor bij 60% van de patiënten die

behandeld zijn met bevacizumab in combinatie met erlotinib, vergeleken met 11,7% van de patiënten die behandeld zijn met erlotinib alleen. Er waren geen voorvallen van graad 4- of 5-hypertensie.

Hypertensie werd in het algemeen adequaat onder controle gehouden met orale antihypertensiva zoals 'angiotensine-converting-enzyme'-remmers, diuretica en calciumkanaalblokkeerders. Dit resulteerde zelden in beëindiging van de behandeling met bevacizumab of ziekenhuisopname.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van hypertensieve encefalopathie gemeld, waarvan enkele met fatale afloop.

De kans op bevacizumab-geassocieerde hypertensie had geen relatie met de uitgangskennmerken van de patiënt, onderliggende ziekte of concomitante medicatie.

#### Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)

In zeldzame gevallen is bij patiënten die met bevacizumab behandeld werden melding gemaakt van het ontwikkelen van tekenen en symptomen die overeenkomen met PRES, een zeldzame neurologische aandoening. De volgende symptomen kunnen zich voordoen: toevallen, hoofdpijn, veranderde gemoedstoestand, visuele verstoringen of corticale blindheid, met of zonder daarmee gepaard gaande hypertensie. De klinische presentatie van PRES is vaak niet specifiek en daarom is bevestiging van de diagnose door middel van beelden van de hersenen, bij voorkeur middels MRI, vereist.

Bij patiënten die PRES ontwikkelen, wordt vroegtijdige herkenning van de symptomen en snelle behandeling van de specifieke symptomen aanbevolen, waaronder controle van hypertensie (indien deze wordt geassocieerd met ernstige ongecontroleerde hypertensie), naast het discontinueren van de bevacizumab-behandeling. Symptomen verdwijnen of verbeteren over het algemeen binnen enkele dagen na het discontinueren van de behandeling, hoewel sommige patiënten enkele neurologische restverschijnselen hebben ervaren. Het is niet bekend of het veilig is om bevacizumab-therapie te hervatten bij patiënten die eerder PRES hebben ervaren.

Binnen de klinische studies zijn 8 gevallen van PRES gemeld. Twee van de acht gevallen werden niet radiologisch bevestigd door middel van MRI.

#### Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

Proteïnurie is in klinisch onderzoek gemeld, variërend van 0,7% tot 54,7% van de patiënten die met bevacizumab behandeld zijn.

Proteïnurie varieerde in ernst van klinisch asymptomatisch, voorbijgaand, het optreden van heel kleine hoeveelheden eiwitten in de urine tot nefrotisch syndroom, met een aanzienlijke meerderheid van graad 1-proteïnurie (NCI-CTCAE v.3). Graad 3-proteïnurie werd gemeld bij tot 10,9% van de behandelde patiënten. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de behandelde patiënten. Onderzoek naar proteïnurie voorafgaand aan de start van de behandeling met Alymsys wordt aanbevolen. In de meeste klinische onderzoeken leidden proteïnewaarden van  $\geq 2$  g/24 uur tot onderbreken van de behandeling met bevacizumab tot herstel tot waarden  $< 2$  g/24 uur.

#### Bloedingen (zie rubriek 4.4)

In klinisch onderzoek bij alle indicaties varieerde de totale incidentie van NCI-CTCAE v.3 graad 3-5 bloedingen van 0,4% tot 6,9% bij patiënten behandeld met bevacizumab, in vergelijking met tot 4,5% van de patiënten in de chemotherapie controlegroep.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 bloedingen gemeld bij tot 8,3% van de patiënten

behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 4,6% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

De bloedingen die waargenomen zijn in klinische studies waren hoofdzakelijk tumorgeassocieerde bloedingen (zie hieronder) en kleine slijmvliesbloedingen (bijv. epistaxis).

#### Tumorgeassocieerde bloedingen (zie rubriek 4.4)

Ernstige of grote pulmonaire hemorragie/hemoptyse is voornamelijk tijdens onderzoeken waargenomen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Mogelijke risicofactoren zijn plaveiselcelhistologie, behandeling met antireumatica/ontstekingsremmende middelen, behandeling met anticoagulantia, voorafgaande radiotherapie, behandeling met bevacizumab, een medische voorgeschiedenis van arteriosclerose, een centrale tumorlocatie en cavitatie van tumoren voorafgaand aan of tijdens behandeling. De enige variabelen die een statistisch significante correlatie met de bloedingen vertoonden, zijn behandeling met bevacizumab en plaveiselcelhistologie. Patiënten met NSCLC met bekende plaveiselcelhistologie of met verschillende celtypen met overheersend plaveiselcelhistologie waren uitgesloten van deelname aan fase III-vervolgonderzoeken, terwijl patiënten met een onbekende tumorhistologie in het onderzoek werden opgenomen.

Bij patiënten met NSCLC, exclusief patiënten met overheersend plaveiselcelhistologie, werden alle graden bijwerkingen gezien met een frequentie tot 9,3% wanneer behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking met tot 5% bij patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Graad 3-5-bijwerkingen zijn waargenomen bij tot 2,3% van de patiënten behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking tot < 1% bij behandeling met alleen chemotherapie (NCI-CTCAE v.3). Ernstige of grote pulmonaire hemorragie/hemoptyse kan plotseling optreden en tot twee derde van de ernstige pulmonaire bloedingen hadden een fataal verloop.

Gastro-intestinale bloedingen, waaronder rectale bloedingen en melaena, zijn gemeld bij patiënten met colorectaal carcinoom. Deze bloedingen zijn beoordeeld als tumorgeassocieerde bloedingen.

Tumorgeassocieerde bloedingen werden ook in zeldzame gevallen gezien in andere tumortypes en locaties, waaronder voorvallen van bloeding in het centrale zenuwstelsel (CZS) bij patiënten met CZS-metastasen (zie rubriek 4.4).

De incidentie van CZS-bloedingen bij patiënten met onbehandelde CZS-metastasen die bevacizumab kregen, is niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies. In een exploratieve retrospectieve analyse van gegevens van 13 afgeronde gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met verschillende tumorsoorten, kregen 3 van de 91 patiënten (3,3%) met hersenmetastasen die behandeld werden met bevacizumab, bloedingen in het CZS (allen graad 4), vergeleken met 1 geval (graad 5) op de 96 patiënten (1%) die niet werden blootgesteld aan bevacizumab. In twee opeenvolgende studies bij patiënten met behandelde hersenmetastasen (waarin ongeveer 800 patiënten waren geïncludeerd), werd tijdens de interim veiligheidsanalyse één geval gemeld van graad 2-bloedingen in het CZS op de 83 personen die waren behandeld met bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

In alle klinische studies werden bij 50% of minder van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab, bloedingen van het slijmvlies gezien. De meest voorkomende waren NCI-CTCAE v.3 graad 1-neusbloedingen die minder dan 5 minuten duurden, zonder medisch ingrijpen herstelden en geen veranderingen in de behandeling met bevacizumab vereisten. Klinische veiligheidsgegevens suggereren dat de incidentie van kleine slijmvliesbloedingen (bijv. epistaxis) dosisafhankelijk kunnen zijn.

Er waren ook minder vaak voorkomende reacties van kleine slijmvliesbloedingen op andere locaties, zoals tandvlesbloedingen of vaginale bloedingen.

## Trombo-embolieën (zie rubriek 4.4)

### *Arteriële trombo-embolieën*

Een verhoogde incidentie van arteriële trombo-embolische reacties was waargenomen bij patiënten behandeld met bevacizumab met verschillende indicaties, waaronder cerebrovasculaire accidenten, myocard infarct, transient ischemic attacks (TIA's) en andere trombo-embolische reacties.

In klinische onderzoeken varieerde de totale incidentie van arteriële trombo-embolische reacties tot 3,8% bij de armen behandeld met bevacizumab vergeleken met tot 2,1% in de controlearmen met chemotherapie. Fataal verloop was gemeld bij 0,8% van de patiënten die bevacizumab kregen in vergelijking tot 0,5% bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Cerebrovasculaire accidenten (waaronder TIA's) zijn gemeld bij tot 2,7% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,5% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen. Myocardinfarct was gemeld bij tot 1,4% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,7% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen.

In één klinisch onderzoek, waarbij bevacizumab in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur werd beoordeeld, AVF2192g, zijn patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die geen kandidaten waren voor behandeling met irinotecan opgenomen. In dit onderzoek zijn arteriële trombo-embolische reacties waargenomen bij 11% (11/100) van de patiënten in vergelijking tot 5,8% (6/104) in de chemotherapie controlegroep.

### *Veneuze trombo-embolieën*

De incidentie van veneuze trombo-embolische reacties tijdens klinisch onderzoek was gelijk bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen en bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Veneuze trombo-embolische reacties omvatten diep veneuze trombose, pulmonaire embolie en tromboflebitis.

In klinische onderzoeken bij verschillende indicaties varieerde de totale incidentie van veneuze trombo-embolische reacties van 2,8% tot 17,3% bij patiënten behandeld met bevacizumab in vergelijking tot 3,2% tot 15,6% bij de controlegroepen.

Graad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) veneuze trombo-embolische reacties zijn gemeld bij tot 7,8% van de patiënten behandeld met chemotherapie plus bevacizumab, vergeleken met tot 4,9% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen (bij verschillende indicaties, uitgezonderd aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom).

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 veneuze trombo-embolische voorvallen gemeld bij tot 15,6% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en cisplatine vergeleken met tot 7,0% van de patiënten behandeld met paclitaxel en cisplatine.

Patiënten bij wie een veneus trombo-embolische reactie is opgetreden, kunnen mogelijk een hoger risico hebben op een recidief als zij bevacizumab krijgen in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie alleen.

### *Congestief hartfalen (CHF)*

In klinische onderzoeken met bevacizumab was congestief hartfalen (CHF) waargenomen bij alle tot nu toe onderzochte kankerindicaties, maar het kwam vooral voor bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In vier fase III-onderzoeken (AVF2119g, E2100, BO17708 en AVF3694g) bij patiënten met gemetastaseerd borstkanker werd CHF-graad 3 (NCI-CTCAE v.3) of hoger gemeld bij tot 3,5% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met tot 0,9% in de controlearm. Bij patiënten in studie AVF3694g die antracyclinen samen met bevacizumab kregen, was de incidentie van CHF-graad 3 of hoger voor de bevacizumab- en controlearmen gelijk aan die in de andere studies bij gemetastaseerde borstkanker: 2,9% in de antracycline+bevacizumab-

arm en 0% in de antracycline+placebo-arm. Daarbij waren in studie AVF3694g de incidenties van alle graden CHF gelijk tussen de antracycline+ bevacizumab (6,2%) en de antracycline+placebo-armen (6,0%).

De meeste patiënten die CHF ontwikkelden tijdens de studie bij gemetastaseerde borstkanker vertoonden verbeterde symptomen en/of verbetering van linker ventrikelfunctie nadat zij de adequate medische therapie hadden gekregen.

Bij de meeste klinische onderzoeken met bevacizumab werden patiënten met reeds bestaand CHF (New York Heart Association II-IV) uitgesloten van deelname. Hierdoor is er geen informatie beschikbaar over het risico van CHF in deze populatie.

Eerdere blootstelling aan antracyclinen en/of bestraling van de borstwand kunnen mogelijke risicofactoren zijn voor ontwikkeling van CHF.

In een klinische studie met patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom werd een verhoogde incidentie van CHF waargenomen wanneer patiënten bevacizumab met een cumulatieve dosis doxorubicine van meer dan 300 mg/m<sup>2</sup> kregen. Deze fase III klinische studie vergeleek rituximab/cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab met R-CHOP zonder bevacizumab. Hoewel de incidentie van CHF in beide armen hoger lag dan eerder werd waargenomen bij behandeling met doxorubicine, was het percentage hoger in de R-CHOP plus bevacizumab-arm. Deze resultaten suggereren dat nauwe klinische observatie met geschikte cardiale beoordeling dient te worden overwogen bij patiënten die worden blootgesteld aan cumulatieve doses doxorubicine van meer dan 300 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met bevacizumab.

#### Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische shock)/infusiereacties (zie rubriek 4.4 en Ervaring na op de markt komen hieronder)

In sommige klinische onderzoeken werden anafylactische en anafylactoïde-type reacties vaker gemeld bij patiënten die bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen dan bij alleen chemotherapie. De incidentie van deze reacties in sommige klinische onderzoeken met bevacizumab is vaak (tot 5% bij met bevacizumab-behandelde patiënten).

#### Infecties

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 infecties gemeld bij tot 24% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 13% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

#### Ovariumfalen/vruchtbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

In NSABP C-08, een fase III-studie met bevacizumab bij adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom, is de incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen, gedefinieerd als amenorroe die langer dan 3 maanden aanhoudt, FSH-spiegels  $\geq 30$  mIE/ml en een negatieve serum  $\beta$ -HCG-zwangerschapstest, geëvalueerd bij 295 premenopauzale vrouwen. Nieuwe gevallen van ovariumfalen werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de mFOLFOX-6-groep vergeleken met 39% in de m-FOLFOX-6+bevacizumab-groep. Na staken van de bevacizumab-behandeling herstelde de ovariumfunctie bij 86,2% van deze evalueerbare vrouwen. Langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

#### Laboratoriumafwijkingen

Een verminderd aantal neutrofielen, een verminderd aantal witte bloedcellen en de aanwezigheid van eiwitten in de urine kunnen in verband worden gebracht met behandeling met bevacizumab.

Tijdens verschillende klinische onderzoeken zijn de volgende graad 3 en 4 (NCI-CTCAE v.3) laboratoriumafwijkingen waargenomen bij patiënten behandeld met bevacizumab met ten minste 2% verschil in vergelijking tot de patiënten uit de bijbehorende controlegroepen: hyperglykemie, verlaagd hemoglobinegehalte, hypokaliëmie, hyponatriëmie, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogde internationaal genormaliseerde ratio (INR).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat tijdelijke verhogingen van serumcreatinine (variërend van 1,5 - 1,9 keer de baselinewaarde), zowel met als zonder proteïnurie, geassocieerd zijn met het gebruik van bevacizumab. De waargenomen verhoging in serumcreatinine was niet geassocieerd met een hogere incidentie van klinische manifestaties van verminderde nierfunctie bij patiënten die werden behandeld met bevacizumab.

#### Andere speciale populaties

##### Oudere patiënten

Tijdens gerandomiseerde klinische onderzoeken is een leeftijd >65 jaar geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van arteriële trombo-embolische reacties, inclusief cerebrovasculaire accidenten (CVA's), transient ischaemic attacks (TIA's) en myocardinfarcten (MI's). Andere reacties die met een hogere frequentie gezien werden bij patiënten ouder dan 65 jaar waren graad 3-4-leukopenie en -trombocytopenie (NCI-CTCAE v.3); en alle graden neutropenie, diarree, misselijkheid, hoofdpijn en vermoeidheid, in vergelijking tot patiënten met een leeftijd ≤ 65 jaar wanneer behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.4 en 4.8 onder *Trombo-embolieën*). In één klinische studie was de incidentie van hypertensie graad ≥ 3 tweemaal zo hoog bij patiënten van > 65 jaar dan bij de jongere leeftijdsgroep (< 65 jaar). In een studie bij patiënten met platinum-resistent recidiverend ovariumcarcinoom werden ook alopecia, slijmvliesontsteking, perifere sensorische neuropathie, proteïnurie en hypertensie gemeld. Deze reacties traden met een minstens 5% hogere frequentie op in de CT+BV-arm bij patiënten ≥ 65 jaar behandeld met bevacizumab vergeleken met patiënten < 65 jaar behandeld met bevacizumab.

