

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onbevzi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg bevacizumabot* tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.

100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A hígításra és egyéb alkalmazásra vonatkozó ajánlások tekintetében lásd a 6.6 pontot.

*A bevacizumab rekombináns, humanizált, monoklonális antitest, melyet DNS technológiával, kínai hörcsög petefészeksejtekből állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványbarna folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Onbevzi metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómás felnőtt betegek kezelésére javallott, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva.

Az Onbevzi paklitaxellel kombinálva javallott a metasztázisos emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére. A humán epidermiális növekedési faktor receptor 2 (HER2) státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

Az Onbevzi kapecitabinnal kombinálva az olyan, metasztázisos emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a más kemoterápiás kezelési lehetőségeket, köztük a taxánokat vagy antraciklineket nem tartják megfelelőnek. Azok a betegek, akik az elmúlt 12 hónapban adjuváns taxán- és antraciklin-tartalmú kezelést kaptak, nem kezelhetők az Onbevzi és kapecitabin kombinációjával. A HER2 státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

Az Onbevzi platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, nem reszekálható, előrehaladott, metasztázisos vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott a hisztológiailag túlnyomóan laphámsejtes daganatok kivételével.

Az Onbevzi erlotinibbel kombinálva az epidermiális növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) aktiváló mutációjával együtt járó, nem reszekálható, előrehaladott, metasztázisos vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az Onbevzi interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott és/vagy metasztázisos vesesejtes karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott.

Az Onbevzi karboplatinval és paklitaxellel kombinálva az előrehaladott (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) III B, III C és IV stádiumú) epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az Onbevzi karboplatinval és gemcitabinnal vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva a platina-érzékeny epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegeknél a betegség első kiújulásának kezelésére javallott, azoknál, akik korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb vascularis endothelialis növekedési faktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibitor-, illetve VEGF-receptort célzó kezelésben.

Az Onbevzi paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva kiújult, platina-rezisztens epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott azoknál, akik korábban legfeljebb két különböző kemoterápiás kezelésben részesültek és korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF-inhibitor-, illetve VEGF-receptort célzó kezelésben (lásd 5.1 pont).

Az Onbevzi – paklitaxellel és ciszplatinnal kombinálva, illetve azoknak, akik nem kaphatnak platina-terápiát, paklitaxellel és topotekánnal kombinálva – perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ne rázza fel az injekciós üveget!

Az Onbevzi-t a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Adagolás

Metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az Onbevzi javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Metasztázisos emlőkarcinóma

Az Onbevzi javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Nem kissejtes tüdőkarcinóma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

Az Onbevzi platina-alapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig Onbevzi-monoterápia követ.

Az Onbevzi javasolt adagja 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

Az előnyös klinikai hatás mind a 7,5 mg/ttkg mind a 15 mg/ttkg adagolás mellett bizonyított a nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Az EGFR aktiváló mutációival együtt járó nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése, erlotinibbel kombinálva

Az Onbevzi-t erlotinibbel kombináló kezelés megkezdése előtt EGFR mutációs vizsgálatot kell végezni. Az álnegatív, illetve álopozitív eredmények elkerülése érdekében fontos egy megfelelően validált és robusztus módszer választása.

Ha az Onbevzi-t erlotinib mellett adják, az Onbevzi javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban alkalmazva.

Az Onbevzi-t erlotinibbel kombináló kezelést javasolt a betegség progressziójáig folytatni.

Az erlotinib adagolására és alkalmazásának módjára vonatkozóan lásd az erlotinib teljes alkalmazási előírását.

Előrehaladott és/vagy metasztázisos vesesejtes karcinóma

Az Onbevzi javasolt adagja 10 mg/ttkg, 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Elsővonalbeli kezelés

Az Onbevzi karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazandó legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül, majd az Onbevzi-t monoterápiaként kell folytatni a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 15 hónapig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, attól függően, hogy melyik következik be hamarabb. Az Onbevzi javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kiújult platina-érzékeny betegség kezelése

Az Onbevzi karboplatinval és gemcitabinnal kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 10 cikluson át, vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 8 cikluson át alkalmazandó, amelyet Onbevzi monoterápia követ a betegség progressziójáig. Az Onbevzi javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kiújult platina-rezisztens betegség kezelése

Az Onbevzi a következő szerek egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel, topotekán (hetente adva) vagy pegilált liposzómás doxorubicin. Az Onbevzi ajánlott dózisa 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Ha az Onbevzi-t topotekánnal kombinálva adják (a topotekánt 3 hetente az 1-5. napokon adva), az Onbevzi javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig ajánlott (lásd 5.1 pont, MO22224 vizsgálat).

Cervix-karcinóma

Az Onbevzi a következő kemoterápiás kezelések egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxszel és topotekán.

Az Onbevzi javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig javasolt (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nem kell az adagot módosítani.

Vesekárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot vesekárosodott betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot májkárosodott betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de adagolási javaslat nem adható.

A bevacizumabnak gyermekek és serdülők esetén a vastagbél-, végbél-, emlő-, tüdő-, petefészek-, petevezeték-, peritoneum-, cervix- és vesedaganat kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Onbevti intravénás alkalmazásra szolgál. Az első adagot 90 perc alatt kell beadni intravénás infúzióban. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálta, a második infúziót már 60 perc alatt be lehet adni. Ha a 60 perc alatt beadott infúziót a beteg jól tolerálta, az összes többi infúziót 30 perc alatt be lehet adni.

Intravénás lökés, vagy bolus formájában nem adagolható.

Az adag mellékhatások miatt történő csökkentése nem ajánlott. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni a 4.4 pontban leírtak szerint.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Az Onbevti infúzió nem adható együtt, illetve nem keverhető glükóz oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kínai hörcsög ovárium (*Chinese hamster ovary*, CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Gastrointestinalis (GI) perforatio és fistulák (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegeknél fokozódhat a gastrointestinalis perforatio és az epehólyag perforáció kialakulásának kockázata. Az intraabdominalis gyulladással járó folyamat a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője lehet a metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, ezért az ilyen betegek kezelése során óvatosan kell eljárni. A korábbi sugárkezelés a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője a bevacizumabbal kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegeknél, és minden gastrointestinalis perforatióban szenvedő beteg anamnézisében szerepelt korábbi sugárkezelés. A kezelést véglegesen be kell fejezni, ha a betegben gastrointestinalis perforatio alakul ki.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

A bevacizumabbal kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegeknél nő a vagina és a gastrointestinalis tractus bármely szakasza közötti fistulák (gastrointestinalis-vaginalis fistulák) kialakulásának kockázata. A korábbi sugárkezelés jelentős kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának, és minden GI-vaginalis fistulában szenvedő beteg anamnézisében szerepelt korábbi sugárkezelés. A karcinóma kiújulása a korábban besugárzott területen belül egy további fontos kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegeknél nagyobb lehet a fistulák kialakulásának kockázata. Véglegesen meg kell szakítani az Onbevzi-kezelést tracheo-oesophagealis fistula vagy bármilyen 4. fokozatú fistula [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] esetén. Csak kevés információ áll rendelkezésre a bevacizumab folyamatos alkalmazásáról más típusú fistulákkal bíró betegeknél. Olyan belső fistulák esetében, melyek nem a gastrointestinalis tractusból indultak ki, az Onbevzi-kezelés megszakítása megfontolandó.

Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

A bevacizumab hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulási folyamatot. Halálos kimenetelű súlyos sebgyógyulási szövődményeket, köztük anastomoticus szövődményeket is jelentettek. A terápiát egy nagy műtét után legalább 28 napig vagy a teljes sebgyógyulásig nem szabad elkezdni. Azoknál a betegeknél, akiknél a terápia során sebgyógyulási szövődmény alakult ki, a kezelést a seb teljes begyógyulásáig fel kell függeszteni. Elektív műtét esetén a kezelést fel kell függeszteni.

A bevacizumabbal kezelt betegeknél ritkán nekrotizáló fasciitist jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ez az állapot rendszerint sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistulaképződés következménye. Azoknál a betegeknél, akiknél nekrotizáló fasciitis alakul ki, az Onbevzi-kezelést végleg abba kell hagyni, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

Hypertonia (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek esetében a hypertonia incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hypertonia incidenciája valószínűleg dóziszfüggő. A már meglévő hypertoniát az Onbevzi-kezelés megkezdése előtt megfelelően kell kezelni. A bevacizumab hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hypertóniájuk volt a kezelés megkezdésekor.