Er werd geen verhoogde incidentie van andere bijwerkingen, inclusief gastro-intestinale perforatie, wondgenezingscomplicaties, congestief hartfalen en bloedingen waargenomen bij oudere patiënten (> 65 jaar) met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom die bevacizumab kregen in vergelijking tot patiënten met een leeftijd ≤ 65 jaar behandeld met bevacizumab.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

In onderzoek BO25041 waarbij bevacizumab werd toegevoegd aan postoperatieve radiotherapie (RT) gecombineerd met adjuvant temozolomide bij pediatrische patiënten met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal, infratentoriaal, cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen met andere tumorsoorten die behandeld werden met bevacizumab.

In onderzoek BO20924 waarbij bevacizumab werd toegevoegd aan de standaardbehandeling van patiënten met gemetastaseerd rhabdomyosarcoom of andere wekedelensarcomen, was het veiligheidsprofiel van kinderen die behandeld werden met bevacizumab vergelijkbaar met dat bij volwassenen die behandeld werden met bevacizumab.

Alymsys is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen tot 18 jaar. In gepubliceerde wetenschappelijke artikelen zijn gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose waargenomen bij kinderen tot 18 jaar behandeld met bevacizumab.

## Ervaring na op de markt komen

**Tabel 3. Bijwerkingen die zijn gemeld na op de markt komen**

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Reacties (frequentie*)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Necrotiserende fasciitis, meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheidsreacties en infusiereacties (vaak); met de volgende mogelijke co-manifestaties: dyspneu/moeite met ademen, blozen/roodheid/uitslag, hypotensie of hypertensie, verminderde zuurstofverzadiging, pijn op de borst, koortsrillingen en misselijkheid/braken (zie ook rubriek 4.4 en <i>Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties</i> hierboven)  Anafylactische shock (zelden) (zie ook rubriek 4.4).
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hypertensieve encefalopathie (zeer zelden) (zie ook rubriek 4.4 en <i>Hypertensie</i> in rubriek 4.8) Posterieur Reversibel Encefalopathie Syndroom (PRES) (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Renale trombotische microangiopathie, wat zich klinisch kan manifesteren als proteïnurie (niet bekend) met of zonder gelijktijdig gebruik van sunitinib. Voor meer informatie over proteïnurie, zie rubriek 4.4, en <i>Proteïnurie</i> in rubriek 4.8
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Nasale septumperforatie (niet bekend) Pulmonaire hypertensie (niet bekend) Dysfonie (vaak)
<b>Maagdarfstelselaandoeningen</b>	Gastro-intestinale ulcer (niet bekend)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Galblaasperforaties (niet bekend)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meeste gevallen waren patiënten met aanwezige risicofactoren voor osteonecrose van de kaak, voornamelijk blootstelling aan intraveneuze bisfosfonaten en/of een voorgeschiedenis van tandheelkundige aandoeningen die invasieve tandheelkunde vereisten (zie ook rubriek 4.4).  Gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose zijn waargenomen bij pediatrie patiënten behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.8, <i>Pediatrie patiënten</i> )
<b>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</b>	Gevallen van foetale afwijkingen zijn waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie rubriek 4.6).

\* Indien gespecificeerd, is de frequentie verkregen uit klinische studiegegevens.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De hoogste dosis getest bij mensen (20 mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus, iedere 2 weken) werd in verband gebracht met ernstige migraine bij verschillende patiënten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel-conjugaten, ATC-code: L01FG01

Almysys is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

#### Werkingsmechanisme

Bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vasculogenese en angiogenese, en remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endotheelcellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumorgroei.

#### Farmacodynamische effecten

Toediening van bevacizumab of zijn parentale muriene-antilichaam aan xenotransplant modellen van kanker in naakte muizen resulteerde in uitgebreide anti-tumoractiviteit in humane kankers, waaronder colon, borst, pancreas en prostaatkanker. Metastatische progressie van de aandoening werd geremd en microvasculaire doorlaatbaarheid werd verminderd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)*

De veiligheid en werkzaamheid van de aanbevolen dosis (5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken) bij gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum zijn onderzocht in drie gerandomiseerde, actiefgecontroleerde klinische studies in combinatie met eerstelijnschemotherapie op basis van een fluoropyrimidine. Bevacizumab werd gecombineerd met twee chemotherapieregimes:

- AVF2107g: een wekelijks schema van irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinezuur (IFL) gedurende een totaal van 4 weken van iedere 6-weekse kuur (Saltz regime).
- AVF0780g: in combinatie met bolus 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park regime).
- AVF2192g: in combinatie met bolus 5-FU/FA gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park regime) bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling.

Er zijn drie additionele studies met bevacizumab uitgevoerd bij mCRC-patiënten: eerstelijnsbehandeling (NO16966), tweedelijnsbehandeling zonder eerdere behandeling met bevacizumab (E3200) en tweedelijnsbehandeling, na eerdere behandeling met bevacizumab, na ziekteprogressie in de eerstelijnsbehandeling (ML18147). In deze studies werd bevacizumab toegediend in de volgende doseringsregimes in combinatie met FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatine), XELOX (capecitabine/oxaliplatine), en fluoropyrimidine/irinotecan en fluoropyrimidine/oxaliplatine:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 3 weken in combinatie met oraal capecitabine en intraveneus oxaliplatine (XELOX) of bevacizumab 5 mg/kg iedere 2 weken in combinatie met leucovorine plus 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4).



- E3200: bevacizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken in combinatie met leucovorine en 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4) bij bevacizumab-naïeve patiënten.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken of bevacizumab 7,5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 3 weken in combinatie met fluoropyrimidine/irinotecan of fluoropyrimidine/oxaliplatine, bij patiënten met ziekteprogressie na eerstelijnsbehandeling met bevacizumab. Het gebruik van een irinotecan- of oxaliplatine-bevattend regime werd gewisseld afhankelijk van het gebruik van oxaliplatine of irinotecan in de eerstelijnsbehandeling.

#### AVF2107g

Dit was een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, actiefgecontroleerd klinisch onderzoek naar bevacizumab in combinatie met IFL als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum. Achthonderddertien patiënten werden gerandomiseerd om IFL+placebo (arm 1) of IFL+ bevacizumab (5 mg/kg iedere 2 weken, arm 2) te ontvangen. Een derde groep van 110 patiënten ontving bolus 5-FU/FA+ bevacizumab (arm 3). Zodra de veiligheid van bevacizumab met het IFL-regime was vastgesteld en acceptabel werd gevonden, werd zoals vooraf vastgesteld, deelname in arm 3 gestopt. Alle behandelingen werden voortgezet tot ziekteprogressie werd waargenomen. De totale gemiddelde leeftijd was 59,4 jaar; 56,6% van de patiënten had een ECOG performance status van 0, 43% had een waarde van 1 en 0,4% had een waarde van 2. 15,5% was vooraf behandeld met radiotherapie en 28,4% met chemotherapie.

De primaire effectiviteitsvariabele van het onderzoek was totale overleving. De toevoeging van bevacizumab aan IFL resulteerde in statistisch significante stijgingen van de totale overleving, progressievrije overleving en totaal responspercentage (zie tabel 4). Het klinisch voordeel, gemeten als totale overleving, werd gezien in alle vooraf gespecificeerde patiënten subgroepen, inclusief diegenen die gedefinieerd werden naar leeftijd, geslacht, performance status, locatie van oorspronkelijke tumor, aantal betrokken organen en de duur van de metastatische ziekte.

De werkzaamheidsresultaten van bevacizumab in combinatie met IFL-chemotherapie worden in tabel 4 weergegeven.

**Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van studie AVF2107g**

	AVF2107g	
	Arm 1 IFL + placebo	Arm 2 IFL + bevacizumab <sup>a</sup>
Aantal patiënten	411	402
Totale overleving		
Mediane tijd (maanden)	15,6	20,3
95%-BI	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazardratio <sup>b</sup>	0,660 (p-waarde = 0,00004)	
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediane tijd (maanden)	6,2	10,6
Hazardratio	0,54 (p-waarde < 0,0001)	
Totaal responspercentage		
Percentage (%)	34,8	44,8
	(p-waarde = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg iedere 2 weken

<sup>b</sup> Relatief t.o.v. controlearm

Onder de 110 patiënten gerandomiseerd voor Arm 3 (5-FU/FA+ bevacizumab) voor het afbreken van deze arm, was de mediane totale overlevingsduur 18,3 maanden en de mediane progressievrije overleving was 8,8 maanden.

#### *AVF2192g*

Dit was een fase II gerandomiseerd, dubbelblind, actiefgecontroleerd klinisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid evalueerde van bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling. Honderdvijf patiënten werden gerandomiseerd naar de 5-FU/FA+placebo-arm en 104 patiënten naar de 5-FU/FA+ bevacizumab-arm (5 mg/kg iedere 2 weken). Alle behandelingen werden voortgezet tot ziekteprogressie werd waargenomen. De toevoeging van bevacizumab 5 mg/kg iedere twee weken aan 5-FU/FA resulteerde in hogere objectieve responspercentages, significant langere progressievrije overleving en een neiging naar langere overleving in vergelijking met 5-FU/FA chemotherapie alleen.

#### *AVF0780g*

Dit was een fase II gerandomiseerd, actiefgecontroleerd, open-label klinisch onderzoek waarin bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA werd onderzocht als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De mediane leeftijd was 64 jaar. 19% van de patiënten was vooraf behandeld met chemotherapie en 14% met radiotherapie. 71 patiënten werden gerandomiseerd om bolus 5-FU/FA of 5-FU/FA+ bevacizumab (5 mg/kg iedere 2 weken) te ontvangen. Een derde groep van 33 patiënten ontving bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg iedere 2 weken). Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie optrad. De primaire eindpunten van het onderzoek waren objectief responspercentage en progressievrije overleving. De toevoeging van bevacizumab 5 mg/kg iedere twee weken aan 5-FU/FA resulteerde in hogere objectieve responspercentages, langere progressievrije overleving en een trend naar langere overleving, in vergelijking met 5-FU/FA chemotherapie alleen (zie tabel 5). Deze werkzaamheidsgegevens komen overeen met de resultaten van studies AVF2107g.

De werkzaamheidsgegevens van studies AVF0780g en AVF2192g waarin bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA chemotherapie werd onderzocht zijn samengevat in tabel 5.

**Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten van studies AVF0780g en AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA+ bevacizumab <sup>a</sup>	5-FU/FA+ bevacizumab <sup>b</sup>	5-FU/FA+ placebo	5-FU/FA+ bevacizumab
Aantal patiënten	36	35	33	105	104
<b>Totale overleving</b>					
Mediane tijd (maanden)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95%-BI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Hazardratio <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p-waarde		0,073	0,978		0,16
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b>					
Mediane tijd (maanden)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazardratio		0,44	0,69		0,5
p-waarde	-	0,0049	0,217		0,0002
<b>Totaal responspercentage</b>					
Percentage (procent)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95%-BI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-waarde		0,029	0,43		0,055
<b>Responsduur</b>					
Mediane tijd (maanden)	NB	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentiel (maanden)	5,5 - NB	6,1 - NB	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg iedere 2 weken.

<sup>b</sup> 10 mg/kg iedere 2 weken.

<sup>c</sup> Relatief t.o.v. controlegroep.

NB = Niet bereikt.

#### NO16966

Dit was een fase III gerandomiseerd, dubbelblind (voor bevacizumab) klinisch onderzoek naar bevacizumab 7,5 mg/kg in combinatie met oraal capecitabine en intraveneuze oxaliplatine (XELOX), toegediend volgens een 3-wekelijks schema; met bevacizumab 5 mg/kg in combinatie met leucovorine met 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneuze oxaliplatine (FOLFOX-4), toegediend volgens een 2-wekelijks schema. Het onderzoek bestond uit twee delen: een initieel ongeblindeerd 2-armig deel (Deel I) waarbij patiënten gerandomiseerd waren naar twee verschillende behandelgroepen (XELOX en FOLFOX-4) en een daarop volgend 2 x 2 factoriaal 4-armig deel (Deel II) waarbij patiënten gerandomiseerd waren naar vier behandelgroepen (XELOX+placebo, FOLFOX-4+placebo, XELOX+bevacizumab, FOLFOX-4+bevacizumab). In Deel II was het toewijzen van de behandeling dubbelblind met betrekking tot bevacizumab.

Ongeveer 350 patiënten waren gerandomiseerd naar een van de 4 onderzoeksarmen in Deel II van het onderzoek.

**Tabel 6. Behandelingsregimes in onderzoek NO16966 (mCRC)**

	<b>Behandeling</b>	<b>Start dosering</b>	<b>Schema</b>
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m <sup>2</sup> intraveneus 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Leucovorine	200 mg/m <sup>2</sup> intraveneus 2 u	Leucovorine op dag 1 en 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> intraveneuze bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> intraveneus 22 u	5-fluorouracil intraveneuze bolus/infuus, beide op dag 1 en 2
	Placebo of bevacizumab	5 mg/kg intraveneus 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX + bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m <sup>2</sup> intraveneus 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> oraal tweemaal daags	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week behandelingsvrij)
	Placebo of bevacizumab	7,5 mg/kg intraveneus 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, eenmaal per 3 weken
5-Fluorouracil: intraveneuze bolusinjectie direct na leucovorine			

De primaire werkzaamheidsparameter van het onderzoek was de duur van de progressievrije overleving. Dit onderzoek had twee primaire doelstellingen: aantonen dat XELOX niet-inferieur was aan FOLFOX-4 en aantonen dat bevacizumab in combinatie met FOLFOX-4- of XELOX-chemotherapie superieur was aan chemotherapie alleen. Beide co-primaire doelstellingen zijn gehaald:

- Non-inferioriteit van de XELOX-armen in vergelijking met de FOLFOX-4-armen in de algehele vergelijking was aangetoond in termen van progressievrije overleving en totale overleving in de toegelaten per-protocol populatie.
- Superioriteit van bevacizumab-armen versus de chemotherapie alleen armen in de algehele vergelijking was aangetoond in termen van progressievrije overleving in de ITT-populatie (tabel 7).

Secundaire PFS-analyses, op basis van ‘on-treatment’-gebaseerde responsbeoordelingen, bevestigde het significant superieure klinisch voordeel voor patiënten behandeld met bevacizumab (analyses zie tabel 7), consistent met het statistisch significant voordeel dat naar voren kwam uit de gepoolde analyse.

**Tabel 7. Belangrijkste werkzaamheidsresultaten van de superioriteitsanalyse (ITT-populatie, onderzoek NO16966)**

Eindpunt (maanden)	FOLFOX-4 of XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 of XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-waarde
<b>Primair eindpunt</b>			
Mediane PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazardratio (97,5%-BI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72 – 0,95)		
<b>Secundaire eindpunten</b>			
Mediane PFS (onder behandeling)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazardratio (97,5%-BI)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Totaal responspercentage (onderz. beoordeling)**	49,2%	46,5%	
Mediane totale overleving*	19,9	21,2	0,0769
Hazardratio (97,5%-BI)	0,89 (0,76 – 1,03)		

\* Analyse totale overleving bij klinische ‘cut off’ 31 januari 2007.

\*\* Primaire analyse bij klinische ‘cut off’ 31 januari 2006.

<sup>a</sup> Relatief t.o.v. de controlearm.

In de FOLFOX-arm was de mediane PFS 8,6 maanden voor placebo en 9,4 maanden voor de met bevacizumab behandelde patiënten, hazardratio = 0,89; 97,5%-BI = [0,73; 1,08]; p-waarde = 0,1871. De overeenkomstige resultaten voor de XELOX-behandelarm zijn 7,4 vs. 9,3 maanden, hazardratio = 0,77; 97,5%-BI = 0,63; 0,94]; p-waarde = 0,0026.

De mediane totale overleving was 20,3 maanden voor placebo en 21,2 maanden voor de met bevacizumab behandelde patiënten, in de FOLFOX-behandelarm, hazardratio = 0,94; 97,5%-BI = [0,75; 1,16]; p-waarde = 0,4937. De overeenkomstige resultaten voor de XELOX-behandelarm zijn 19,2 vs. 21,4 maanden, hazardratio = 0,84; 97,5%-BI = 0,68; 1,04]; p-waarde = 0,0698.

#### *ECOG E3200*

Dit was een fase III-, gerandomiseerd, actiefgecontroleerd, open-label onderzoek naar bevacizumab 10 mg/kg in combinatie met leucovorine met 5-fluorouracil bolus en vervolgens 5-fluorouracil per infusie, met intraveneuze oxaliplatine (FOLFOX-4), toegediend volgens een 2-wekelijks schema bij eerder behandelde patiënten (tweede lijn) met gevorderd colorectaal carcinoom. De FOLFOX-4-regimes in de chemotherapiearmen hebben dezelfde dosering en schema als weergegeven in tabel 6 voor onderzoek NO16966.

De primaire werkzaamheidsparameter van het onderzoek was totale overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden, onafhankelijk van de oorzaak. 829 patiënten werden gerandomiseerd (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 en 244 bevacizumab). De toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX-4 resulteerde in een statistisch significante verlenging van de overleving. Statistisch significante verbeteringen in progressievrije overleving en objectief responspercentage zijn ook waargenomen (zie tabel 8).

**Tabel 8. Werkzaamheidresultaten voor onderzoek E3200**

	<b>E3200</b>	
	<b>FOLFOX-4</b>	<b>FOLFOX-4 + bevacizumab<sup>a</sup></b>
Aantal patiënten	292	293
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	10,8	13,0
95%-BI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazardratio <sup>b</sup>	0,751 (p-waarde = 0,0012)	
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediaan (maanden)	4,5	7,5
Hazardratio	0,518 (p-waarde < 0,0001)	
Objectief responspercentage		
Percentage	8,6%	22,2%
	(p-waarde < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg iedere 2 weken

<sup>b</sup> Relatief t.o.v. controlearm.

Er werd geen significant verschil gezien in de duur van de totale overleving tussen patiënten die bevacizumab monotherapie toegediend hadden gekregen en patiënten die behandeld waren met FOLFOX-4. De progressievrije overleving en het objectief responspercentage waren slechter voor de bevacizumab monotherapiearm in vergelijking met de FOLFOX-4-arm.

#### *ML18147*

Dit was een fase III-, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label onderzoek naar bevacizumab 5,0 mg/kg iedere 2 weken of 7,5 mg/kg iedere 3 weken in combinatie met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie versus fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie alleen bij patiënten met mCRC, die ziekteprogressie vertoonden na een bevacizumab-bevattende eerstelijnsbehandeling.

Patiënten met histologisch bevestigde mCRC en ziekteprogressie werden binnen 3 maanden na het stoppen van de eerstelijnsbehandeling met bevacizumab 1:1 gerandomiseerd. Deze patiënten werden behandeld met fluoropyrimidine/oxaliplatine- of fluoropyrimidine/irinotecan-bevattende chemotherapie (chemotherapie wisselde afhankelijk van de eerstelijns-chemotherapie) met of zonder bevacizumab. De behandeling werd gegeven tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit optrad. Het primaire eindpunt was totale overleving gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan overlijden door elke oorzaak.

In totaal werden 820 patiënten gerandomiseerd. De toevoeging van bevacizumab aan de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie resulteerde in een statistisch significante verlenging van de overleving van patiënten met mCRC die ziekteprogressie vertoonden na een bevacizumab-bevattende eerstelijnsbehandeling (ITT = 819, zie tabel 9).

**Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten voor studie ML18147 (ITT-populatie)**

	<b>ML18147</b>	
	<b>Fluoropyrimidine/ irinotecan- of fluoropyrimidine/ oxaliplatine-bevattende chemotherapie</b>	<b>Fluoropyrimidine/ irinotecan- of fluoropyrimidine/ oxaliplatine-bevattende chemotherapie + bevacizumab<sup>a</sup></b>
Aantal patiënten	410	409
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	9,8	11,2
Hazardratio (95%-BI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-waarde = 0,0062)	
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediaan (maanden)	4,1	5,7
Hazardratio (95%-BI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-waarde < 0,0001)	
Objectief responspercentage (ORR)		
Aantal patiënten in de analyse	406	404
Percentage	3,9%	5,4%
	(p-waarde = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg iedere 2 weken of 7,5 mg/kg iedere 3 weken.

Statistisch significante verbeteringen in progressievrije overleving werden ook waargenomen. Het objectief responspercentage was laag in beide behandelarmen en het verschil was niet significant.

In studie E3200 werd een 5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab bij bevacizumab-naïeve patiënten gebruikt, terwijl in studie ML18147 een 2,5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab werd gebruikt bij patiënten die al eerder waren behandeld met bevacizumab. Vergelijking van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens uit deze studies is beperkt vanwege de verschillen tussen deze studies, voornamelijk in de patiëntpopulaties, eerdere behandeling met bevacizumab en chemotherapieregimes. Zowel de 5 mg/kg/week als de 2,5 mg/kg/week equivalente doses bevacizumab gaven een statistisch significant voordeel met betrekking tot de totale overleving (OS) (hazardratio 0,751 in studie E3200; hazardratio 0,81 in studie ML18147) en PFS (hazardratio 0,518 in studie E3200; hazardratio 0,68 in studie ML18147). Betreffende de veiligheid was er een hogere totale incidentie van graad 3-5 bijwerkingen in studie E3200 vergeleken met studie ML18147.

#### Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

Twee grote fase III-studies werden ontworpen om de effecten van behandeling met bevacizumab in combinatie met twee individuele chemotherapiemiddelen te onderzoeken, gemeten als het primaire eindpunt PFS. Een klinisch betekenisvolle en statistisch significante verbetering in PFS werd gezien in beide studies.

Hieronder zijn alle PFS-resultaten voor de afzonderlijke chemotherapeutica binnen de indicatie samengevat:

- Studie E2100 (paclitaxel)
  - Mediane toename in PFS is 5,6 maanden, hazardratio 0,421 (p < 0,0001, 95%-BI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (capecitabine)

- Mediane toename in PFS is 2,9 maanden, hazardratio 0,69 (p = 0,0002, 95%-BI 0,56; 0,84)

Meer details over iedere studie en de resultaten zijn hieronder weergegeven.

#### ECOG E2100

Studie E2100 was een klinische open-label, gerandomiseerde, actiefgecontroleerde, multicenter studie voor de evaluatie van bevacizumab in combinatie met paclitaxel voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die niet eerder chemotherapie ontvangen hadden voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Patiënten waren gerandomiseerd op paclitaxel-monotherapie (90 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 1 uur eenmaal per week voor drie van de vier weken) of in combinatie met bevacizumab (10 mg/kg intraveneuze infusie eenmaal in de twee weken).

Voorafgaande hormonale therapie voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Adjuvante taxaantherapie was enkel toegestaan als deze ten minste 12 maanden voor inclusie in de studie was afgerond. De meerderheid van de 722 patiënten die deelnamen aan de studie had HER2-negatieve ziekte (90%), een klein aantal patiënten had een onbekende status (8%) of een bevestigde HER2-positieve status (2%) en was eerder behandeld met of ongeschikt geacht voor behandeling met trastuzumab. Daarnaast had 65% van de patiënten adjuvante behandeling met chemotherapie gekregen, waaronder 19% met taxanen en 49% met antracyclinen. Patiënten met centraal zenuwstelsel metastasen, waaronder eerder behandelende patiënten of patiënten met operatief verwijderde hersenlaesies, waren uitgesloten.

In studie E2100 werden patiënten behandeld tot ziekteprogressie. In situaties waarbij eerder staken met chemotherapie noodzakelijk was, werd behandeling met bevacizumab monotherapie voortgezet tot ziekteprogressie. De karakteristieken van patiënten waren vergelijkbaar tussen beide studiearmen. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), gebaseerd op de beoordeling van de ziekteprogressie door de onderzoeksartsen. Daarnaast is ook een onafhankelijke beoordeling van het primaire eindpunt uitgevoerd. De resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek E2100**

Progressievrije overleving (PFS)				
	Beoordeling door onderzoeksarts*		Beoordeling door IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
Mediane PFS (maanden)	5,8	11,4	5,8	11,3
Hazardratio (95%-BI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
Responspercentages (voor patiënten met meetbare ziekte)				
	Beoordeling door onderzoeksarts		Beoordeling door IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 229)
% patiënten met objectieve respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	

\* Primaire analyse

Totale overleving		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bevacizumab (n = 368)
Mediane totale overleving (maanden)	24,8	26,5
Hazardratio (95%-BI)	0,869 (0,722; 1,046)	



p-waarde	0,1374
----------	--------

Het klinische voordeel van bevacizumab zoals bepaald aan de hand van de PFS is zichtbaar bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen die onderzocht zijn (inclusief ziektevrije interval, aantal gemetastaseerde plekken, eerder ontvangen adjuvante chemotherapie en oestrogene receptor (ER) status).

#### *AVF3694g*

Studie AVF3694g was een fase III, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van bevacizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met chemotherapie plus placebo als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met HER2-negatieve gemetastaseerde of lokaal gerecidiveerde borstkanker.

De chemotherapie werd door de onderzoeker gekozen voorafgaand aan randomisatie in een ratio van 2:1 om chemotherapie plus bevacizumab of chemotherapie plus placebo te ontvangen. De keuze van chemotherapie bestond uit capecitabine, taxaan (aan proteïne gebonden paclitaxel, docetaxel) en antracyclinebevattende middelen (doxorubicine/cyclofosfamide, epirubicine/cyclofosfamide, 5-fluorouracil/doxorubicine/cyclofosfamide, 5-fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide) iedere drie weken gegeven (q3w). Bevacizumab of placebo werd toegediend in een dosering van 15 mg/kg q3w.

Deze studie had een geblindeerde behandelingsfase, een optionele open-label post-progressie fase en een overleving follow-up fase. Tijdens de geblindeerde behandelingsfase kregen patiënten iedere drie weken chemotherapie en geneesmiddel (bevacizumab of placebo) tot ziekteprogressie, behandelingsgelimiteerde toxiciteit of overlijden. Patiënten in de optionele open-label fase konden, bij gedocumenteerde ziekteprogressie, bevacizumab samen met een breed scala aan tweedelijnstherapieën krijgen.

Statistische analyses werden onafhankelijk uitgevoerd voor 1) patiënten die behandeling met capecitabine in combinatie met bevacizumab of placebo kregen, en 2) patiënten die behandeling met op taxanen of op antracycline gebaseerde chemotherapie in combinatie met bevacizumab of placebo kregen. Het primaire eindpunt van de studie was PFS op basis van beoordeling van de onderzoeker. Daarbij werd het primaire eindpunt ook door een onafhankelijke beoordelingscommissie beoordeeld.

De resultaten van deze studie uit de in het protocol gedefinieerde analyses voor progressievrije overleving en responspercentages voor de onafhankelijk gepowerde capecitabine cohort van studie AVF3694g zijn weergegeven in tabel 11. Resultaten van een exploratieve analyse van totale overleving, met een additionele follow up van 7 maanden (ongeveer 46% van de patiënten was overleden) zijn ook weergegeven. Het percentage patiënten dat bevacizumab in de open-label fase kreeg, was 62,1% in de capecitabine+placebo-arm en 49,9% in de capecitabine+bevacizumab-arm.

**Tabel 11 Werkzaamheidsresultaten voor studie AVF3694g: - Capecitabine<sup>a</sup> en bevacizumab/placebo (Cap+bevacizumab/PI)**

Progressievrije overleving <sup>b</sup>				
	Beoordeling door onderzoeksarts		Beoordeling door IRC	
	Cap+PI n = 206	Cap+bevacizumab n = 409	Cap+PI n = 206	Cap+bevacizumab n = 409
Mediane PFS (maanden)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazardratio vs. placebo-arm (95%-BI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-waarde	0,0002		0,0011	
Responspercentages (voor patiënten met meetbare ziekte) <sup>b</sup>				
	Cap+PI n = 161		Cap+ bevacizumab n = 325	
% patiënten met objectieve respons	23,6		35,4	
p-waarde	0,0097			
Totale overleving <sup>b</sup>				
Hazardratio (95%-BI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-waarde (exploratief)	0,33			

<sup>a</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> oraal tweemaal daags gedurende 14 dagen, iedere 3 weken toegediend

<sup>b</sup> Gestratificeerde analyse betrof alle gevallen van progressie en overlijden, behalve die gevallen waar non-protocol therapie (NPT) was geïnitieerd voorafgaand aan de gedocumenteerde progressie; die patiënten werden buiten beschouwing gelaten bij de laatste tumorbeoordeling vlak voor de start van NPT.

Een niet-gestratificeerde PFS-analyse (door de onderzoeker geïnitieerd) werd uitgevoerd die non-protocol therapie vóór ziekteprogressie niet censureerde. De resultaten van deze analyses waren vergelijkbaar met de primaire PFS-resultaten.

### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

#### *Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie.*

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab, toegevoegd aan op platinum gebaseerde chemotherapie, bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is onderzocht in de onderzoeken E4599 en BO17704. Een totaal overlevingsvoordeel is aangetoond in onderzoek E4599 met een dosering van 15 mg/kg bevacizumab eenmaal per 3 weken. Onderzoek BO17704 heeft aangetoond dat zowel een bevacizumab-dosering van 7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken als een dosering van 15 mg/kg eenmaal per 3 weken de progressievrije overleving en het responspercentage verhogen.

#### *E4599*

E4599 was een open-label, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, multicenter klinisch onderzoek waarin bevacizumab onderzocht werd als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB met maligne pleurale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd NSCLC anders dan predominant plaveiselcelhistologie.

Patiënten waren gerandomiseerd naar een op platinum gebaseerde chemotherapie (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) en carboplatine AUC = 6,0; beide middels intraveneuze infusie (PC) op dag 1 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren of PC in combinatie met bevacizumab bij een dosering van 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. Na afronding van 6 kuren met carboplatine-paclitaxel-chemotherapie of na vroegtijdige afbreking van de chemotherapie bleven patiënten uit de bevacizumab+carboplatine-paclitaxel-arm iedere 3 weken bevacizumab monotherapie ontvangen tot ziekteprogressie. Er waren 878 patiënten gerandomiseerd in de twee armen.