A kezelés során általában ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

A legtöbb esetben a hypertoniát megfelelően kezelték az érintett beteg egyéni körülményeihez igazított standard antihypertensív kezelés alkalmazásával. Diuretikum alkalmazása nem ajánlott a hypertonia kezelésére azoknál a betegeknél, akik ciszplatin-alapú kemoterápiás kezelésében részesülnek. Az Onbevzi-kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha az orvosilag jelentős hypertonia nem kontrollálható megfelelően az antihypertensív terápiával, vagy ha a betegnél hypertensív krízis vagy hypertensív encephalopathia fejlődik ki.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek kapcsán ritkán beszámoltak olyan jelek és tünetek kialakulásáról, amelyek a PRES-re, egy ritka neurológiai megbetegedésre utalnak, ami többek között a következő jelekkel és tünetekkel jelentkezhet: görcsrohamok, fejfájás, megváltozott mentális státusz, látászavar vagy corticalis vakság hipertóniával kísérvé, vagy anélkül. A PRES diagnózisát agyi képalkotó eljárásokkal, lehetőleg mágneses rezonanciás képalkotó eljárással (MRI) meg kell erősíteni. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődik ki, a specifikus tüneteket, ezen belül a magas vérnyomást kezelni kell, az Onbevzi-kezelés abbahagyása mellett. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Proteinuria (lásd 4.8 pont)

Bevacizumab-kezelés során a proteinuria kialakulásának szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve azok a betegek, akiknek az anamnézisében hipertónia szerepel. Vannak arra utaló adatok, hogy a proteinuria valamennyi fokozata (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3] proteinuria összefüggésben lehet az adag nagyságával. Ajánlott a proteinuria tesztcsíkos módszerrel történő monitorozása a terápia megkezdése előtt és a kezelés folyamán. A bevacizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő 4. fokozatú proteinuria (nephrosis-szindróma). Azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis-szindróma alakul ki (NCI-CTCAE v.3), a kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Artériás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók, így a cerebrovascularis események (cerebrovascular accidents, CVA-k), a tranzienst ischaemiás attackok (transient ischaemic attacks, TIA-k) és a myocardialis infarctusok (MI-k) incidenciája nagyobb arányú volt a bevacizumabot és kemoterápiát kombinációban kapó betegek, mint a csak kemoterápiában részesülő betegek esetében.

Azoknál a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében artériás thromboembolia, diabetes szerepel vagy 65 évnél idősebbek, nagyobb a kockázata annak, hogy a terápia során artériás thromboemboliás reakciók alakuljanak ki. Ezeknél a betegeknél fokozott óvatossággal kell eljárni az Onbevzi-terápia során.

A kezelést véglegesen be kell fejezni azon betegek esetében, akiknél artériás thromboemboliás reakciók alakulnak ki.

Vénás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegeknél fennállhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a tüdőembóliát is.

A bevacizumab, paklitaxel és ciszplatin kombinációval kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegeknél fokozódhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata.

Az Onbevzi-kezelést meg kell szakítani életveszélyes (4. fokozatú) thromboemboliás reakciók, köztük tüdőembólia esetén (NCI-CTCAE v.3). Azokat a betegeket, akiknél 3. vagy alacsonyabb fokozatú thromboemboliás reakciók lépnek fel, szoros megfigyelés alatt kell tartani (NCI-CTCAE v.3).

Vérzések

Bevacizumabbal kezelt betegeknél fokozott a vérzés, különösen a tumorról összefüggő vérzés kockázata. Az Onbevzi-kezelést véglegesen abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akikben 3. vagy 4. fokozatú vérzés alakul ki bevacizumab-terápia során (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).

A kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisos betegeket – képalkotó eljárások eredményei vagy bizonyos jelek és tünetek alapján – rutinszerűen kizárták a bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból. Ezért ilyen betegeknél a központi idegrendszeri vérzés kockázatát prospektíven nem értékelték a randomizált klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A központi idegrendszeri vérzések jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegek állapotát monitorozni kell és az Onbevzi-kezelést abba kell hagyni koponyán belüli vérzések esetén.

Nincsenek adatok a bevacizumab biztonságossági profiljával kapcsolatosan veleszületett haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében, akik teljes dóziszú antikoaguláns kezelést kaptak thromboemboliájuk kezelésére a bevacizumab-terápia megkezdése előtt, mert az ilyen betegek ki voltak zárva a klinikai vizsgálatokból. Ezért az ilyen betegek esetében óvatosságra van szükség a terápia megkezdése előtt. Azoknál a betegeknél viszont, akiknél vénás thrombosis alakult ki a terápia során, úgy tűnt, hogy nem fordult elő nagyobb arányban 3. vagy magasabb fokozatú vérzés, ha teljes dóziszú warfarint és bevacizumabot kaptak egyidejűleg (NCI-CTCAE v.3).

Tüdővérzés/haemoptysis

A bevacizumabbal kezelt, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket veszélyeztetheti a súlyos, és egyes esetekben fatális kimenetelű tüdővérzés vagy haemoptysis. Azok a betegek, akiknél a közelmúltban tüdővérzés vagy haemoptysis alakult ki (> 2,5 ml piros vér), nem kaphatnak bevacizumab-kezelést.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelűtgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem hypertoniás betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. Az Onbevzi-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint a hypertonia vagy az anamnézisben előforduló aneurysma.

Pangásos szívelégtelenség (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatok során a pangásos szívelégtelenséghez hasonló reakciókat jelentettek. Az észlelt eltérések a balkamrai ejekciós frakció tünetmentes csökkenésétől a tünetekkel járó, kezelést vagy hospitalizációt igénylő pangásos szívelégtelenségig terjedtek. Óvatosan kell eljárni klinikailag jelentős cardiovascularis betegségekben, mint például meglévő koszorúér-betegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek bevacizumabbal történő kezelése során.

A legtöbb beteg, akinél pangásos szívelégtelenség alakult ki, metasztázisos emlőrákban szenvedett, és előzőleg antraciklin-kezelést, a bal mellkasfalat érintő sugárkezelést kapott, vagy más, a pangásos szívelégtelenség kialakulását kiváltó egyéb kockázati tényezők álltak fenn.

Az AVF3694g-vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik antraciklin-kezelést kaptak, de korábban nem részesültek antraciklin-kezelésben, a bármilyen fokozatú pangásos szívelégtelenség előfordulása nem volt gyakoribb az antraciklin+bevacizumab-csoportban, mint a csak antraciklinnel kezelt csoportban. Hármas vagy magasabb fokozatú pangásos szívelégtelenség egy kicsit gyakrabban fordult elő a kemoterápiával kombinált bevacizumabbal kezelt betegeknél, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél. Ez hasonló a metasztázisos emlőrákban végzett egyéb vizsgálatokban részt vevő, egyidejű antraciklin-kezelésben nem részesülő betegeknél megfigyelt eredményekhez (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).

Neutropenia és fertőzések (lásd 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), illetve anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték bevacizumab és egyes mielotoxikus kemoterápiás kezelések kombinációjával kezelt betegeknél, azokhoz képest, akiket csak kemoterápiával kezeltek. Ezt főleg platina- vagy taxán-alapú kezelésekkkel kombinált alkalmazásnál tapasztalták, nem kissejtes tüdőrák, metasztázisos emlőrák kezelése során, illetve paklitaxellel és topotekánnal kombinált alkalmazás esetén perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinóma kezelése során.

Túlérzékenységi reakciók beleértve az anafilaxiás sokkot és infúziós reakciók (lásd 4.8 pont)

A betegeknél fennállhat az infúziós és túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot) kialakulásának kockázata. A betegek szoros megfigyelése javasolt a bevacizumab alkalmazása közben és azt követően, hasonlóan bármely más, terápiás célból adott, humanizált monoklonális antitestet tartalmazó infúzióhoz. Ha ilyen reakció fellép, az infúzió adagolását abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Rendszeres premedikáció nem indokolt.