Gedurende het onderzoek ontving 32,2% (136/422) van de patiënten die onderzoeksmedicatie kreeg 7–12 toedieningen bevacizumab en 21,1% (89/422) van de patiënten kreeg meer dan 13 toedieningen met bevacizumab.

Het primaire eindpunt was overlevingsduur. Resultaten staan weergegeven in tabel 12.

**Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek E4599**

	<b>Arm 1 Carboplatine/Paclitaxel</b>	<b>Arm 2 Carboplatine/Paclitaxel+ bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken</b>
Aantal patiënten	444	434
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	10,3	12,3
Hazardratio	0,80 (p = 0,003) 95%-BI (0,69;0,93)	
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediaan (maanden)	4,8	6,4
Hazardratio	0,65 (p < 0,0001) 95%-BI (0,56;0,76)	
Totaal responspercentage		
Percentage (procent)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Uit een explorerende analyse blijkt dat de mate van voordeel van bevacizumab op de totale overleving minder duidelijk was in de subgroep met patiënten die geen adenocarcinoomhistologie hadden.

#### *BO17704*

Onderzoek BO17704 was een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek met bevacizumab toegevoegd aan cisplatine en gemcitabine versus placebo, cisplatine en gemcitabine bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIb met supraclaviculaire lymfekliermetastasen of met maligne pleurale of pericardiale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-plaveiselcel NSCLC, die geen eerdere chemotherapie gekregen hadden. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), de secundaire eindpunten voor de studie bevatte onder andere de duur van totale overleving.

Patiënten waren gerandomiseerd naar op platinum gebaseerde chemotherapie, cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> intraveneuze infusie op dag 1 en gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> intraveneuze infusie op dag 1 en 8 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren (CG) met placebo of op CG met bevacizumab met een dosering van 7,5 of 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. In de armen met bevacizumab konden patiënten bevacizumab als monotherapie ontvangen iedere 3 weken tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Onderzoeksresultaten tonen aan dat 94% (277/296) van de geschikte patiënten doorging met het ontvangen van bevacizumab-monotherapie in kuur 7. Een groot gedeelte van de patiënten (ongeveer 62%) ging door met het ontvangen van een verscheidenheid aan niet-protocol specifieke anti-kankertherapieën, die mogelijk de analyse van de totale overleving hebben beïnvloed.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 13.

**Tabel 13. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek BO17704**

	<b>Cisplatine/Gemcitabine +placebo</b>	<b>Cisplatine/Gemcitabine +bevacizumab 7,5 mg/kg q 3 weken</b>	<b>Cisplatine/Gemcitabine +bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken</b>
Aantal patiënten	347	345	351

Progressievrije overleving (PFS)			
Mediaan (maanden)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hazardratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Beste totale responspercentage <sup>a</sup>	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

<sup>a</sup>patiënten met meetbare ziekte bij aanvang

Totale overleving			
Mediaan (maanden)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazardratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

*Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties in combinatie met erlotinib*

*JO25567*

Onderzoek JO25567 was een gerandomiseerd, open-label, multi-center, fase II-onderzoek dat werd uitgevoerd in Japan om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van bevacizumab wanneer dit gebruikt wordt met erlotinib bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties (exon 19-deletie of exon 21 L858R-mutatie) die niet eerder systemische therapie voor fase IIIB/IV of gerecidiveerde ziekte hadden ontvangen.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving gebaseerd op onafhankelijke beoordeling. Secundaire eindpunten omvatten totale overleving, responspercentage, ziektecontrolepercentage, responsduur en veiligheid.

Voorafgaand aan de screening werd voor elke patiënt de EGFR-mutatiestatus bepaald en 154 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met erlotinib + bevacizumab (dagelijks 150 mg erlotinib oraal + bevacizumab [15 mg/kg intraveneus eenmaal per 3 weken]) of erlotinib monotherapie (dagelijks 150 mg oraal) totdat progressie van de ziekte (PD) of onacceptabele toxiciteit optrad. Bij afwezigheid van PD leidde het stoppen van één van de componenten van de onderzoeksbehandelingsarm met erlotinib + bevacizumab niet tot het stoppen van de andere component van de onderzoeksbehandeling, zoals gespecificeerd in het onderzoeksprotocol.

De werkzaamheidsresultaten van het onderzoek zijn weergegeven in tabel 14.

**Tabel 14. Werkzaamheidsresultaten van studie JO25567**

	<b>Erlotinib n = 77<sup>#</sup></b>	<b>Erlotinib + bevacizumab n = 75<sup>#</sup></b>
PFS <sup>^</sup> (maanden)		
Mediaan	9,7	16,0
Hazardratio (95%-BI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-waarde	0,0015	
Totaal responspercentage		
Percentage (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-waarde	0,4951	
Totale overleving* (maanden)		
Mediaan	47,4	47,0
Hazardratio (95%-BI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-waarde	0,3267	

<sup>#</sup> In totaal werden 154 patiënten (ECOG Performance Status 0 of 1) gerandomiseerd. Echter 2 van de gerandomiseerde patiënten stopten met het onderzoek voordat zij een onderzoeksbehandeling ontvingen.

<sup>^</sup> Geblindeerd onafhankelijke analyse (protocol-gedefinieerde primaire analyse).

\* Explorerende analyse; finale OS-analyse bij klinische 'cut off' op 31 oktober 2017, ongeveer 59% van de patiënten was overleden.

BI, betrouwbaarheidsinterval; hazardratio, hazardratio van niet-gestratificeerde Cox regressieanalyse; NB, niet bereikt.

#### Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

#### *Bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelkanker (BO17705)*

Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek dat uitgevoerd werd om de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met interferon (IFN) alfa-2a versus IFN alfa-2a-monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij mRCC te beoordelen. De 649 gerandomiseerde patiënten (waarvan 641 behandeld) hadden een Karnofsky Performance Status (KPS) van  $\geq 70\%$ , geen CZS-metastasen en een adequate orgaanfunctie. Bij patiënten werd een nefrectomie uitgevoerd voor primaire niercelkanker. Iedere 2 weken werd bevacizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend tot ziekteprogressie. IFN alfa-2a werd toegediend tot 52 weken of tot ziekteprogressie met de aanbevolen startdosering van 9 miljoen IE drie keer per week, met mogelijkheid tot een verlaging van de dosering tot 3 miljoen IE drie keer per week in 2 stappen. Patiënten werden gestratificeerd naar land en Motzer-score en de prognostische factoren bleken evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen.

Het primaire eindpunt was totale overleving, met progressievrije overleving als een van de secundaire eindpunten voor de studie. Het toevoegen van bevacizumab aan IFN alfa-2a zorgde voor een significante verhoging van de PFS en het objectief tumorresponspercentage. Deze resultaten zijn bevestigd middels een onafhankelijke radiologische beoordeling. De toename van het primaire eindpunt van totale overleving met twee maanden, was echter niet significant (hazardratio = 0,91). Een groot deel van de patiënten (ongeveer 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) kreeg meerdere niet-gespecificeerde post-studie anti-kankertherapieën, waaronder antineoplastische middelen, die mogelijk invloed hebben gehad op de analyse van totale overleving.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 15.

**Tabel 15. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek BO17705**

	<b>BO17705</b>	
	<b>Placebo + IFN<sup>a</sup></b>	<b>Bv<sup>b</sup>+ IFN<sup>a</sup></b>
Aantal patiënten	322	327
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediaan (maanden)	5,4	10,2
Hazardratio (95%-BI)	0,63 0,52; 0,75 (p-waarde < 0,0001)	
Objectief responspercentage (%) bij patiënten met meetbare ziekte		
N	289	306
Responspercentage	12,8%	31,4%
	(p-waarde < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 miljoen IE 3x/week.

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

Totale overleving		
Mediaan (maanden)	21,3	23,3
Hazardratio (95%-BI)	0,91 0,76; 1,10 (p-waarde 0,3360)	

Een exploratief multivariabel Cox regressiemodel, waarbij gebruik gemaakt werd van retrospectieve selectie, liet zien dat de volgende bij aanvang voorspelde factoren sterk geassocieerd waren met overleving, onafhankelijk van de behandeling: geslacht, aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes, gewichtsverlies in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie, aantal metastasen, som van de langste diameter van de target laesies, Motzer-score. Aanpassing voor deze baseline factoren resulteerden in een behandeling hazardratio van 0,78 (95%-BI [0,63; 0,96],  $p = 0,0219$ ), wat een vermindering van 22% gaf in het risico op overlijden van patiënten in de bevacizumab+IFN alfa-2a-arm, vergeleken met de IFN alfa-2a-arm.

97 patiënten in de IFN alfa-2a-arm en 131 patiënten in de bevacizumab-arm verlaagden de dosis van IFN alfa-2a van 9 miljoen IE tot ofwel 6 of 3 miljoen IE driemaal per week zoals vooraf aangegeven in het protocol. Dosisreductie van IFN alfa-2a leek geen invloed te hebben op de werkzaamheid van de combinatie van bevacizumab en IFN alfa-2a, gebaseerd op PFS voorvalvrije aantallen in de tijd, zoals aangetoond in een subgroepanalyse. De 131 patiënten in de bevacizumab+IFN alfa-2a-arm die tijdens de studie de IFN alfa-2a-dosis op 6 of 3 miljoen IE verlaagden en hielden, lieten bij 6, 12 en 18 maanden voorvalvrije aantallen zien van respectievelijk 73, 52 en 21%, vergeleken met 61, 43 en 17% in de totale populatie van patiënten die bevacizumab+IFN alfa-2a kregen.

#### AVF2938

Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch fase III-onderzoek waarin gekeken werd naar bevacizumab 10 mg/kg, toegediend volgens een tweewekelijks schema en een gelijke dosis bevacizumab in combinatie met 150 mg erlotinib dagelijks, bij patiënten met gemetastaseerd clear cell RCC. In totaal zijn 104 patiënten gerandomiseerd voor behandeling in deze studie, waarvan 53 patiënten iedere 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus placebo ontvingen en 51 patiënten iedere 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus 150 mg erlotinib per dag. De analyse van de primaire eindpunten toonde geen verschil aan tussen de bevacizumab + placebo-arm en de bevacizumab + erlotinib-arm (mediane PFS 8,5 versus 9,9 maanden). Zeven patiënten uit iedere arm hadden een objectieve respons. Toevoeging van erlotinib aan bevacizumab resulteerde niet in een verbetering van de OS (hazardratio = 1,764;  $p = 0,1789$ ), duur van de respons (6,7 vs. 9,1 maanden) of tijd tot symptoomprogressie (hazardratio = 1,172,  $p = 0,5076$ ).

#### AVF0890

Dit was een gerandomiseerd fase II-onderzoek, uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab te vergelijken met die van placebo. Een totaal van 116 patiënten was gerandomiseerd

voor het ontvangen van bevacizumab 3 mg/kg iedere 2 weken (n = 39), 10 mg/kg iedere 2 weken (n = 37), of placebo (n = 40). Een interimanalyse toonde aan dat er een significante verlenging was van de tijd tot progressie van de ziekte in de groep van 10 mg/kg in vergelijking met de placebogroep (hazardratio 2,55; p < 0,001). Er was een klein verschil, van twijfelachtige significantie, tussen de tijd tot progressie van de ziekte in de 3 mg/kg groep en die in de placebogroep (hazardratio 1,26; p = 0,053). Vier patiënten hadden een objectieve (partiële) respons, en deze hadden allemaal de dosering van 10 mg/kg bevacizumab gekregen; de ORR voor de 10 mg/kg dosering was 10%.

### Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

#### *Eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom*

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom zijn onderzocht in twee fase III-studies (GOG-0218 en BO17707) waarin het effect van toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en paclitaxel werd vergeleken met regimes met alleen chemotherapie.

#### *GOG-0218*

De GOG-0218-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, driearmige multicenter fase III-studie waarin het effect van toevoeging van bevacizumab aan een goedgekeurd chemotherapieregime (carboplatine en paclitaxel) bij patiënten met gevorderd (stadia IIIB, IIIC en IV volgens de FIGO-stadia versie van 1988) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom werd onderzocht.

Patiënten die eerder werden behandeld met bevacizumab of met een systemische antikankertherapie voor ovariumcarcinoom (bijv. chemotherapie, monoklonale antilichaambehandeling, behandeling met een tyrosinekinaseremmer of hormonale behandeling) of met radiotherapie van de buik of het bekken, waren uitgesloten van deelname aan de studie.

Een totaal aantal van 1873 patiënten werd gerandomiseerd in gelijke verhoudingen naar de volgende armen:

- CPP-arm: vijf cycli placebo (gestart bij cyclus 2) in combinatie met carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 6 cycli, gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15-arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15+-arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), gevolgd door gebruik van bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken) als monotherapie gedurende een totale periode van 15 maanden.

De meerderheid van de geïncludeerde patiënten in de studie was blank (87% in alle drie de armen); de mediane leeftijd was 60 jaar in de CPP- en de CPB15-arm en 59 jaar in de CPB15+-arm; 29% van de patiënten in de CPP- of de CPB15-arm en 26% in de CPB15+-arm waren ouder dan 65 jaar. In totaal had ongeveer 50% van de patiënten een GOG PS-score van 0 op baseline, 43% een GOG PS-score van 1 en 7% een GOG PS-score van 2. De meeste patiënten hadden EOC (82% in CPP en CPB15 en 85% in CPB15+) gevolgd door PPC (16% in CPP, 15% in CPB15 en 13% in CPB15+) en FTC (1% in CPP, 3% in CPB15 en 2% in CPB15+). De meerderheid van de patiënten had een sereus adenocarcinoomhistologie-type (85% in CPP and CPB15, 86% in CPB15+). In het totaal had ongeveer 34% van de patiënten FIGO-stadium III met optimale debulking en met macroscopische residuele ziekte, 40% stadium III met suboptimale debulking en 26% had stadium IV.

Het primaire eindpunt was PFS, waarbij ziekteprogressie werd vastgesteld door de onderzoeker op basis van radiologische scans of CA125-spiegels of symptomatische achteruitgang per protocol. Daarnaast werd een vooraf gespecificeerde analyse uitgevoerd op de gegevens waarbij gevallen van

CA125-progressie werden uitgesloten, als ook een onafhankelijke beoordeling van de PFS middels radiologische scans.

De studie heeft het primaire eindpunt, namelijk verbetering van de PFS, bereikt. Vergeleken met patiënten die met chemotherapie alleen werden behandeld (carboplatine en paclitaxel) in de eerstelijnssetting, hadden patiënten die bevacizumab in een dosis van 15 mg/kg eenmaal per 3 weken kregen in combinatie met chemotherapie en gevolgd door bevacizumab alleen (CPB15+), een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van de PFS.

Bij patiënten die alleen bevacizumab in combinatie met chemotherapie kregen en vervolgens geen bevacizumab als monotherapie ontvingen (CPB15), werd geen klinisch belangrijk voordeel voor de PFS waargenomen.

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 16.