Állkapocs osteonecrosis (lásd 4.8 pont)

Állkapocs osteonecrosis eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt daganatos betegeknek, akiknek többsége korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést kapott, aminek megállapították, hogy állkapocs osteonecrosis kockázatával jár. Óvatosan kell eljárni a bevacizumab és intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

Az invazív fogászati beavatkozás szintén egy ismert kockázati tényező. Az Onbevzi-kezelés elkezdése előtt fogászati vizsgálat és megfelelő megelőző fogászati beavatkozás elvégzése megfontolandó. Azoknál a betegeknek, akik korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést is kaptak vagy kapnak, lehetőség szerint kerülni kell az invazív fogászati beavatkozást.

Intravitreális alkalmazás

Az Onbevzi gyógyszerformája nem alkalmas intravitreális alkalmazásra.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Súlyos szemészeti mellékhatások egyedi és csoportos eseteit jelentették a bevacizumab nem jóváhagyott intravitreális alkalmazását követően, amihez a bevacizumabot a daganatos betegek intravénás kezelésére jóváhagyott injekciós üvegekből vették. Ezen események közé tartozik a fertőzőes endophthalmitis, az intraocularis gyulladás, úgymint a steril endophthalmitis, az uveitis és a vitritis, a retinaleválás, a retina pigmenthámjának szakadása, a megnövekedett intraocularis nyomás, az intraocularis vérzés, úgymint az üvegtestbevérzés vagy a retinális vérzés és a kötőhártyavérzés. Ezek közül egyes reakciók különböző fokú látásvesztést, köztük maradandó vakságot eredményeztek.

Szisztémás hatások intravitreális alkalmazást követően

Intravitreális anti-VEGF terápiát követően a keringő VEGF koncentrációjának csökkenését igazolták. A VEGF inhibitorok intravitreális injektálását követően szisztémás mellékhatásokat, például nem ocularis haemorrhagiát, artériás thromboemboliás reakciókat jelentettek.

Petefészek-elégtelenség, illetve termékenység

A bevacizumab károsíthatja a női fertilitást (lásd 4.6 és 4.8 pont). Ezért a termékenység megőrzésére irányuló módszerek alkalmazását a fogamzóképes korú nőkkel a bevacizumab-kezelés elkezdése előtt meg kell beszélni.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes szerek hatása a bevacizumab farmakokinetikájára

Egy populáció-farmakokinetikai analízis eredményei alapján kemoterápiával történő együttes alkalmazás során a bevacizumab farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. Nem volt sem statisztikailag szignifikáns, sem klinikailag releváns különbség a bevacizumab clearance-ében olyan betegeknek, akik a bevacizumabot monoterápiában kapták, azokhoz a betegekhez hasonlítva, akik a bevacizumabot interferon alfa-2a-val, erlotinibbel vagy kemoterápiás szerrel (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin vagy ciszplatin/gemcitabin) kombinálva kapták.

A bevacizumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

A bevacizumabbal együtt alkalmazott interferon alfa-2a, erlotinib (és aktív metabolitja, az OSI-420) vagy a kemoterápiás szerek, mint például az irinotekán (és aktív metabolitja, az SN38), kapecitabin, oxaliplatin (a szabad és teljes platina-mennyiség mérésével meghatározva) és ciszplatin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. A bevacizumabnak a gemcitabin farmakokinetikájára kifejtett hatására vonatkozóan nem lehet következtetéseket levonni.

Bevacizumab és szunitinib-maleát kombinációja

Két klinikai vizsgálatban, amelyben metasztázisos vesesejtes karcinómában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumab (10 mg/ttkg kéthetente) és szunitinib-maleát (50 mg naponta) kombinációjával, 19 beteg közül 7 betegnél jelentettek mikroangiopátiás hemolitikus anaemiát (MAHA).

A MAHA egy hemolitikus rendellenesség, ami a vörösvértestek fragmentációjával, anaemiával és thrombocytopeniával járhat. Ezen kívül hypertóniát (hypertensív krízist is beleértve), kreatininszint-emelkedést és neurológiai tüneteket is megfigyeltek néhány betegnél. A bevacizumab és szunitinib-maleát alkalmazásának megszakítása után minden tünet megszűnt (lásd „Hypertonia”, „Proteinuria”, „PRES” a 4.4. pontban).

Kombináció platina- vagy taxán-alapú kezelésekkel (lásd 4.4 és 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), illetve anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték főleg platina- vagy taxán-alapú terápiákkal kezelt betegeknél, nem kissejtes tüdőkarcinóma és metasztázisos emlőkarcinóma kezelése során.

Radioterápia

A bevacizumab és a radioterápia együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

EGFR monoklonális antitestek bevacizumabot tartalmazó kemoterápiás protokollokkal kombinálva

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az EGFR monoklonális antitesteket bevacizumabot tartalmazó kemoterápiával nem szabad együttadni a metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinóma kezelésére. A metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált, III. fázisú vizsgálatok, a PACCE és a CAIRO-2 eredményei szerint az anti-EGFR monoklonális antitest panitumumab, illetve cetuximab együttes alkalmazása bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával rövidebb progressziómentes túléléshez (*progression-free survival*, PFS) és/vagy teljes túléléshez (*overall survival*, OS), és megnövekedett toxicitáshoz vezet a bevacizumab plusz kemoterápia kombináció önmagában történő alkalmazásához képest.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (és még 6 hónapig a kezelést követően).

Terhesség

A bevacizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek klinikai vizsgálati adatok. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást, köztük malformációkat igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy az IgG átjut a placentán, ezért feltételezhető, hogy a bevacizumab gátolja az angiogenezist a magzatban, és így a terhesség alatt alkalmazva vélhetően súlyos veleszületett rendellenességeket okoz. A forgalombahozatal után magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nők esetében (lásd 4.8 pont). A bevacizumab ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bevacizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Minthogy az anyai IgG átjut az anyatejbe és a bevacizumab károsan befolyásolhatja a magzat növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont), a szoptatást a terápia alatt abba kell hagyni és az utolsó bevacizumab-adag beadása után még legalább hat hónapig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevacizumab káros hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont). Egy III. fázisú, vastagbélkarcinómás betegek adjuváns kezelésére irányuló vizsgálatban, egy menopauza előtti nőknél végzett alvizsgálat azt mutatta, hogy az

újonnan kialakuló petefészek-elégtelenség incidenciája magasabb a bevacizumab-csoportban, mint a kontrollcsoportban. A bevacizumab-kezelés megszakítása után a petefészek működése a betegek többségénél helyreállt. A bevacizumab termékenységre gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bevacizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor aluszékonyságot és syncopét jelentettek a bevacizumab alkalmazása során (lásd 4.8 pont, 1. táblázat). Amennyiben a betegek olyan tüneteket tapasztalnak, melyek befolyásolják a látásukat, a koncentráció- vagy reakciókészségüket, a tünetek enyhüléséig nem tanácsos gépjárművet vezetniük vagy gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A bevacizumab biztonságossági profilját több mint 5700, különböző malignus betegségben szenvedő beteg adatainak alapján állapították meg, akiket a klinikai vizsgálatokban elsősorban bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezeltek.

A legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:

- Gastrointestinalis perforatio (lásd 4.4 pont).
- Vérzés, beleértve a tüdővérzést vagy haemoptysist is, mely gyakrabban fordul elő nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont).

Az összes klinikai vizsgálatot tekintetbe véve a leggyakoribb mellékhatások a bevacizumabbal kezelt betegek esetében a következők voltak: hypertonia, fáradtság vagy asthenia, hasmenés és hasi fájdalom.

A klinikai biztonságossági adatok analízise szerint a hypertonia és a proteinuria előfordulása a bevacizumab-terápia során valószínűleg dóziszfüggő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások gyakoriságának osztályozása a következő kategóriák szerint történik: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 1. és 2. táblázat azokat a mellékhatásokat sorolja fel a MedDRA rendszer szerinti szervrendszeri kategóriákban, amelyek összefüggtek a bevacizumab különböző kemoterápiás protokollokkal kombinált alkalmazásával, többféle indikációban történt kezelés esetén.

Az 1. táblázat minden olyan mellékhatást tartalmaz gyakoriság alapján, amelyről megállapított a bevacizumabbal fennálló ok-okozati kapcsolat az alábbiak alapján:

- a klinikai vizsgálatok karjai között észlelt összehasonlító esetek (a kontroll karhoz képest legalább 10%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 1-5. fokozatú reakciók, vagy a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 3-5. fokozatú reakciók),
- a forgalombahozatali engedély kiadását követő biztonságossági vizsgálatok,
- spontán jelentések,
- epidemiológiai vizsgálatok, valamint beavatozással nem járó vagy obszervációs vizsgálatok,
- vagy egyedi mellékhatás-bejelentések értékelése alapján.

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3-5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített.

Az 1. és a 2. táblázat adott esetben a forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatásokat is tartalmaz. Részletes információ ezekről a forgalomba hozatal követően tapasztalt mellékhatásokról a 3. táblázatban található.

A mellékhatások a különböző indikációkban észlelt legmagasabb incidenciájuknak megfelelően kerültek be az alábbi táblázatok megfelelő gyakorisági kategóriába. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Néhány mellékhatás a kemoterápia során gyakran észlelhető; azonban a bevacizumab súlyosbíthatja ezeket a reakciókat, amikor kemoterápiával kombinálják. Ilyenek például a pegilált liposzómás doxorubicin vagy kapecitabin mellett jelentkező palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, a paklitaxel vagy oxaliplatin mellett előforduló perifériás szenzoros neuropathia, a paklitaxelnél a körömbetegségek vagy a hajhullás, és az erlotinib mellett tapasztalt paronychia.

1. táblázat: Mellékhatások gyakoriság szerint felsorolva

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis, Abscessus ^{b,d} , Cellulitis, Fertőzés, Húgyúti fertőzések		Nekrotizáló fasciitis ^a		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Láz neutropenia, Leukopenia, Neutropenia ^b , Thrombocytope- nia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúziós reakci- ók ^{a,b,d}		Anafilaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hypomagne- saemia Hyponatraemia	Dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzo- ros neuropátia ^b , Dysarthria, Fejfájás, Dysgeusia	Cerebrovascula- ris történés, Syncope, Aluszékonyság		Posterior reverzibilis encephalo- pathia szind- róma ^{a,b,d}	Hyperszenzi- tív encephalo- pathia ^a	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szembetegség, Fokozott könnyezés					
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelen- ség ^{b,d} , Supraventricula- ris tachycardia				

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{b,d} , Thromboembolia (vénas) ^{b,d}	Thromboembolia (artériás) ^{b,d} , Vérzés ^{b,d} , Mélyvénás trombózis				Renális thromboticus microangiopathia ^{a,b} Aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Köhögés	Tüdővérzés vagy hae-moptysis ^{b,d} , Tüdőembólia, Hypoxia, Dysphonia ^a				Pulmonalis hypertonia ^a , Nasalis septum perforatio ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Rectalis vérzés, Stomatitis, Obstipatio, Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Emésztőrendszeri perforáció ^{b,d} Bélperforáció, Ileus, Bélezáródás, Recto-vaginalis fistulák ^{d,e} Emésztőrendszeri rendellenesség, Proctalgia				Emésztőrendszeri fekély ^a
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag-perforáció ^{a,b}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Sebgyógyulási szövődmények ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Száras bőr, Bőrelszíneződés	Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, Myalgia	Fistula ^{b,d} , Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{a,b} Nem mandibularis osteonecrosis ^{a,f}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria ^{b,d}					
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Petefészek-elégtelenség ^{b,c,d}	Kismedencei fájdalom				
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,b}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság, Láz, Fájdalom, Nyálkahártyagyulladás	Letargia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés					

Klinikai vizsgálatokban az események feljegyzésekor az összes súlyossági fokozatú mellékhatás esetében és a 3-5. súlyossági fokozatú mellékhatások esetében a betegeknek megfigyelt legmagasabb gyakoriság került jelentésre. Az adatok nincsenek a kezelések különböző időtartamára korrigálva.

^a További információkért nézze meg a 3. táblázatot „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

^b Az elnevezések az események egy csoportját fejezik ki, amely inkább orvosi terminológia, nem pedig egyedülálló állapot vagy MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Szabályozó Tevékenységek Orvosi Információs Szótára) által

javasolt elnevezés. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranzienst ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

^c Az NSABP C-08 vizsgálat 295 betegénél elvégzett alvizsgálata alapján.

^d Kiegészítő információk az alábbiakban találhatóak a „További információk egyes kiválasztott súlyos mellékhatásokról” részben.

^e A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

^f Kizárólag gyermekek és serdülők esetében figyelték meg.

2. táblázat: Súlyos mellékhatások, gyakoriság szerint felsorolva

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis, Cellulitis, Abscessus ^{a,b} , Fertőzés, Húgyúti fertőzések				Nekrotizáló fasciitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia ^a , Thrombocytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúziós reakciók ^{a,b,c}		Anafilaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidráció, Hyponatraemia				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia ^a	Cerebrovasculáris történések, Syncope, Aluszékonyság, Fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b,c} , Hyperszenzitív encephalopathia ^c
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség ^{a,b} , Supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{a,b}	Thromboembolia (artériás) ^{a,b} , Vérzés ^{a,b} , Thromboembolia (vénás) ^{a,b} , Mélyvénás trombózis				Renális thromboticus microangiopathia ^{b,c} , Aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés vagy haemoptysis ^{a,b} , Tüdőembólia, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxia				Pulmonalis hypertonia ^c , Nasalis septum perforatio ^c
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák ^{c,d} , Emésztőrendszeri rendellenesség, Stomatitis, Proctalgia				Gastrointestinalis perforatio ^{a,b} , Gastrointestinalis fekély ^c , Rectalis vérzés

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag-perforáció ^{b,c}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Sebgyógyulási szövődmények ^{a,b} , Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Fistula ^{a,b} , Myalgia, Arthralgia, Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{b,c}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria ^{a,b}				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Kismedencei fájdalom				Petefészek-elégtelenség ^{a,b}
Veszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,c}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság,	Fájdalom, Letargia, Nyálkahártyagyulladás				

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat gyakoriság szerint tartalmazza. A súlyos reakciók definíció alapján azok a mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3-5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített. Ezeket a klinikailag jelentősnek minősített mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, azonban az NCI-CTCAE 3-5. fokozatú reakciók előfordulása a kontroll karhoz képest nem érte el a legalább 2%-os különbséget. A 2. táblázat tartalmazza a csak forgalomba hozatalt követően tapasztalt klinikailag jelentős mellékhatásokat is, ezért a gyakoriság és az NCI-CTCAE súlyossági fokozat nem ismert. Ezeket a klinikailag jelentős mellékhatásokat a 2. táblázat „Gyakoriság nem ismert” oszlopa tartalmazza.

^a Az elnevezések az események egy csoportját fejezik ki, amely inkább orvosi terminológia, nem pedig egyedülálló állapot vagy MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Szabályozó Tevékenységek Orvosi Információs Szótára) által javasolt elnevezés. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranzienis ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

^b További információk lentebb, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben található.

^c További információk a 3. táblázatban „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások” található.

^d A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

Gastrointestinalis (GI) perforatio és fistulák (lásd 4.4 pont)

Bevacizumab-kezelés esetén súlyos gastrointestinalis perforációk fordultak elő.

A klinikai vizsgálatok során a gastrointestinalis perforatio kisebb mint 1%-os incidenciájáról számoltak be nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinómában, legfeljebb 1,3%-os incidenciáról a metasztázisos emlőkarcinómában, legfeljebb 2,0%-os incidenciáról a metasztázisos vesesejtes karcinómában vagy petefészek-karcinómában szenvedő betegeknél, valamint legfeljebb 2,7%-os incidenciáról (beleértve a gastrointestinalis fistulát és tályogot) metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél. Perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat (GOG-0240 vizsgálat) során a betegek 3,2%-ánál jelentettek gastrointestinalis perforációkat (összes súlyossági fokozat). Ezen betegek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült.

Ezen események megjelenési formája és súlyossága különböző volt, a natív hasi röntgenen látható szabad levegőtől kezdve, amely kezelés nélkül rendeződött, a végzetes kimenetelű, hasi abscessussal társuló intestinalis perforációig változott. Néhány esetben alapbetegségként hasüregi gyulladás állt fenn, mely vagy gyomorfekély, tumor nekrosis, diverticulitis, vagy kemoterápia által okozott colitis következtében lépett fel.