**Tabel 16. Werkzaamheidsresultaten van studie GOG-0218**

Progressievrije overleving (PFS) <sup>1</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediane PFS (maanden)	10,6	11,6	14,7
Hazardratio (95%-BI) <sup>2</sup>		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-waarde <sup>3,4</sup>		0,0437	< 0,0001
Objectief responspercentage <sup>5</sup>			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% patiënten met objectieve respons	63,4	66,2	66,0
p-waarde		0,2341	0,2041
Totale overleving (OS) <sup>6</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Mediane totale overleving (maanden)	40,6	38,8	43,8
Hazardratio (95%-BI) <sup>2</sup>		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-waarde <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

<sup>1</sup> Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse conform GOG-protocol (zonder uitsluiting van CA125-progressies of NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met data-‘cut off’-datum 25 februari 2010.

<sup>2</sup> Ten opzichte van de controlegroep; hazardratio gestratificeerd.

<sup>3</sup> Eenzijdige log-rank p-waarde.

<sup>4</sup> Afhankelijk van een p-waarde grens van 0,0116.

<sup>5</sup> Patiënten met meetbare ziekte op baseline.

<sup>6</sup> Definitieve totale overlevingsanalyse uitgevoerd op het moment dat 46,9% van de patiënten was overleden.

Er zijn vooraf gespecificeerde PFS-analyses uitgevoerd, allemaal met ‘cut off’-datum van 29 september 2009. De resultaten van deze vooraf gespecificeerde analyses zijn als volgt:

- De protocolspecifieke analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (zonder uitsluiting van CA125-progressie of non-protocoltherapie [NPT]) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,71 (95%-BI: 0,61-0,83, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 10,4 maanden in de CPP-arm en 14,1 maanden in de CPB15+-arm.
- De primaire analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (met uitsluiting van CA125-progressies en NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,52-0,75, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een



mediane PFS van 12,0 maanden in de CPP-arm en 18,2 maanden in de CPB15+-arm.

- De analyse van PFS zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (met uitsluiting van NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,50-0,77, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP, met een mediane PFS van 13,1 maanden in de CPP-arm en 19,1 maanden in de CPB15+-arm.

PFS-subgroepanalyses naar stadium van de ziekte en debulking status zijn in tabel 17 samengevat. Deze resultaten laten de degelijkheid van de analyse van de PFS zien zoals in tabel 16 is weergegeven.

**Tabel 17. PFS-resultaten<sup>1</sup> naar ziektestadium en debulking-status van studie GOG-0218**

Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, optimale debulking <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Mediane PFS (maanden)	12,4	14,3	17,5
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, suboptimale debulking <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Mediane PFS (maanden)	10,1	10,9	13,9
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Gerandomiseerde patiënten met stadium IV-ziekte			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Mediane PFS (maanden)	9,5	10,4	12,8
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

<sup>1</sup> Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse conform GOG-protocol (zonder uitsluiting van CA125-progressies of NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met data-‘cut off’-datum 25 februari 2010.

<sup>2</sup> Met macroscopisch residuele ziekte.

<sup>3</sup> 3,7% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB

<sup>4</sup> Ten opzichte van de controlearm.

### *BO17707 (ICON7)*

BO17707 was een tweearmige, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, fase III-studie die het effect van de toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en paclitaxel bij patiënten met FIGO-stadium I of IIA (graad 3 of clear cell histologie alleen; n = 142), of FIGO-stadium IIB-IV (alle graden en alle histologische types, n = 1386) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom volgend op chirurgie vergeleek (NCI-CTCAE v.3). Voor dit onderzoek werd de FIGO-stadia versie van 1988 gebruikt.

Patiënten die eerder werden behandeld met bevacizumab of met een systemische antikankertherapie voor ovariumcarcinoom (bijv. chemotherapie, monoklonale antilichaambehandeling, behandeling met een tyrosinekinaseremmer of hormonale behandeling) of met radiotherapie van de buik of het bekken, waren uitgesloten van deelname aan de studie.

Een totaal aantal van 1528 patiënten werd gerandomiseerd in gelijke verhoudingen naar de volgende twee armen:

- CP-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) van 3 weken
- CPB7,5+-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) van 3 weken plus bevacizumab (7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken) tot een totale behandelduur van 12 maanden (bevacizumab werd gestart op cyclus 2 van de chemotherapie als de behandeling binnen 4 weken na chirurgie was gestart of op cyclus 1 als de behandeling was geïnitieerd na meer dan 4 weken na chirurgie).

De meerderheid van de patiënten die in de studie werd geïncludeerd was blank (96%), de mediane leeftijd was 57 jaar in beide behandelingsarmen, 25% van de patiënten was 65 jaar of ouder in beide behandelingsarmen, en ongeveer 50% van de patiënten had een ECOG PS van 1; 7% van de patiënten in iedere behandelingsarm had een ECOG PS van 2. De meerderheid van de patiënten had EOC (87,7%) gevolgd door PPC (6,9%) en FTC (3,7%) of een mengeling van de drie soorten (1,7%). De meeste patiënten zaten in FIGO-stadium III (beide armen 68%) gevolgd door FIGO-stadium IV (13% en 14%), FIGO-stadium II (10% en 11%) en FIGO-stadium I (9 % en 7%). De meerderheid van de patiënten in iedere behandelingsarm (74% en 71%) had een slecht gedifferentieerde (graad 3) primaire tumor op baseline. De incidentie van elk histologisch subtype van EOC was binnen de twee behandelingsarmen vergelijkbaar; 69% van de patiënten in elke behandelingsarm had een sereus adenocarcinoomhistologie-type.

Het primaire eindpunt was PFS zoals door de onderzoeker bepaald middels RECIST.

De studie heeft het primaire eindpunt, namelijk verbetering van de PFS, bereikt. Vergeleken met de patiënten die chemotherapie alleen (carboplatine en paclitaxel) kregen in de eerstelijnssetting, hadden de patiënten die bevacizumab in een dosis van 7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken kregen in combinatie met chemotherapie gevolgd door bevacizumab als monotherapie tot een maximum van 18 kuren, een statistisch significante verbetering van de PFS.

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 18.

**Tabel 18. Werkzaamheidsresultaten van studie BO17707 (ICON7)**

Progressievrije overleving (PFS)		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediane progressievrije overleving(maanden) <sup>2</sup>	16,9	19,3
Hazardratio [95%-BI] <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (p-waarde = 0,0185)	
Objectief responspercentage <sup>1</sup>		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Responspercentage	54,9%	64,7%
	(p-waarde = 0,0188)	
Totale overleving (OS) <sup>3</sup>		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediaan (maanden)	58,0	57,4
Hazardratio [95%-BI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-waarde = 0,8910)	

<sup>1</sup> Bij patiënten met meetbare ziekte op baseline.

<sup>2</sup> Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data-‘cut off’-datum 30 november 2010.

<sup>3</sup> De finale totale overlevingsanalyse werd uitgevoerd toen 46,7% van de patiënten was overleden, met een ‘cut off’-datum van 31 maart 2013.

De primaire analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS met een ‘cut off’-datum van 28 februari 2010 laat een ongestratificeerde hazardratio zien van 0,79 (95%-BI: 0,68-0,91, 2-zijdige log-rank p-waarde 0,0010) met een mediane PFS van 16,0 maanden in de CP-arm en 18,3 maanden in de CPB7,5+-arm.

PFS-subgroepanalyses op ziektestadium en debulking status zijn samengevat in tabel 19. Deze resultaten laten de degelijkheid van de primaire analyse van de PFS zien zoals in tabel 18 is weergegeven.

**Tabel 19. PFS-resultaten<sup>1</sup> naar ziektestadium en debulking-status van studie BO17707 (ICON7)**

Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, optimale debulking <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Mediane PFS (maanden)	17,7	19,3
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,89 (0,74; 1,07)
Gerandomiseerde patiënten met stadium III-ziekte, suboptimale debulking <sup>3</sup>		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Mediane PFS (maanden)	10,1	16,9
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,67 (0,52; 0,87)
Gerandomiseerde patiënten met stadium IV-ziekte		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Mediane PFS (maanden)	10,1	13,5
Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>		0,74 (0,55; 1,01)

<sup>1</sup> Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data-‘cut off’-datum 30 november 2010.

<sup>2</sup> Met of zonder macroscopisch residuele ziekte.

<sup>3</sup> 5,8% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB

<sup>4</sup> Ten opzichte van de controlearm.

#### *Recidiverend ovariumcarcinoom*

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij de behandeling van recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom is onderzocht in drie fase III klinische studies (AVF4095g, MO22224 en GOG-0213) met verschillende patiëntenpopulaties en met verschillende chemotherapiekuren.

- In AVF4095g werd de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met carboplatine en gemcitabine, gevolgd door alleen bevacizumab, onderzocht bij patiënten met platinum-sensitief recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom.
- In GOG-0213 werd de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met carboplatine en paclitaxel, gevolgd door alleen bevacizumab, onderzocht bij patiënten met platinum-sensitief recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom.
- In MO22224 werd de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met paclitaxel, topotecan, of gepegyleerd liposomaal doxorubicine onderzocht bij patiënten met platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom.

#### *AVF4095g*

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij de behandeling van patiënten met platinum-sensitief, recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die geen eerdere chemotherapie voor recidieven of geen eerdere bevacizumab-behandeling hebben ontvangen, is onderzocht in een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (AVF4095g). De studie vergeleek het effect van toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en gemcitabine chemotherapie en continuering van alleen bevacizumab tot aan progressie, met carboplatine en gemcitabine alleen.

In deze studie zijn alleen patiënten geïncludeerd met histologisch gedocumenteerd ovarium-, primair peritoneaal of tubacarcinoom dat > 6 maanden na platinumbevattende chemotherapie was gerecidiveerd en die geen chemotherapie in de recidiverende setting hadden ontvangen en geen eerdere behandeling hadden ontvangen met bevacizumab of andere VEGF-remmers of middelen met binding aan VEGF-receptoren.

In totaal werden 484 patiënten met meetbare ziekte 1:1 gerandomiseerd naar:

- Carboplatine (AUC 4, dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 8) en gelijktijdig placebo iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door placebo (iedere 3 weken) alleen tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.
- Carboplatine (AUC 4, dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> op Dag 1 en 8) en gelijktijdig bevacizumab (15 mg/kg op dag 1) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door alleen bevacizumab (15 mg/kg iedere 3 weken) tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving, bepaald door de onderzoeker middels gemodificeerde RECIST 1.0. Additionele eindpunten waren objectieve respons, duur van de respons, totale overleving en veiligheid. Een onafhankelijke review van het primaire eindpunt werd eveneens uitgevoerd.

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 20.

**Tabel 20. Werkzaamheidsresultaten van studie AVF4095g**

Progressievrije overleving (PFS)				
	Beoordeling door onderzoeksarts		Beoordeling door IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Niet-gecensureerd voor NPT</i>				
Mediane PFS (maanden)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazardratio (95%-BI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Gecensureerd voor NPT</i>				
Mediane PFS (maanden)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazardratio (95%-BI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
Objectief responspercentage				
	Beoordeling door onderzoeksarts		Beoordeling door IRC	
	Placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% patiënten met objectieve respons	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
Totale overleving				
	Placebo + C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
Mediane totale overleving (maanden)	32,9		33,6	
Hazardratio (95%-BI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-waarde	0,6479			

PFS-subgroepanalyses afhankelijk van recidief van de ziekte na de laatste platinumbehandeling zijn samengevat in tabel 21.

**Tabel 21. Progressievrije overleving vanaf de laatste platinumbehandeling tot aan recidief van de ziekte**

Tijd vanaf de laatste platinumbehandeling tot aan recidief van de ziekte	Beoordeling door onderzoeksarts	
	Placebo + C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 maanden (n = 202)		
Mediaan	8,0	11,9
Hazardratio (95%-BI)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 maanden (n = 282)		
Mediaan	9,7	12,4
Hazardratio (95%-BI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

### GOG-0213

In onderzoek GOG-0213, een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase III-onderzoek, werd de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab onderzocht bij de behandeling van patiënten met platinum-sensitief, recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die geen eerdere chemotherapie voor recidieven hebben ontvangen. Er bestond geen exclusiecriteria voor eerdere anti-angiogenese-behandeling. Het onderzoek vergeleek het effect van toevoeging van bevacizumab aan carboplatine plus paclitaxel en continuering van alleen bevacizumab tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, met carboplatine plus paclitaxel alleen.

Een totaal aantal van 673 patiënten werd gerandomiseerd in gelijke verhoudingen naar de volgende twee behandelarmen:

- CP-arm: carboplatine (AUC5) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 8 cycli.
- CPB-arm: carboplatine (AUC5) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus) en gelijktijdig bevacizumab (15 mg/kg) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 8 cycli gevolgd door alleen bevacizumab (15 mg/kg iedere 3 weken) tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

De meerderheid van de patiënten in zowel de CP-arm (80,4%) als de CPB-arm (78,9%) was blank. De mediane leeftijd was 60,0 jaar in de CP-arm en 59,0 jaar in de CPB-arm. De meeste patiënten (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) waren in de leeftijdscategorie < 65 jaar oud. De meerderheid van de patiënten in iedere behandelingsarm had een GOG PS van 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) of 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%) op baseline. Een GOG PS van 2 op baseline werd gemeld bij 0,9% van de patiënten in de CP-arm en 1,2% van de patiënten in de CPB-arm.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was totale overleving (OS). Het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS). De resultaten staan weergegeven in tabel 22.

**Tabel 22. Werkzaamheidsresultaten<sup>1,2</sup> van studie GOG-0213**

Primair eindpunt		
Totale overleving (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediane totale overleving (maanden)	37,3	42,6
Hazardratio (95%-BI) (eCRF) <sup>a</sup>	0,823 [BI: 0,680, 0,996]	
p-waarde	0,0447	
Hazardratio (95%-BI) (registratieformulier) <sup>b</sup>	0,838 [BI: 0,693, 1,014]	
p-waarde	0,0683	
Secundair eindpunt		
Progressievrije overleving (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediane PFS (maanden)	10,2	13,8
Hazardratio (95%-BI)	0,613 [BI: 0,521, 0,721]	

p-waarde	< 0,0001
----------	----------

<sup>1</sup> Finale analyse

<sup>2</sup> Tumorbeoordelingen en responsbeoordelingen werden bepaald door de onderzoeker volgens de GOG RECIST-criteria (aangepaste RECIST-richtlijn (versie 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> De hazardratio werd geschat op basis van de Cox proportionele hazardmodellen en gestratificeerd naar duur van het platinum-vrije interval voorafgaand aan deelname aan dit onderzoek volgens eCRF (elektronisch case report form) en secundaire operatieve debulking-status Ja/Nee (Ja = gerandomiseerd naar cytoreductie ondergaan dan wel geen cytoreductie ondergaan; Nee = niet geschikt of geen toestemming gegeven voor cytoreductie).

<sup>b</sup> Gestratificeerd naar duur van het behandel-vrije interval voorafgaand aan deelname aan dit onderzoek volgens het registratieformulier en secundaire operatieve debulking-status Ja/Nee.

De studie heeft het primaire eindpunt, namelijk verbetering van de OS, bereikt. De behandeling met bevacizumab van 15 mg/kg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie (carboplatine plus paclitaxel) gedurende 6 en tot 8 cycli gevolgd door alleen bevacizumab tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit resulteerde in een klinische meerwaarde en statistisch significante verbetering van OS, wanneer de gegevens afkomstig van het eCRF werden vergeleken met de behandeling met carboplatine en paclitaxel alleen.