Fatális kimenetelű volt a súlyos gastrointestinalis perforációk közel egyharmada, ami az összes, bevacizumabbal kezelt beteg 0,2% – 1%-át jelenti.

A bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis fistulákat (összes súlyossági fokozat) legfeljebb 2%-os incidenciával jelentettek metasztázisos vastagbél-, végbélkarcinómában és petefészek karcinómában szenvedő betegeknél, de kevésbé gyakran, más típusú daganatokkal bíró betegeknél is közöltek.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a GI-vaginalis fistulák incidenciája 8,3% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, és 0,9% a kontrollcsoportba tartozó betegek esetében, ezeknek a betegeknek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült. A bevacizumab + kemoterápiával kezelt csoportban a GI-vaginalis fistulák előfordulása gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknél a korábban besugárzott területen belül újult ki a betegség (16,7%), szemben azokkal a betegekkel, akik nem részesültek korábban sugárterápiában és/vagy a korábban besugárzott területen belül nem újult ki a betegségük (3,6%). A csak kemoterápiában részesülő kontrollcsoportra vonatkozóan ugyanez az előfordulási gyakoriság 1,1% vs. 0,8% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél GI-vaginalis fistula alakul ki, bélelzáródás is előfordulhat, és sebészi beavatkozás, valamint sztómán át történő tehermentesítés válhat szükségessé.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.4 pont)

A bevacizumab alkalmazása súlyos fistulákkal, ezen belül halálos kimenetelű reakciókkal járt.

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-240) a nem gastrointestino-vaginalis, vesicalis vagy a női genitális traktussal kapcsolatos fistulák incidenciája 1,8% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, és 1,4% a kontrollcsoportba tartozó betegek esetében.

Nem gyakran ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) a gastrointestinalis tractuson kívül kialakuló (pl. bronchopleuralis és biliaris) fistulákat ugyancsak megfigyeltek a különböző indikációkban. Fistulákat a forgalomba hozatalt követően is jelentettek.

A reakciókat a bevacizumab-kezelés alatt különböző időpontokban jelentették, volt, hogy egy héttel, de olyan is, hogy több mint 1 évvel az Onbevi-kezelés megkezdése után, de a reakciók nagy része a kezelés első 6 hónapjában fordult elő.

Sebgyógyulás (lásd 4.4 pont)

Mínt hogy a bevacizumab hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulást, azokat a betegeket, akiknek 28 napon belül nagy műtétjük volt, kizárták a III. fázisú klinikai vizsgálatokból.

A metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinóma klinikai vizsgálataiban nem fokozódott a posztoperatív vérzés vagy sebgyógyulási szövődmények kockázata olyan betegeknél, akik a bevacizumab-kezelés megkezdése előtt 28–60 nappal nagy műtéten estek át. A nagy műtétet követő 60 napon belül előforduló posztoperatív vérzés és sebgyógyulási szövődmények megnövekedett incidenciáját észlelték, ha a beteget a műtét idején bevacizumabbal kezelték. Az incidencia 10% (4/40) és 20% (3/15) között változott.

Súlyos sebgyógyulási szövődményeket jelentettek, beleértve az anasztomózist érintő szövődményeket is, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Lokálisan recidiváló és metasztázisos emlőkarcinóma vizsgálatokban 3. – 5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 1,1%-ánál figyeltek meg, míg a kontrollkarok esetén ez a betegek legfeljebb 0,9%-ánál fordult elő (NCI-CTCAE v.3).

Petefészek-karcinómában végzett klinikai vizsgálatokban 3-5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket a bevacizumab-karon levő betegek legfeljebb 1,8%-ánál figyeltek meg, míg a kontrollkaron ez az arány 0,1% volt (NCI-CTCAE v.3).

Hypertonia (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, a JO25567 vizsgálat kivételével, a bevacizumabot tartalmazó karokon a hypertonia (mindegyik fokozat) teljes incidenciája legfeljebb 42,1%, míg a kontrollcsoportban legfeljebb 14% volt. Az NCI-CTC 3. és 4. fokozatú hypertonia teljes incidenciája a bevacizumabbal kezelt betegek körében 0,4% – 17,9% között volt. Négyes fokozatú hypertonia (hypertensiv krízis) a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 1,0%-ánál, míg a csak ugyanazzal a kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,2%-ánál fordult elő.

A JO25567 vizsgálatban, az EGFR aktiváló mutációjával együtt járó nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek esetében a hypertonia összes fokozatát az első vonalbeli terápiaként bevacizumabot erlotinibbel kombináló kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbel kezelt betegek 14,3%-ánál figyelték meg. Hármask fokozatú hypertonia a bevacizumabot erlotinibbel kombináló kezelésben részesülő betegek 60,0%-ánál, míg a csak erlotinib-kezelésben részesülő betegek 11,7%-ánál fordult elő. Négyes és 5. fokozatú hypertoniás esemény nem fordult elő.

A hypertoniát orális vérnyomáscsökkentőkkel pl. angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal, diuretikumokkal és kalciumcsatorna-blokkolókkal általában megfelelően lehetett beállítani. Emiatt ritkán került sor a bevacizumab-kezelés megszakítására vagy hospitalizációra.

Hypertensiv encephalopathia nagyon ritka eseteiről számoltak be, melyek némelyike végzetes volt.

A bevacizumab-kezelés miatt fellépő hypertonia kockázata nem állt összefüggésben a beteg terápia kezdetén mért kiindulási értékeivel, az alapbetegségével vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiával.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek esetében ritkán olyan jelek és tünetek kialakulását jelentették, amelyek megegyeznek egy ritka neurológiai betegség, a PRES tüneteivel. Jeletkezhettek görcsök, fejfájás, megváltozott mentális állapot, látási zavarok vagy kortikális vakság, társuló magas vérnyomással vagy anélkül. A PRES klinikai megjelenése gyakran nem specifikus, ezért a PRES diagnózis agyi képalkotó eljárással, elősorban MRI vizsgálattal való megerősítést igényel.

Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődött ki, a tünetek korai felismerése és megfelelő specifikus kezelése pl. a hypertonia kontrollja (amennyiben súlyos nem kontrollált hypertoniával társul),

valamint egyidejű bevacizumab-terápia megszakítása javasolt. A tünetek rendszerint megszűnnek vagy javulnak a kezelés megszakítása után néhány napon belül, azonban néhány beteg neurológiai maradványtüneteket tapasztalt. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

A klinikai vizsgálatok során 8 PRES esetet jelentettek. A diagnózist nyolcból két esetben nem erősítették meg radiológiailag MRI vizsgálattal.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban proteinuriát a bevacizumabbal kezelt betegek 0,7% – 54,7%-ánál jelentettek.

A proteinuria súlyossága a klinikailag tünetmentes, átmeneti, nyomokban észlelhető proteinuriától a nephrosis szindrómáig terjedt, túlnyomó többségük 1. fokozatú proteinuria volt (NCI-CTCAE v.3). Hármas fokozatú proteinuriát a kezelt betegek legfeljebb 10,9%-ánál jelentettek. Négyes fokozatú proteinuria (nephrosis-szindróma) a kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál fordult elő. A bevacizumab-kezelés megkezdése előtt javasolt proteinuriára vizsgálni. Ha a vizelet proteinszintje ≥ 2 g /24 óra volt, akkor a legtöbb klinikai vizsgálatban a bevacizumab adását mindaddig felfüggesztették, amíg az vissza nem tért a < 2 g/24 óra szintre.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, mindegyik indikációs területre vonatkozóan az NCI-CTCAE v.3. szerinti 5. fokozatú vérzések teljes incidenciája 0,4% és 6,9% közé esett a bevacizumabbal kezelt betegeknél, míg a kemoterápiával kezelt kontrollcsoportban ez az érték legfeljebb 4,5% volt.

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú vérzéseket jelentettek a bevacizumabot paklitaxellel és topotekánnal kombináló kezelésben részesülő betegek legfeljebb 8,3%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 4,6%-ánál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt vérzések elsősorban tumorról kapcsolatos vérzések (lásd alább) és kismértékű mucocutan vérzések (pl. orrvérzés) voltak.