#### MO22224

In studie MO22224 werd de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab in combinatie met chemotherapie voor platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom onderzocht. Deze studie was ontworpen als een open-label, gerandomiseerde, tweearmige fase III-studie van bevacizumab met chemotherapie (CT + BV) versus alleen chemotherapie (CT).

In totaal namen 361 patiënten deel aan deze studie en kregen chemotherapie (paclitaxel, topotecan, of gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD)) alleen of in combinatie met bevacizumab toegediend:

CT-arm (alleen chemotherapie):

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 1-uurs intraveneuze infusie op dag 1, 8, 15 en 22, elke 4 weken.
- Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 30-minuten intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15, elke 4 weken. Als alternatief kon een 1,25 mg/m<sup>2</sup> dosis toegediend worden gedurende 30 minuten op dag 1-5, elke 3 weken.
- PLD 40 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 1 mg/min intraveneuze infusie alleen op dag 1, elke 4 weken. Na de eerste cyclus kon het geneesmiddel toegediend worden als een 1-uurs infusie.

CT+BV-arm (chemotherapie plus bevacizumab):

- De gekozen chemotherapie werd gecombineerd met bevacizumab 10 mg/kg intraveneus, elke 2 weken (of bevacizumab 15 mg/kg elke 3 weken in combinatie met topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-5, elke 3 weken).

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom dat verdere progressie vertoonde binnen < 6 maanden na een voorgaande platinumtherapie bestaande uit een minimum van 4 platinumtherapie-kuren. Patiënten moesten een levensverwachting  $\geq$  12 weken hebben en geen eerdere radiotherapie van het bekken of de buik hebben gehad. De meeste patiënten hadden FIGO-stadium IIIC of stadium IV. De meerderheid van de patiënten in beide armen had een ECOG performance status (PS) van 0 (CT: 56,4% vs. CT + BV: 61,2%). Het percentage patiënten met een ECOG PS van 1 of  $\geq$  2 was 38,7% en 5,0% in de CT-arm, en 29,8% en 9,0% in de CT + BV-arm. Informatie over ras bestaat voor 29,3% van de patiënten en bijna alle patiënten waren blank. De mediane leeftijd van de patiënten was 61,0 jaar (bereik: 25-84). In totaal waren 16 patiënten (4,4%) > 75 jaar. De totale frequentie van stoppen van de behandeling wegens bijwerkingen was 8,8% in de CT-arm en 43,6% in de CT + BV-arm (voornamelijk vanwege graad 2-3 bijwerkingen) en de mediane tijd tot stoppen met de behandeling in de CT + BV-arm was 5,2 maanden vergeleken met 2,4 maanden in de CT-arm. De frequentie van stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen in de subgroep patiënten > 65 jaar was 8,8% in de CT-arm en 50,0% in de CT + BV-arm. De hazardratio voor PFS was respectievelijk 0,47 (95%-BI: 0,35; 0,62) en 0,45 (95%-BI: 0,31; 0,67) voor de subgroepen < 65 jaar en  $\geq$  65 jaar.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving, met onder andere de secundaire eindpunten objectief responspercentage en totale overleving. De resultaten staan weergegeven in tabel 23.

**Tabel 23. Werkzaamheidsresultaten van studie MO22224**

Primair eindpunt		
Progressievrije overleving*		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Mediaan (maanden)	3,4	6,7
Hazardratio (95%-BI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-waarde	< 0,0001	
Secundaire eindpunten		
Objectief responspercentage**		
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)
% patiënten met objectieve respons	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-waarde	0,0007	
Totale overleving (finale analyse)***		
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
Mediane totale overleving (maanden)	13,3	16,6
Hazardratio (95%-BI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-waarde	0,2711	

Alle analyses die in deze tabel gepresenteerd zijn, zijn gestratificeerd.

\* Primaire analyse werd gedaan met een data-'cut off'-datum van 14 november 2011.

\*\* Gerandomiseerde patiënten met meetbare ziekte op baseline.

\*\*\* De finale analyse van totale overleving werd uitgevoerd toen 266 patiënten waren overleden, overeenkomend met 73,7% van alle toegelaten patiënten.

De studie heeft het primaire eindpunt, namelijk verbetering van de PFS, bereikt. Vergelijken met patiënten behandeld met alleen chemotherapie (paclitaxel, topotecan of PLD) in de recidiverende platinum-resistente setting hadden patiënten behandeld met bevacizumab in een dosering van 10 mg/kg elke 2 weken (of 15 mg/kg elke 3 weken indien toegediend in combinatie met 1,25 mg/m<sup>2</sup> topotecan op dag 1-5 elke 3 weken) in combinatie met chemotherapie en waarbij bevacizumab gecontinueerd werd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving. De verkennende PFS-analyses en de analyses van totale overleving per chemotherapiecohort (paclitaxel, topotecan en PLD) staan samengevat in tabel 24.

**Tabel 24. Verkennende PFS-analyses en analyses van totale overleving per chemotherapiecohort**

	<b>CT</b>	<b>CT + BV</b>
<b>Paclitaxel</b>	n = 115	
Mediane PFS (maanden)	3,9	9,2
Hazardratio (95%-BI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Mediane totale overleving (maanden)	13,2	22,4
Hazardratio (95%-BI)	0,64 [0,41; 0,99]	
<b>Topotecan</b>	n = 120	
Mediane PFS (maanden)	2,1	6,2
Hazardratio (95%-BI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Mediane totale overleving (maanden)	13,3	13,8
Hazardratio (95%-BI)	1,07 [0,70; 1,63]	
<b>PLD</b>	n = 126	
Mediane PFS (maanden)	3,5	5,1
Hazardratio (95%-BI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Mediane totale overleving (maanden)	14,1	13,7
Hazardratio (95%-BI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cervixcarcinoom*GOG-0240*

De werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab werden onderzocht in combinatie met chemotherapie (paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en topotecan) bij de behandeling van patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom in studie GOG-0240, een gerandomiseerd, vierarmig, open-label, multicenter fase III-onderzoek.

Een totaal van 452 patiënten werd gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 2, elke 3 weken (q3w); of  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 2 (q3w); of  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom, adenosquameus carcinoom, of adenocarcinoom van de cervix dat niet in aanmerking kwam voor curatieve behandeling door middel van een operatie en/of bestralingstherapie en die niet eerder waren behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden.



De mediane leeftijd van de patiënten in de chemotherapiearm was 46,0 (bereik: 20-83) jaar en in de chemotherapie+bevacizumab-arm 48,0 (bereik: 22-85) jaar. In totaal waren 9,3% van de patiënten in de chemotherapiearm en 7,5% van de patiënten in de chemotherapie+bevacizumab-arm ouder dan 65 jaar.

Van de 452 op baseline gerandomiseerde patiënten was de meerderheid blank (80,0% in de chemotherapiearm en 75,3% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden plaveiselcelcarcinoom (67,1% in de chemotherapiearm en 69,6% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden aanhoudende/recidiverende ziekte (83,6% in de chemotherapiearm en 82,8% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), hadden 1-2 metastasen (72,0% in de chemotherapiearm en 76,2% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), waren de lymfeklieren betrokken (50,2% in de chemotherapiearm en 56,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm) en hadden een platinumvrij interval van  $\geq 6$  maanden (72,5% in de chemotherapiearm en 64,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was totale overleving. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren progressievrije overleving en objectief responspercentage. De resultaten van de primaire analyse en de follow-upanalyse worden respectievelijk weergegeven in tabel 25 en tabel 26 naar behandeling met bevacizumab en onderzoeksbehandeling.

**Tabel 25. Werkzaamheidsresultaten van studie GOG-0240 naar behandeling met bevacizumab**

	<b>Chemotherapie (n = 225)</b>	<b>Chemotherapie + bevacizumab (n = 227)</b>
<b>Primair eindpunt</b>		
<b>Totale overleving - Primaire analyse<sup>6</sup></b>		
Mediaan (maanden) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-waarde <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Totale overleving - Follow-upanalyse<sup>7</sup></b>		
Mediaan (maanden) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-waarde <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b>Secundaire eindpunten</b>		
<b>Progressievrije overleving - Primaire analyse<sup>6</sup></b>		
Mediane progressievrije overleving (maanden) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Hazardratio [95%-BI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-waarde <sup>5</sup> < 0,0001)	
<b>Beste totale respons – Primaire analyse<sup>6</sup></b>		
Responders (responspercentage <sup>2</sup> )	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95%-BI voor responspercentages <sup>3</sup>	[27,6% - 40,4%]	[38,8% - 52,1%]
Vershil in responspercentages	11,60%	
95%-BI voor verschil in responspercentages <sup>4</sup>	[2,4% - 20,8%]	
p-waarde (Chi-kwadraattest)	0,0117	

<sup>1</sup> Kaplan-Meierschattingen

<sup>2</sup> Patiënten en percentage van patiënten met de beste totale respons of bevestigde complete respons of partiële respons; percentage berekend bij patiënten met meetbare ziekte bij baseline.

<sup>3</sup> 95%-BI voor een binomiaal voorbeeld volgens de Pearson-Clopper methode.

<sup>4</sup> Ongeveer 95%-BI voor verschil van twee waarden volgens de Hauck-Anderson methode.

<sup>5</sup> Log-rank test (gestratificeerd).

<sup>6</sup> Primaire analyse werd uitgevoerd met data-‘cut off’-datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse.

<sup>7</sup> Follow-upanalyse werd uitgevoerd met data-‘cut off’-datum van 7 maart 2014.

<sup>8</sup> p-waarde enkel weergegeven voor beschrijvend doeleinde.

**Tabel 26. Totale overlevingsresultaten van studie GOG-0240 naar onderzoeksbehandeling**

Behandelingsvergelijking	Andere factor	Totale overleving - Primaire analyse <sup>1</sup> Hazardratio (95%- BI)	Totale overleving – Follow-upanalyse <sup>2</sup> Hazardratio (95%-BI)
Bevacizumab vs. geen bevacizumab	Cisplatine + paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 maanden; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 maanden; p = 0,0584)
	Topotecan + paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 maanden; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 maanden; p = 0,1342)
Topotecan + paclitaxel vs. cisplatine + paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 maanden; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs. 17,5 maanden; p = 0,3769)
	Geen bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 maanden; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs. 15,0 maanden; p = 0,6267)

<sup>1</sup> Primaire analyse werd uitgevoerd met data-‘cut off’-datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse.

<sup>2</sup> Follow-upanalyse werd uitgevoerd met data-‘cut off’-datum van 7 maart 2014, alle p-waarden zijn enkel weergegeven voor beschrijvend doeleinde.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met bevacizumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker, adenocarcinoom van het colon en het rectum, longkanker (kleincellig en niet-kleincellig carcinoom), nier- en nierbekkenkanker (met uitzondering van nefroblastoom, nefroblastomatose, clear cell sarcoom, mesoblastisch nefroom, renaal medullair carcinoom en rabdoïde niertumor), ovariumcarcinoom (rabdomyosarcoom en kiemceltumoren uitgezonderd), tubacarcinoom (rabdomyosarcoom en kiemceltumoren uitgezonderd), peritoneaal carcinoom (blastomen en sarcomen uitgezonderd) en cervix- en corpus uteri-carcinoom.

### *Hooggradig glioom*

Bij 2 eerdere studies met een totaal van 30 kinderen van > 3 jaar oud met recidiverend of progressief hooggradig glioom werd geen anti-tumoractiviteit waargenomen na behandeling met bevacizumab en irinotecan (CPT 11). Er is te weinig informatie om de veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen met nieuw gediagnosticeerd hooggradig glioom te bepalen.

- In een studie zonder controlegroep (PBTC-022) werden 18 kinderen met recidiverend of progressief niet-pontien hooggradig glioom (waaronder 8 met glioblastoom [WHO-graad 4], 9 met anaplastisch astrocytoom [graad 3] en 1 met anaplastisch oligodendroglioom [graad 3]) behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) met een tussenpoos van 2 weken. Na de eerste behandeling werden de kinderen behandeld met bevacizumab in combinatie met CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) eenmaal per 2 weken tot aan ziekteprogressie. Er waren geen objectieve (partiële of complete) radiologische responsen (Macdonald-criteria). Zowel arteriële hypertensie en vermoeidheid als CZS-ischemie met acute neurologische uitval werden als toxiciteit en bijwerkingen waargenomen.
- In een retrospectieve serie van een enkel instituut werden 12 opeenvolgende (2005 tot 2008) kinderen met recidiverend of progressief hooggradig glioom (3 met WHO-graad 4, 9 met

graad 3) elke 2 weken behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) en irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>). Er waren geen complete responsen en 2 partiële responsen (Macdonald-criteria).

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO25041) werden in totaal 121 patiënten in de leeftijd van  $\geq 3$  jaar tot  $< 18$  jaar met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom (HGG), behandeld met postoperatieve radiotherapie (RT) en adjuvant temozolomide met en zonder bevacizumab: intraveneus, 10 mg/kg iedere 2 weken.

Het onderzoek heeft niet het primaire eindpunt gehaald om significante verbetering van voorvalvrije overleving (EFS) aan te tonen (beoordeeld door de centrale radiologische beoordelingscommissie (CRRC)) wanneer bevacizumab werd toegevoegd aan de RT/T-arm vergeleken met RT/T alleen (hazardratio = 1,44; 95%-BI: 0,90; 2,30). Deze resultaten waren vergelijkbaar met die van verschillende sensitiviteitsanalyses en voor klinisch relevante subgroepen. De resultaten van alle secundaire eindpunten (EFS beoordeeld door de onderzoeker, ORR en OS) waren vergelijkbaar en lieten geen verbetering zien wanneer bevacizumab werd toegevoegd aan de RT/T-arm vergeleken met de RT/T-arm alleen.

De toevoeging van bevacizumab aan RT/T leverde geen klinisch voordeel op in onderzoek BO25041 bij 60 evalueerbare kinderen met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom (HGG) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### *Wekedelensarcoom*

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO20924) werden in totaal 154 patiënten in de leeftijd van  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar met nieuw-gediagnosticeerd gemetastaseerd rhabdomyosarcoom of andere wekedelen sarcomen behandeld met de standaardbehandeling (een inductiefase met ifosfamide+vincristine+ actinomycine+doxorubicine (IVADo)/ifosfamide+vincristine+actinomycine (IVA) +/- lokale behandeling gevolgd door een onderhoudsfase met vinorelbine en cyclofosfamide) met of zonder bevacizumab (2,5 mg/kg/week) gedurende een totale periode van ongeveer 18 maanden. Op het moment van de finale primaire analyse werd er door de onafhankelijke beoordelingscommissie geen statistisch significant verschil gevonden tussen de beide behandelarmen in het primaire eindpunt voorvalvrije overleving (EFS), met een hazardratio van 0,93 (95%-BI: 0,61; 1,41; p-waarde = 0,72). Het verschil in objectief responspercentage (ORR) tussen de twee behandelarmen was volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie 18% (BI: 0,6%; 35,3%) bij de weinige patiënten die een evalueerbare tumor hadden bij baseline en een bevestigde respons voordat enige lokale therapie werd gegeven: voor de behandelarm met chemotherapie 27/75 patiënten (36%, 95%-BI: 25,2%; 47,9%) en voor de behandelarm met bevacizumab+chemotherapie 34/63 patiënten (54%, 95%-BI: 40,9%; 66,6%). De finale analyses van de totale overleving (OS) toonden geen significant klinisch voordeel aan van de toevoeging van bevacizumab aan de chemotherapie bij deze patiëntenpopulatie.

De toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling leverde geen klinisch voordeel op in klinisch onderzoek BO20924 bij 71 evalueerbare kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met gemetastaseerd rhabdomyosarcoom en niet-rhabdomyosarcoom wekedelensarcoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De incidentie van bijwerkingen, waaronder bijwerkingen van graad  $\geq 3$  en ernstige bijwerkingen, was vergelijkbaar in beide behandelarmen. In geen van beide behandelarmen kwam een fatale bijwerking voor; alle overlijdensgevallen waren te wijten aan ziekteprogressie. Toevoeging van bevacizumab aan de multimodale standaardbehandeling leek goed getolereerd te worden in deze pediatrische populatie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische gegevens voor bevacizumab zijn beschikbaar uit tien klinische onderzoeken bij patiënten met solide tumoren. In alle klinische onderzoeken werd bevacizumab toegediend als een intraveneuze infusie. De infusiesnelheid was gebaseerd op verdraagzaamheid, met een initiële infusieduur van 90 minuten. De farmacokinetiek van bevacizumab was lineair bij doseringen van 1 tot 10 mg/kg.

## Distributie

De standaardwaarde voor centraal volume ( $V_c$ ) was respectievelijk 2,73 l en 3,28 l voor vrouwelijke en mannelijke patiënten, wat binnen het bereik valt zoals beschreven voor IgG's en andere monoklonale antilichamen. De standaardwaarde voor perifeer volume ( $V_p$ ) was respectievelijk 1,69 l en 2,35 l voor vrouwelijke en mannelijke patiënten, indien bevacizumab gelijktijdig werd toegediend met antineoplastische middelen. Na correctie voor lichaamsgewicht, hadden mannelijke patiënten een groter  $V_c$  (+ 20%) dan vrouwelijke patiënten.

## Biotransformatie

Beoordeling van het bevacizumab metabolisme in konijnen na een enkele intraveneuze dosis van <sup>125</sup>I-bevacizumab gaf aan dat het metabole profiel gelijk was aan wat verwacht werd voor een natuurlijk IgG-molecuul dat zich niet bindt aan VEGF. Het metabolisme en de eliminatie van bevacizumab zijn vergelijkbaar met dat van endogeen IgG, d.w.z. hoofdzakelijk via proteolytisch katabolisme door het gehele lichaam, inclusief endotheelcellen en is niet hoofdzakelijk afhankelijk van eliminatie door de nieren en de lever. Het binden van IgG aan de FcRn-receptor resulteert in een bescherming van cellulair metabolisme en een lange terminale halfwaardetijd.

## Eliminatie

De waarde voor klaring is, gemiddeld, gelijk aan respectievelijk 0,188 en 0,220 l/dag voor vrouwelijke en mannelijke patiënten. Na correctie voor lichaamsgewicht, hadden mannelijke patiënten een hogere klaring van bevacizumab (+ 17%) dan vrouwen. Volgens het twee-compartimentenmodel, is de eliminatiehalfwaardetijd 18 dagen voor een standaard vrouwelijke patiënt en 20 dagen voor een standaard mannelijke patiënt.

Lage albumine en hoge tumorlast kunnen in het algemeen een indicatie zijn voor de ernst van de ziekte. De klaring van bevacizumab was ongeveer 30% sneller bij patiënten met lage serum albuminewaarden en 7% sneller bij personen met hoge tumorlast in vergelijking met een standaardpatiënt met mediane waarden voor albumine en tumorlast.

## Farmacokinetiek bij speciale populaties

De populatie farmacokinetiek bij volwassen en pediatrie patiënten werd geanalyseerd om de effecten van demografische karakteristieken te evalueren. Bij volwassenen gaven de resultaten geen significante verschillen in de farmacokinetiek van bevacizumab aan in relatie tot leeftijd.

### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van bevacizumab te onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat de nieren niet de voornaamste organen zijn voor het metaboliseren van bevacizumab of voor de excretie.

### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van bevacizumab te onderzoeken bij patiënten met een verminderde leverfunctie, omdat de lever niet het voornaamste orgaan is voor het metaboliseren van bevacizumab of voor de excretie.

### *Pediatrie patiënten*

De farmacokinetiek van bevacizumab werd geëvalueerd door middel van een populatie-farmacokinetisch model bij 152 kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (7 maanden tot 21 jaar; 5,9 kg tot 125 kg) uit 4 klinische onderzoeken die uitgevoerd werden bij pediatrie patiënten. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de klaring en het distributievolume van bevacizumab

vergelijkbaar zijn bij pediatrie patiënten en jongvolwassenen na standaardisatie naar lichaamsgewicht, met een trend tot lagere blootstelling bij een lager lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van bevacizumab was niet leeftijdsafhankelijk wanneer rekening werd gehouden met lichaamsgewicht.

De farmacokinetiek van bevacizumab werd goed gekarakteriseerd met het pediatrie populatie-farmacokinetisch model bij 70 patiënten in onderzoek BO20924 (1,4 tot 17,6 jaar; 11,6 kg tot 77,5 kg) en 59 patiënten in onderzoek BO25041 (1 tot 17 jaar; 11,2 kg tot 82,3 kg). In onderzoek BO20924 was de blootstelling aan bevacizumab over het algemeen lager dan bij een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. In onderzoek BO25041 was de blootstelling aan bevacizumab vergelijkbaar met een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. Beide onderzoeken lieten een trend zien waarbij de blootstelling aan bevacizumab lager werd bij een lager lichaamsgewicht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies met een duur tot 26 weken bij cynomolgus-ape, werd fysieke dysplasie waargenomen bij jonge dieren met open groeischijven, bij gemiddelde bevacizumab serumconcentraties onder de verwachte humane therapeutische gemiddelde serumconcentraties. Bij konijnen, werd gezien dat bevacizumab de wondgenezing remt bij doses die lager zijn dan de voorgestelde klinische dosis. Effecten op wondgenezing bleken volledig reversibel te zijn.

Er zijn geen studies uitgevoerd om het mutagene en carcinogene vermogen van bevacizumab te beoordelen.

Er zijn geen specifieke dierproeven uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de vruchtbaarheid bij vrouwen kan echter verwacht worden daar herhaalde doses toxiciteitstudies bij dieren vermindering van de rijping van ovariumfollikels en een vermindering/afwezigheid van corpora lutea en daarmee in verband staande vermindering in gewicht van ovaria en uterus als ook een vermindering in het aantal menstruele cycli, hebben laten zien.

Bevacizumab blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan konijnen. Waargenomen effecten omvatten verminderingen in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een toegenomen aantal foetale resorpties en een verhoogde incidentie van specifiek grove en skeletachtige foetale misvormingen. Nadelige effecten op de foetus zijn waargenomen bij alle geteste doseringen, waarvan de laagste dosis resulteerde in gemiddelde serumconcentraties ongeveer 3 maal groter dan bij mensen die 5 mg/kg iedere 2 weken kregen. Informatie over foetale misvormingen, waargenomen na het op de markt komen, wordt weergegeven in rubriek 4.6 en 4.8.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trehalosedihydraat  
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat  
Dinatriumfosfaat  
Polysorbaat 20  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Er werd een concentratie-afhankelijk afbraakprofiel van bevacizumab waargenomen wanneer het verdund werd met glucoseoplossingen (5%).

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

30 maanden

#### Verdund geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 30 dagen bij 2 °C tot 8 °C plus 48 uur extra bij een temperatuur beneden 30 °C in 9 mg/ml / (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer het niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en condities tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

4 ml oplossing in een flacon (Type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber) bevat 100 mg bevacizumab.

16 ml oplossing in een flacon (Type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber) bevat 400 mg bevacizumab.

Verpakking van 1 flacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De flacon niet schudden.

Alymsys moet door een medisch deskundige op aseptische wijze bereid worden om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen. Een steriele naald en spuit moeten gebruikt worden om Alymsys te bereiden.

De benodigde hoeveelheid bevacizumab dient te worden opgezogen en verdund tot het benodigde toedieningsvolume met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De concentratie van de uiteindelijke bevacizumab-oplossing dient tussen de 1,4 mg/ml en de 16,5 mg/ml te liggen. In de meeste gevallen kan de benodigde hoeveelheid Alymsys worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie tot een totaal volume van 100 ml.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Alymsys en polyvinylchloride of polyolefine zakken of infusiesets.

Voorafgaand aan gebruik dienen parenterale oplossingen visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Alymsys kan slechts eenmalig worden gebruikt, omdat het middel geen conserveermiddel bevat. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologische werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in de module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alymsys 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie  
bevacizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon concentraat bevat 100 mg bevacizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Trehalosedihydraat, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaat, polysorbaat 20, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon van 4 ml

100 mg/4 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1509/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Alymsys 25 mg/ml steriel concentraat  
bevacizumab  
IV na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg/4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alymsys 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie  
bevacizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon concentraat bevat 400 mg bevacizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Trehalosedihydraat, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaat, polysorbaat 20, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon van 16 ml

400 mg/16 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1509/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Alymsys 25 mg/ml steriel concentraat  
bevacizumab  
IV na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

400 mg/16 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Alymsys 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevacizumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Alymsys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Alymsys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Alymsys bevat de werkzame stof bevacizumab, een humaan monoklonaal antilichaam (een type eiwit dat normaal geproduceerd wordt door het immuunsysteem om het lichaam te helpen zich te beschermen tegen infectie en kanker). Bevacizumab bindt selectief aan een eiwit dat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt genoemd. VEGF wordt aangetroffen aan de binnenkant van bloed- en lymfevaten in het lichaam. Het VEGF-eiwit zorgt ervoor dat bloedvaten binnen tumoren groeien; deze bloedvaten leveren voedingsstoffen en zuurstof aan de tumor. Wanneer bevacizumab eenmaal gebonden is aan VEGF, wordt tumorgroei voorkomen door het blokkeren van de groei van bloedvaten die voedingsstoffen en zuurstof naar de tumor brengen.

Alymsys is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde kanker van de dikke darm, d.w.z. van het colon (de karteldarm) of het rectum (de endeldarm). Alymsys wordt gebruikt in combinatie met behandeling met chemotherapie die een geneesmiddel bevat dat fluoropyrimidine heet.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde borstkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met borstkanker, wordt het toegediend in combinatie met een chemotherapiegeneesmiddel dat paclitaxel of capecitabine heet.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Alymsys zal toegediend worden in combinatie met een platinumbevattende chemotherapiekuur.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker wanneer de kankercellen bepaalde veranderingen (mutaties) hebben van het eiwit dat epidermale groeifactorreceptor (EGFR) heet. Alymsys zal toegediend worden in combinatie met erlotinib.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde nierkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met nierkanker, zal het worden toegediend met een ander type geneesmiddel dat interferon heet.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker. Wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, zal het worden toegediend in combinatie met carboplatine en paclitaxel.

Alymsys wordt in combinatie met carboplatine en gemcitabine of met carboplatine en paclitaxel toegediend bij volwassen patiënten met gevorderde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker bij wie de ziekte is teruggekomen ten minste 6 maanden na de laatste behandeling met platinumbevattende chemotherapie.

Alymsys wordt in combinatie met topotecan, of gepegyleerd liposomale doxorubicine toegediend bij volwassen patiënten met gevorderde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker bij wie de ziekte is teruggekomen binnen 6 maanden na de laatste behandeling met platinumbevattende chemotherapie.

Alymsys wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudende, teruggekomen of gevorderde baarmoederhalskanker. Alymsys zal worden toegediend in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of anders met paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor Chinese hamster ovarium (CHO) celproducten of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
- U bent zwanger.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Alymsys kan het risico op het ontwikkelen van gaten in de darmwand verhogen. Wanneer u een aandoening heeft die een ontsteking in de buik veroorzaakt (bijv. diverticulitis, maagzweren, colitis in verband met chemotherapie), bespreek dit met uw arts.
- Alymsys kan het risico op het ontwikkelen van ongewone verbindingen of gangen tussen twee organen of vaten verhogen. Het risico op het ontwikkelen van verbindingen tussen de vagina en andere delen van de darm kan verhoogd zijn als u aanhoudende, teruggekomen of gevorderde baarmoederhalskanker heeft.
- Alymsys kan het risico op bloedingen of het risico op problemen met wondgenezing na een operatie verhogen. Wanneer u een operatie moet ondergaan of wanneer u een zware operatie heeft ondergaan in de laatste 28 dagen of wanneer u nog steeds een ongenezen wond heeft als gevolg van een operatie mag u dit geneesmiddel niet toegediend krijgen.
- Alymsys kan het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties van de huid of diepere huidlagen verhogen, vooral als u gaten in de darmwand of problemen met wondgenezing heeft gehad.
- Alymsys kan het risico op hoge bloeddruk verhogen. Raadpleeg uw arts wanneer u een hoge bloeddruk heeft die niet goed onder controle is met bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Het

is belangrijk om ervoor te zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat de behandeling met Alymsys gestart wordt.

- Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- Alymsys verhoogt het risico op eiwit in uw urine, in het bijzonder wanneer u al een hoge bloeddruk heeft.
- Het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw arteriën (een type bloedvat) kan verhoogd zijn als u ouder bent dan 65 jaar, als u diabetes heeft, of als u in het verleden bloedstolsels in uw arteriën heeft gehad. Raadpleeg dan uw arts, aangezien bloedstolsels tot een hartaanval of beroerte kunnen leiden.
- Alymsys kan ook het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw aders (een type bloedvat) verhogen.
- Alymsys kan bloedingen veroorzaken, in het bijzonder tumorerelateerde bloedingen. Raadpleeg uw arts wanneer u of uw familie de neiging tot bloedingsproblemen heeft of wanneer u bloedverdunnende geneesmiddelen gebruikt om welke reden dan ook.
- Alymsys kan bloedingen in en rondom uw hersenen veroorzaken. Bespreek dit met uw arts wanneer u uitzaaiingen van uw kanker heeft die uw hersenen aantasten.
- Alymsys kan het risico op bloedingen in uw longen, waaronder ophoesten of spugen van bloed, verhogen. Bespreek dit met uw arts als u dit in het verleden heeft meegemaakt.
- Alymsys kan het risico op het ontwikkelen van een zwak hart verhogen. Het is belangrijk dat uw arts het weet als u ooit anthracyclines heeft gebruikt (bijvoorbeeld doxorubicine, een bepaald type chemotherapie dat gebruikt wordt voor de behandeling van sommige vormen van kanker) of radiotherapie op uw borst heeft gehad of een hartaandoening heeft gehad.
- Alymsys kan infecties en een afname van het aantal neutrofielen (een soort bloedcel die belangrijk is bij de bescherming tegen bacteriën) veroorzaken.
- Alymsys kan overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock) en/of infusiereacties (reacties die gerelateerd zijn aan de injectie van uw geneesmiddel) veroorzaken. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u in het verleden problemen heeft ervaren na injecties, zoals duizeligheid/gevoel van flauwvallen, benauwdheid, zwellingen of huiduitslag.
- Een zeldzame neurologische bijwerking genaamd posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is in verband gebracht met behandeling met Alymsys. Raadpleeg uw arts wanneer u hoofdpijn, veranderingen in het zicht, verwardheid of een toeval met of zonder hoge bloeddruk heeft.
- Het afsterven van botweefsel (osteonecrose) in andere botten dan de kaak is gemeld bij kinderen tot 18 jaar die werden behandeld met Alymsys. Pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, verdoofd of zwaar gevoel van de kaak, of het loszitten van een tand kunnen tekenen en symptomen zijn van botschade aan de kaak (osteonecrose). Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen ervaart.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, zelfs wanneer de bovengenoemde punten alleen in het verleden op u van toepassing waren.