Tumorról kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

A vizsgálatokban nagyfokú vagy masszív tüdővérzést vagy haemoptysist elsősorban nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban figyeltek meg. Kockázati tényezők lehetnek a laphámsejtes hisztológia, a reumaellenes vagy gyulladáscsökkentő szerekkel történő kezelés, az antikoaguláns kezelés, a korábbi sugárkezelés, a bevacizumab-terápia, atherosclerosis az anamnézisben, a tumor centrális lokalizációja és a tumorok kavitéciója a terápia előtt vagy alatt. A tényezők közül csak a bevacizumab-terápia és a laphámsejtes hisztológia mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a vérzéssel. Azokat a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket, akiknél ismert volt, hogy hisztológiájuk laphámsejtes vagy kevert, de túlnyomóan laphámsejtes, kizárták a további III. fázisú vizsgálatokból, míg azok a betegek, akiknél a tumor hisztológiája ismeretlen volt, részt vettek a vizsgálatban.

Nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél, kizárva a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú betegeket, a különböző fokozatú reakciók gyakorisága legfeljebb 9,3% volt a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, a csak kemoterápiával kezelt betegeknél észlelt legfeljebb 5%-kal szemben. 3–5. fokozatú reakciókat a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 2,3%-ánál, míg a csak kemoterápiás kezelésben részesülő csoportban a betegek kevesebb mint 1%-ánál figyeltek meg (NCI-CTCAE v.3). A nagyfokú vagy masszív tüdővérzés vagy haemoptysis hirtelen léphet fel és a súlyos tüdővérzések legfeljebb kétharmada halálos kimenetelű volt.

Emésztőrendszeri vérzéseket, beleértve a végbélvérzést és a melaenát, jelentettek vastagbél- vagy végbélrákban szenvedő betegeknél, és ezeket a tumorról összefüggő vérzéseknek tekintették.

Tumorról kapcsolatos vérzést ritkán más típusú és elhelyezkedésű tumorerő esetén is megfigyeltek, így pl. központi idegrendszerben (*central nervous system, CNS*) fellépő vérzést a CNS metasztázisos betegeknél (lásd 4.4 pont).

A központi idegrendszeri vérzés előfordulásának gyakoriságát kezeletlen CNS metasztázisos betegeknél prospektíven nem értékelték randomizált klinikai vizsgálatokban. Különbözö típusú tumorokban szenvedö betegeken végzett, 13 lezárt, randomizált vizsgálat adatain alapuló feltáró retrospektív analízis szerint, 91 bevacizumabbal kezelt agyi metasztázisos beteg közül 3 betegnél (3,3%) tapasztaltak CNS vérzést (mind 4. fokozatú), szemben a 96 bevacizumabbal nem kezelt beteg közül tapasztalt egy (1%) esettel (5. fokozatú). Két további vizsgálatban, amelyben már kezelt agyi metasztázisos betegeket vizsgáltak (kb. 800 beteg részvételével), az interim biztonságossági analízis idejében a 83 bevacizumabbal kezelt beteg közül 1 esetben (1,2%) jelentettek 2. fokozatú CNS vérzést (NCI-CTCAE v.3).

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve mucocutan vérzés a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 50%-ánál fordult elő. Ezek közül a leggyakrabban előforduló vérzés a NCI-CTCAE v.3 szerinti 1. fokozatú orrvérzés volt, mely 5 percnél rövidebb ideg tartott, orvosi beavatkozás nélkül megszűnt és nem volt szükség a bevacizumab-kezelés semmiféle változtatására. A klinikai biztonságossági adatok alapján az enyhe mucocutan vérzés (pl. orrvérzés) incidenciája dóziszfüggö lehet.

Előfordultak kevésbé gyakori, más helyen fellépö, kiséfokú mucocutan vérzéses reakciók is, pl. gingiva vérzés vagy vaginális vérzés.

Thromboembolia (lásd 4.4 pont)

Artériás thromboembolia: Az artériás thromboemboliás reakciók incidenciájának emelkedését észlelték a bevacizumabbal kezelt betegeknél minden indikációban, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranziens ischaemiás attackokat, és egyéb artériás thromboemboliás reakciókat.

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája legfeljebb 3,8% a bevacizumabot tartalmazó karokon, míg legfeljebb 2,1% volt a kemoterápiás kontrollkarokon. Halálos kimenetelű eseteket a bevacizumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek. Cerebrovasculáris eseményeket (beleértve a tranziens ischaemiás attack-okat) a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 2,7%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,5%-ánál jelentettek. Myocardialis infarctust az bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,7%-ánál jelentettek.

Az AVF2192g klinikai vizsgálatba, amelyben a bevacizumabot 5-fluorouracil/folinsavval kombinálva vizsgálták, olyan metasztázisos vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedö betegeket vontak be, akiknél irinotekán-kezelés nem volt alkalmazható. Ebben a vizsgálatban artériás thromboemboliás reakciókat figyeltek meg a bevacizumabbal kezelt betegek 11%-ánál (11/100), míg a kemoterápiával kezelt kontrollcsoportban a betegek 5,8%-ánál (6/104).

Vénás thromboembolia: A klinikai vizsgálatokban a vénás thromboemboliás reakciók incidenciája az bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban és a csak kemoterápiával kezelt kontrollcsoportban hasonló volt. A vénás thromboemboliás reakciók között mélyvénás thrombosis, tüdőembólia és thrombophlebitis fordult elő.

A vénás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája 2,8% – 17,3% között volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, míg 3,2% – 15,6% között volt a kontrollkaroknál az összes indikációra kiterjedö klinikai vizsgálatokban.

3–5. súlyossági fokozatú (NCI-CTCAE v.3) vénás thromboemboliás reakciókat a kemoterápiával és bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 7,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek

legfeljebb 4,9%-ánál jelentettek (az összes indikációban, kivéve a perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómát).

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és ciszplatin-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 15,6%-ánál, míg a paklitaxellel és ciszplattinnal kezelt betegek legfeljebb 7,0%-ánál jelentettek 3–5. fokozatú vénás thromboemboliát.

Azoknál a betegeknél, akiknél vénás thromboemboliás reakció fordult elő, nagyobb lehet az ismételt kialakulás kockázata, ha bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelésben részesülnek, mintha csak kemoterápiát kapnak.

Pangásos szívelégtelenség

A bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban pangásos szívelégtelenséget minden eddig vizsgált tumor esetében megfigyeltek, de elsősorban a metasztázisos emlőkarcinómában szenvedő betegeknél fordult elő. Négy, III. fázisú vizsgálatban (AVF2119g, E2100, BO17708 és AVF3694g) metasztázisos emlőkarcinómában szenvedő betegeknél 3. vagy magasabb fokozatú (NCI-CTCAE v.3) pangásos szívelégtelenséget a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 3,5%-ánál jelentettek, szemben a kontrollkaron észlelt legfeljebb 0,9%-kal. Az AVF3694g-vizsgálatban az antraciklinnel és bevacizumabbal kezelt betegeknél a 3. vagy magasabb fokozatú pangásos szívelégtelenség incidenciája a megfelelő bevacizumab- és kontrollkaron hasonló volt a más, metasztázisos emlőkarcinómában végzett vizsgálatokban észleltekhöz: 2,9% az antraciklin + bevacizumab-karon és 0% az antraciklin + placebokaron. Emellett az AVF3694g-vizsgálatban a bármilyen fokozatú pangásos szívelégtelenség incidenciája hasonló volt az antraciklin + bevacizumab-karon (6,2%) és az antraciklin + placebokaron (6,0%).

A legtöbb olyan betegnél, akiknél a metasztázisos emlőkarcinóma klinikai vizsgálatai során pangásos szívelégtelenség alakult ki, megfelelő orvosi kezelés után a tünetek és/vagy a balkamrai működés javult.

A bevacizumabbal végzett legtöbb klinikai vizsgálatban, a terápia megkezdésekor NYHA (New York Heart Association) II-IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek ki lettek zárva a vizsgálatból, ezért a pangásos szívelégtelenség kockázatára vonatkozóan nincs adat ebben a betegcsoportban.

A korábbi antraciklin-expozíció és/vagy a mellkasfal előzetes besugárzása lehetséges kockázati tényezők a pangásos szívelégtelenség kifejlődése szempontjából.

A pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciáját figyelték meg egy klinikai vizsgálatban, amelyben diffúz, nagy B-sejtes lymphómában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumabbal és 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózisu doxorubicinnel. Ebben a III. fázisú klinikai vizsgálatban a rituximab/ciklofoszfamid/doxorubicin/vinkrisztin/prednizon (R-CHOP) plusz bevacizumab kezelést hasonlították össze a bevacizumab nélküli R-CHOP kezeléssel. Míg a pangásos szívelégtelenség incidenciája mindkét karon a doxorubicin terápiánál korábban megfigyelt érték felett volt, ez a ráta magasabb volt az R-CHOP plusz bevacizumab-karon. Ezen eredmények alapján a megfelelő kardiális vizsgálómódszerekkel végzett szoros klinikai megfigyelés megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív doxorubicin dózist kaptak bevacizumabbal kombinálva.

Túlérzékenységi reakciók beleértve az anafilaxiás sokkot és infúziós reakciók (lásd 4.4 pont és A forgalomba hozatal követő tapasztalatok c. részt alább)

Néhány klinikai vizsgálatban anafilaxiás és anafilaktoid típusú reakciókat gyakrabban jelentettek azoknál a betegeknél, akik a bevacizumabot kemoterápiával kombinálva kapták, azokhoz a betegekhez képest, akiknél a kemoterápiát önmagában alkalmazták. Ezen reakciók incidenciája néhány bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatban gyakori (maximum 5% a bevacizumabbal kezelt betegeknél).

Fertőzések

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú fertőzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 24%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 13%-ánál.

Petefészek-elégtelenség, illetve termékenység (lásd 4.4 és 4.6 pont)

Az NSABP C-08 jelzésű III. fázisú vizsgálatban, ahol a bevacizumabot a vastagbélkarcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló petefészek-elégtelenség (meghatározás szerint: 3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea, ≥ 30 millió NE/ml FSH-szint és negatív szérumbéta-hCG terhességi teszt) incidenciáját 295 menopausa előtti nőnél értékelték. Újonnan kialakuló petefészek-elégtelenséget az mFOLFOX-6 csoportban a betegek 2,6%-ánál jelentettek, szemben az mFOLFOX-6 + bevacizumab-csoportban észlelt 39%-kal. A bevacizumab-kezelés megszakítása után az értékelt nők 86,2%-ánál a petefészek működése helyreállt. A bevacizumab-kezelés termékenységre gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

Laboratóriumi eltérések

A bevacizumab-kezelés csökkent neutrophilszámot, csökkent fehérvérsejtszámot és a vizeletben fehérjeürítést okozhat.

A klinikai vizsgálatokat tekintetbe véve a következő 3. és 4. fokozatú (NCI-CTCAE v.3) laboratóriumi eltérések jelentek meg a bevacizumabbal kezelt betegeknél a megfelelő kontrollcsoportokhoz viszonyított legalább 2%-os különbséggel: hyperglykaemia, csökkent hemoglobin, hypokalaemia, hyponatraemia, csökkent fehérvérsejtszám, megnövekedett nemzetközi normalizált arány (INR).

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérumkreatinin-szint proteinuriával együttjáró, vagy anélkül tapasztalható átmeneti emelkedése (a kiindulási érték 1,5–1,9-szeres tartományában) a bevacizumab alkalmazásához köthető. A bevacizumabbal kezelt betegeknél megfigyelt emelkedett szérumkreatinin-szint nem járt együtt a vesekárosodás klinikai manifesztációjának magasabb incidenciájával.

Más különleges betegcsoportok

Idősek

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a bevacizumab-kezelésben részesülő 65 év feletti betegeknél nő az artériás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovascularis eseményeket (CVA-k), a tranziens ischaemiás attackokat, (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k). A 65 évesnél idősebb, bevacizumabbal kezelt betegeknél – a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest – gyakrabban előforduló reakciók a következők voltak: 3–4. fokozatú leukopenia és thrombocytopenia (NCI-CTCAE v.3), a neutropenia minden fokozata, hasmenés, hányinger, fejfájás és fáradtság (lásd 4.4 és 4.8 pont a Thromboembolia címszó alatt). Egy klinikai vizsgálatban a ≥ 3 . fokozatú hypertonia előfordulása kétszer olyan magas volt a 65 éven felüli korosztályban, mint a fiatalabb korcsoportban (<65 év). Egy platina-rezisztens kiújult petefészek-karcinómában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban alopeciát, nyálkahártya-gyulladást, perifériás szenzoros neuropathiát, proteinuriát és hypertoniát is jelentettek, és a megjelenésük legalább 5%-kal magasabb volt a kemoterápia+bevacizumab-karon bevacizumabbal kezelt ≥ 65 éves betegek körében, szemben a bevacizumabbal kezelt <65 éves betegek csoportjával.

A bevacizumabbal kezelt 65 év feletti betegeknél az egyéb reakciók, köztük a gastrointestinalis perforatio, a sebgyógyulási szövődmények, a pangásos szívelégtelenség és a vérzés incidenciájának növekedését nem észlelték a 65 évesekhez vagy ennél fiatalabbakhoz képest.

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb serdülők és gyermekek esetében nem igazolták.

A BO25041 klinikai vizsgálatban a bevacizumabot újonnan diagnosztizált supratentoriális, infratentoriális, cerebellaris, peduncularis „high-grade” gliómában szenvedő gyermekek és serdülők

esetében műtétet követő sugárkezelés és egyidejűleg alkalmazott temozolomid mellett adva a biztonságossági profil hasonló volt az egyéb daganattípusok esetén bevacizumabbal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

A BO20924 klinikai vizsgálatban a bevacizumab metasztázisos rhabdomyosarcomában és nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában standard kezeléssel történő együtt alkalmazása során a biztonságossági profil a bevacizumabbal kezelt gyermekek esetében hasonló volt a bevacizumabbal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

A bevacizumab alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem engedélyezett. A szakirodalmi beszámolók alapján nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg 18 évesnél fiatalabb, bevacizumabbal kezelt betegeknél.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

3. táblázat A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások (gyakoriság*)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nekrotizáló fasciitis, rendszerint a sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistula képződés (ritka) következménye (lásd még 4.4 pont).
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók és infúziós reakciók (gyakori); a következő lehetséges kísérő tünetekkel: dyspnoe vagy légzési nehézség, kipirulás vagy vörösség vagy bőrkiütés, hypotensio vagy hypertensio, csökkent oxigénszaturáció, mellkasi fájdalom, izommerevség és hányinger vagy hányás (lásd még a 4.4 pontban és a <i>Túlérzékenységi reakciók és infúziós reakciók</i> részben fent) Anafilaxiás sokk (ritka) (lásd még 4.4 pont)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Hypertensiv encephalopathia (nagyon ritka) (lásd még a 4.4 pontban, valamint <i>Hypertonia</i> a 4.8 pontban) Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (ritka) (lásd még 4.4 pont)
Érbetegségek és tünetek	Renális thrombotikus mikroangiopathia, ami klinikailag proteinuriaként nyilvánulhat meg (a gyakoriság nem ismert) szunitinibbel történő együttes alkalmazáskor vagy anélkül. További információt a proteinuriáról lásd a 4.4 pontban, és a <i>Proteinuria</i> című részt a 4.8 pontban.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrsövény-perforáció (a gyakoriság nem ismert) Pulmonális hypertonia (a gyakoriság nem ismert) Dysphonia (gyakori)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztőrendszeri fekély (a gyakoriság nem ismert)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Epehólyag-perforáció (a gyakoriság nem ismert)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Állkapocs osteonecrosis (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt betegeknél, melyek többsége olyan betegnél jelentkezett, akinél az állkapocs osteonecrosis kockázati tényezői fennálltak, különös tekintettel az intravénás biszfoszfonát-kezelésre és/vagy az anamnézisben szereplő invazív fogászati beavatkozásokat igénylő fogászati betegségekre (lásd még 4.4 pontban). Nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg bevacizumabbal kezelt gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.8 pont, <i>Gyermekek és serdülők</i>)

Szervrendszer	Mellékhatások (gyakoriság*)
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek	Magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab-monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nőknél (lásd 4.6 pont)

* a megadott gyakoriság a klinikai vizsgálati adatokból származik

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb humán adag, melyet vizsgáltak (20 mg/ttkg intravénásan 2 hetente) súlyos migrént váltott ki több betegnél.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, daganatellenszerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01F G01

Az Onbevzi egy biohasonló (*biosimilar*) gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A bevacizumab kötődik a vascularis endothelialis növekedési faktorhoz (VEGF, vascular endothelial growth factor), a vasculogenesis és az angiogenesis legfontosabb szabályozó molekulájához, és ezáltal gátolja a VEGF kötődését az endothelialis sejtek felszínén található receptoraihoz, az Flt-1-hez (VEGFR-1) és a KDR-hez (VEGFR-2). A VEGF biológiai aktivitásának semlegesítése csökkenti a tumor vascularizációját, normalizálja a tumor megmaradó érrendszerét és gátolja a tumor új érrendszerének kialakulását, ezáltal gátolja a tumor növekedését.