Voordat u Alymsys krijgt of tijdens uw behandeling met Alymsys:

- als u pijn heeft, of pijn heeft gehad in uw mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond heeft, een verdoofd of zwaar gevoel in de kaak heeft, of als een van de tanden loszit,

vertel het dan onmiddellijk aan uw arts en tandarts.

- als u een invasieve tandheelkundige ingreep of een tandheelkundige operatie moet ondergaan, vertel uw tandarts dan dat u wordt behandeld met Alymsys, vooral als u ook bisfosfonaten per injectie in uw bloed krijgt, of heeft gekregen.

U kunt geadviseerd worden om een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u start met de behandeling met Alymsys.

Alymsys is ontwikkeld en gemaakt om kanker te behandelen door het in de bloedbaan te injecteren. Het is niet ontwikkeld of gemaakt voor injectie in het oog. Het is daarom niet toegestaan om het op deze manier te gebruiken. Wanneer Alymsys direct in het oog wordt geïnjecteerd (dit gebruik is niet goedgekeurd), kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

- infectie of ontsteking van de oogbol,
- roodheid van het oog, kleine deeltjes of vlekjes in uw zicht ("drijvers"), oogpijn,
- lichtflitsen en "drijvers" zien, wat zich kan ontwikkelen tot gedeeltelijk verlies van uw zicht,
- verhoogde oogdruk,
- bloedingen in het oog.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Alymsys bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid en het voordeel niet zijn vastgesteld in deze patiëntenpopulatie.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Alymsys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Combinatie van Alymsys met een ander geneesmiddel, genaamd sunitinibmalaat (wordt voorgeschreven bij nier- en maagdarmkanker) kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Bespreek dit met uw arts om er zeker van te zijn dat u deze combinatie van geneesmiddelen niet gebruikt.

Vertel het uw arts als u platinum- of taxaanbevattende behandelingen gebruikt voor long- of gemetastaseerde borstkanker. Deze behandelingen kunnen in combinatie met Alymsys het risico op ernstige bijwerkingen verhogen.

Vertel het uw arts indien u recentelijk radiotherapie heeft gekregen, of nog steeds krijgt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken wanneer u zwanger bent. Alymsys kan schade aan uw ongeboren baby veroorzaken omdat het de vorming van nieuwe bloedvaten kan remmen. Uw arts moet u adviseren over anticonceptie tijdens behandeling met Alymsys en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van Alymsys.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag geen borstvoeding geven aan uw baby tijdens de behandeling met Alymsys en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis Alymsys omdat dit geneesmiddel de groei en ontwikkeling van uw baby kan verstoren.

Alymsys kan de vruchtbaarheid van de vrouw aantasten. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

Premenopauzale vrouwen (vrouwen die een menstratiecyclus hebben) kunnen merken dat hun menstruatie onregelmatig wordt of niet optreedt en kunnen een verstoorde vruchtbaarheid ervaren. Heeft u een kinderwens, overleg dit dan met uw arts voordat uw behandeling start.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet aangetoond dat Alymsys uw vermogen om te rijden of machines te gebruiken vermindert. Echter, slaperigheid en flauwvallen zijn gemeld na het gebruik van Alymsys. Wanneer u symptomen krijgt die invloed hebben op uw zicht of concentratie, of op uw reactievermogen, rij dan niet en gebruik geen machines totdat de symptomen zijn verdwenen.

### **Alymsys bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

### **Dosering en frequentie van toediening**

De dosis Alymsys die nodig is, hangt af van uw lichaamsgewicht en het soort kanker dat behandeld wordt. De aanbevolen dosis is 5 mg, 7,5 mg, 10 mg of 15 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u een dosis Alymsys voorschrijven die goed is voor u. U zult eenmaal per twee of eenmaal per drie weken behandeld worden met Alymsys. Het aantal infusies dat u ontvangt, zal afhankelijk zijn van de manier waarop u op de behandeling reageert; u moet doorgaan met het gebruik van dit geneesmiddel totdat Alymsys de groei van uw tumor niet meer remt. Uw arts zal dit met u bespreken.

### **Wijze van toediening en toedieningsweg**

De flacon niet schudden. Alymsys is een concentraat voor oplossing voor infusie. Afhankelijk van de aan u voorgeschreven dosis, zal vóór gebruik een gedeelte of de gehele inhoud van de flacon met Alymsys opgelost worden in een natriumchloride-oplossing. Een arts of verpleegkundige zal u deze verdunde Alymsys-oplossing toedienen via intraveneuze infusie (een infuus in uw bloedvat). De eerste infusie zal gedurende 90 minuten worden gegeven. Wanneer dit goed verdragen wordt, zal de tweede infusie gedurende 60 minuten worden gegeven. Latere infusies kunnen gedurende 30 minuten worden toegediend.

### **De toediening van Alymsys dient tijdelijk onderbroken te worden:**

- wanneer u ernstig hoge bloeddruk krijgt, die behandeld moet worden met bloeddrukgeneesmiddelen,
- wanneer u problemen heeft met wondgenezing na een operatie,
- wanneer u een operatie ondergaat.

### **De toediening van Alymsys dient permanent gestopt te worden wanneer u het volgende ontwikkelt:**

- ernstig hoge bloeddruk die niet onder controle gebracht kan worden met bloeddrukgeneesmiddelen; of een plotselinge ernstige stijging in bloeddruk,
- aanwezigheid van eiwit in uw urine, gepaard gaande met zwelling van uw lichaam,
- een gat in uw darmwand,
- een ongewone buisvormige verbinding of doorgang tussen de luchtpijp en de slokdarm, tussen inwendige organen en huid, tussen de vagina en delen van de darm of tussen andere weefsels die normaal gesproken niet verbonden zijn (fistels) en die door uw arts ernstig gevonden worden,
- ernstige infecties van de huid of van diepere huidlagen,
- een bloedstolsel in uw aderen,
- een bloedstolsel in de bloedvaten van uw longen,
- elke ernstige bloeding.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

- U kunt een ernstige migraine ontwikkelen. Wanneer dit gebeurt, bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Uw arts zal beslissen wanneer uw volgende dosis Alymsys gegeven moet worden. U zult dit met uw arts moeten bespreken.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stoppen met de behandeling met Alymsys kan het effect op de tumorgroei beëindigen. Stop niet met de behandeling met Alymsys tenzij u dit met uw arts heeft overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De hieronder beschreven bijwerkingen zijn waargenomen wanneer Alymsys gegeven werd samen met chemotherapie. Dit betekent niet noodzakelijk dat deze bijwerkingen per se veroorzaakt werden door Alymsys.

### **Allergische reacties**

Als bij u een allergische reactie optreedt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts of aan iemand van de medische staf. De kenmerken kunnen zijn moeite met ademen of pijn op de borst. U kunt ook roodheid van de huid, blozen of huiduitslag, rillingen en beven, misselijkheid of braken, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag en bewusteloos raken.

### **U moet onmiddellijk hulp zoeken wanneer u één van onderstaande bijwerkingen ondervindt.**

Ernstige bijwerkingen die **zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, omvatten:

- hoge bloeddruk,
- gevoelloosheid van of tintelingen in de handen en voeten,
- verlaagd aantal bloedcellen, waaronder witte bloedcellen die helpen bij het bestrijden van infecties (wat samen kan gaan met koorts) en cellen die helpen om het bloed te laten stollen,
- zich zwak voelen en geen energie hebben,
- vermoeidheid,
- diarree, misselijkheid, braken en buikpijn.

Ernstige bijwerkingen die **vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, omvatten:

- perforatie van de darm,
- bloedingen, waaronder bloedingen in de longen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker,
- verstopping van de slagaders door een bloedstolsel,
- verstopping van de aders door een bloedstolsel,
- verstopping van de bloedvaten van de longen door een bloedstolsel,
- verstopping van de aders van de benen door een bloedstolsel,
- hartfalen,
- problemen met wondgenezing na een operatie,
- roodheid, vervellen, gevoeligheid, pijn of blaarvorming op de vingers of voeten,
- verlaagd aantal rode bloedcellen in het bloed,
- gebrek aan energie,
- maag- en darmaandoening,
- spier- en gewrichtspijn, spierzwakte,
- droge mond in combinatie met dorst en/of minder of donkere urine,
- ontstekingsreactie van de slijmvliezen van de mond, darm, longen en luchtwegen,



- voortplantingsorganen en urinewegen,
- zweren in de mond en de buis van de mond naar de maag, die pijnlijk kunnen zijn en problemen geven met slikken,
- pijn, waaronder hoofdpijn, rugpijn en pijn in het bekken en anale gebied,
- plaatselijke pusophoping,
- infectie, voornamelijk infectie in het bloed of in de blaas,
- verminderde bloedtoevoer naar de hersenen of een beroerte,
- slaperigheid,
- neusbloedingen,
- verhoogde hartslag,
- darmverstopping,
- afwijking bij urinetest (eiwit in de urine),
- kortademigheid of een laag zuurstofniveau in het bloed,
- infecties van de huid of van diepere huidlagen,
- fistels: ongewone buisvormige verbinding tussen inwendige organen en huid of andere weefsels die normaal gesproken niet verbonden zijn, inclusief verbindingen tussen de vagina en de darm bij patiënten met baarmoederhalskanker.
- allergische reacties (de verschijnselen kunnen zijn: moeite met ademen, roodheid van het gezicht, uitslag, lage bloeddruk of hoge bloeddruk, lage zuurstofspiegels in het bloed, pijn op de borst, of misselijkheid/braken),

Ernstige bijwerkingen die **zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers) kunnen voorkomen, omvatten:

- plotselinge allergische reacties met moeite met ademen, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewusteloos raken (anafylactische shock).

Ernstige bijwerkingen waarvan de frequentie **niet bekend** is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), omvatten:

- ernstige infecties van de huid of van onderhuidse lagen, met name als u perforaties had in de darmwand of problemen heeft gehad met wondgenezing,
- een negatief effect op de mogelijkheid van een vrouw om kinderen te krijgen (zie de paragrafen onder de lijst met bijwerkingen voor aanbevelingen),
- een hersenaandoening met verschijnselen als toevallen, hoofdpijn, verwardheid en veranderingen in het zicht (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom of PRES),
- verschijnselen die duiden op veranderingen in normale hersenfunctie (hoofdpijn, veranderingen in het zicht, verwardheid of toevallen) en hoge bloeddruk,
- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie),
- verstopping van kleine bloedvaatjes in de nieren,
- abnormaal hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen waardoor de rechterzijde van het hart harder moet werken dan normaal,
- een gat in het kraakbeen van het tussenschotje in de neus,
- een gat in de maag of darmen,
- een open zweer of gat in de slijmvliezen van de maag of dunne darm (verschijnselen kunnen buikpijn, een opgeblazen gevoel, zwarte teerachtige ontlasting of bloed in de ontlasting of bloed in uw braaksel zijn),
- bloedingen van het onderste deel van de dikke darm,
- zweren van het tandvlees met blootliggend kaakbot wat niet geneest en gepaard kan gaan met pijn en ontsteking van het omliggende weefsel (zie de paragrafen onder de lijst met bijwerkingen voor aanbevelingen),
- perforatie van de galblaas (verschijnselen kunnen buikpijn, koorts en misselijkheid/braken zijn).

**U moet zo snel mogelijk hulp zoeken wanneer u één van onderstaande bijwerkingen ondervindt.**

**Zeer vaak** (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomende bijwerkingen die niet ernstig zijn, omvatten:

- obstipatie,
- verlies van eetlust,
- koorts,
- oogproblemen (inclusief een verhoogde traanproductie),
- veranderingen in spraak,
- verandering in de smaakbeleving,
- loopneus,
- droge huid, schilferen en ontsteking van de huid, kleurveranderingen van de huid,
- gewichtsverlies,
- neusbloedingen.

**Vaak** (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomende bijwerkingen die niet ernstig zijn, omvatten:

- veranderingen in stem en heesheid.

Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een verhoogd risico op de volgende bijwerkingen:

- bloedstolsel in de slagaders, wat kan leiden tot een hersenbloeding of een hartaanval,
- vermindering van het aantal witte bloedcellen in het bloed en van cellen die helpen het bloed te stollen,
- diarree,
- misselijkheid,
- hoofdpijn,
- vermoeidheid,
- hoge bloeddruk.

Alymsys kan ook veranderingen veroorzaken in laboratoriumtesten uitgevoerd door uw arts. Hiertoe behoren een verminderd aantal witte bloedcellen, met name van het aantal neutrofielen (één soort witte bloedcellen die helpen bij de bescherming tegen infecties) in het bloed; aanwezigheid van eiwit in de urine; verlaagd kalium-, natrium- of fosforgehalte in het bloed (mineralen); verhoogd bloedsuiker; verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed (een enzym); verhoogd serumcreatinine (een eiwit dat met een bloedtest wordt gemeten om te bepalen hoe goed uw nieren werken); verminderd hemoglobine (bevindt zich in rode bloedcellen, die zuurstof dragen), dat ernstig zou kunnen zijn.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Infusieoplossingen dienen onmiddellijk na verdunning te worden gebruikt. Wanneer de infusieoplossing niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en -omstandigheden tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot

8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden in een steriele omgeving. Als de verdunning heeft plaatsgevonden in een steriele omgeving, is Alymsys stabiel gedurende 30 dagen bij 2°C tot 8°C na verdunning en gedurende een periode van 48 uur bij temperaturen tot 30°C.

Gebruik Alymsys niet als u vóór toediening fijne neerslag of verkleuring opmerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is bevacizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 tot 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen.
- Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen.
- Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen.
- De andere stoffen in dit middel zijn trehalosedihydraat, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaat, polysorbaat 20 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Alymsys bevat natrium”).

### **Hoe ziet Alymsys eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Alymsys is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Alymsys is een kleurloze tot geelachtige of bruinachtige, opalescente vloeistof in een glazen flacon met een rubberen stop. Elke flacon bevat 100 mg bevacizumab in 4 ml oplossing of 400 mg bevacizumab in 16 ml oplossing. Elke verpakking Alymsys bevat één flacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tlf: +46 40 122131

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Win Medica S.A.  
Τηλ: +30 210 7488 821

**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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tel.: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tlf: +46 40 122131

**Österreich**

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

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor bevacizumab, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Anafylactische en anafylactoïde reacties zijn opgenomen in SmPC-rubriek 4.8 onder "Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties". Echter, gezien de beschikbare gegevens over anafylactische shock uit de literatuur en spontane meldingen waaronder een nauwe temporele relatie, een positieve dechallenge en/of rechallenge en met het oog op een aannemelijk werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen bevacizumab en anafylactische shock op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die bevacizumab bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bevacizumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die bevacizumab bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.