Farmakodinámiás hatások

A bevacizumabot, vagy annak eredeti egérintestjét úgynevezett meztelen egéren végzett tumoros xenotranszplantációs modellekbe juttatva, kiterjedt tumorelles hatást észleltek a humán tumorokon, beleértve a colon, az emlő, a pancreas és a prostata tumorokat. A metasztázis progressziója megállt és csökkent a microvascularis permeabilitás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az ajánlott adagolás (5 mg/ttkg, 2 hetente) biztonságosságát és hatásosságát metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában vizsgálták, három randomizált, aktív kontrolllos klinikai vizsgálatban, fluoropirimidin-alapú, elsővonalbeli kemoterápiával kombinálva. A bevacizumabot két különböző kemoterápiás protokollal kombinálták:

- AVF2107g: ciklusonként hetente irinotekán/bolus 5-fluorouracil/folinsav- (IFL) kezelés összesen 4 hétig, 6-hetes ciklusokban (Saltz kezelési protokoll).

- AVF0780g: ciklusonként kombinációban bolus 5-fluorouracil/folinsav (5-FU/FA), melyet összesen 6 hétig adtak 8-hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési protokoll).
- AVF2192g: ciklusonként kombinációban bolus 5-FU/FA összesen 6 hétig, 8 hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési protokoll) olyan betegeknek, akik nem voltak optimális jelöltek az elsővonalbeli irinotekán-kezelésre.

További három vizsgálatot végeztek bevacizumabbal a metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkel: elsővonalbeli kezelésként (NO16966), másodvonalbeli kezelésként azoknál, akik előzőleg nem részesültek bevacizumab-kezelésben (E3200) és másodvonalbeli kezelésként azoknál, akik korábban bevacizumab-kezelésben részesültek betegségük elsővonalbeli progresszóját követően (ML18147). Ezekben a vizsgálatokban a bevacizumab a következő adagolási sémákban került beadásra, FOLFOX-4-gyel (5-FU/leukovorin/oxaliplatin), XELOX-szal (kapecitabin/oxaliplatin) és fluoropirimidinnel/irinotekánnal és fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal kombinációban:

- NO16966: 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente szájon át adott kapecitabinnal és intravénás oxaliplatinnal (XELOX) kombinálva, vagy 5 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ.
- E3200: 10 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél.
- ML18147: 5,0 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente fluoropirimidinnel/irinotekánnal vagy fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal kombinálva olyan betegeknél, ahol az elsővonalbeli bevacizumab-kezelést követően a betegség progressziója következett be. Az irinotekán- vagy az oxaliplatin-tartalmú kezelési protokollra történő váltás attól függött, hogy az elsővonalbeli kezelés során oxaliplatint vagy irinotekánt alkalmaztak.

AVF2107g

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós, klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és IFL kombinációját értékelték a metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinóma elsővonalbeli kezelésében.

Nyolcszáztizenhárom beteg kapott random módon vagy IFL + placebokezelést (1. csoport) vagy IFL + bevacizumab-kezelést (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport). Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (3. csoport) kezelést kapott. A 3. csoportba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abbahagyták, amikor a bevacizumab + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult. Az összes kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6%-ának volt 0 az ECOG (European Cooperative Group) teljesítménystátusza, 43%-ának 1 és 0,4%-ának 2. 15,5% kapott előzetesen radioterápiát és 28,4% kemoterápiát.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági változó az OS volt. Az IFL kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte az OS-t, a PFS-t és a teljes válaszarányt (lásd 4. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet az OS-val értékelték, megfigyelték mindegyik, előre meghatározott jellemzőkkel rendelkező beteg alcsoportban, beleértve a kort, nemet, teljesítménystátuszt, a primer tumor helyét, az érintett szervek számát és a metasztázisos betegség időtartamát.

A bevacizumabbal kombinált IFL-kemoterápia hatásosságra vonatkozó eredményeit a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat Az AVF2107g-vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. csoport IFL + placebo	2. csoport IFL + bevacizumab ^a
A betegek száma	411	402
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	15,6	20,3

	AVF2107g	
	1. csoport IFL + placebo	2. csoport IFL + bevacizumab ^a
95%-os CI	14,29–16,99	18,46–24,18
Relatív házárdb	0,660 (<i>p</i> -érték = 0,00004)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	6,2	10,6
Relatív házárdb	0,54 (<i>p</i> -érték < 0,0001)	
Teljes válaszarány		
Arány (%)	34,8	44,8
	(p-érték = 0,0036)	

^a 5 mg/ttkg 2 hetente

^b a kontrollcsoporthoz viszonyítva

A 3. csoportba (5-FU/FA + bevacizumab) randomizált 110 beteg esetében ennek a karnak a megszüntetését megelőzően a medián OS 18,3 hónap és a medián PFS 8,8 hónap volt.

AVF2192g

Ez egy II. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték 5-FU/FA-val kombinálva, mint elsővonalbeli kezelést, olyan metasztázisos colorectalis daganatos betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek elsővonalbeli irinotekán-kezelésre. Százöt beteget randomizáltak az 5-FU/FA + placebo-csoportba és 104 beteget az 5-FU/FA + bevacizumab-csoportba (5 mg/ttkg 2 hetente). A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az 5-FU/FA terápiát bevacizumabbal (5 mg/ttkg 2 hetente) kiegészítve nőtt az objektív válaszarány, szignifikánsan megnyúlt a PFS idő és a túlélés hosszabbodásának tendenciája volt megfigyelhető a csak 5-FU/FA kemoterápiához hasonlítva.

AVF0780g

Ez egy II. fázisú, randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és 5-FU/FA kombinációt vizsgálták, mint a metasztázisos colorectalis karcinóma elsővonalbeli kezelését. A medián életkor 64 év volt. A betegek 19%-a kapott előzetesen kemoterápiát és 14% radioterápiát. Hetvenegy beteget randomizáltak kezeltek vagy bolus 5-FU/FA-val, vagy 5-FU/FA + bevacizumabbal (5 mg/ttkg 2 hetente). Egy harmadik, 33 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab-kezelést (10 mg/ttkg 2 hetente) kapott. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték. A vizsgálat elsődleges végpontja az objektív válaszarány és a PFS volt. A 2 hetente 5 mg/ttkg bevacizumab hozzáadása az 5-FU/FA-kezeléshez nagyobb objektív válaszarányt, hosszabb PFS-t és a túlélés hosszabbodásának tendenciáját eredményezte a csak 5-FU/FA kemoterápiához viszonyítva (lásd 5. táblázat). Ezek a hatásossági adatok összhangban vannak az AVF2107g-vizsgálat eredményeivel.

Az AVF0780g- és AVF2192g-vizsgálatokban a bevacizumab és 5-FU/FA kemoterápia kombinációjának hatásossági eredményeit mutatja az 5. táblázat.

5. táblázat Az AVF0780g- és AVF2192g-vizsgálat hatásossági eredményei

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
A betegek száma	36	35	33	105	104
Teljes túlélés					
Medián idő (hónap)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95%-os CI				10,35–16,95	13,63–19,32
Relatív házárdb	-	0,52	1,01		0,79
p-érték		0,073	0,978		0,16

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Progressziómentes túlélés					
Medián idő (hónap)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Relatív hazard		0,44	0,69		0,5
p-érték	-	0,0049	0,217		0,0002
Teljes válaszarány					
Arány (százalék)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95%-os CI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-érték		0,029	0,43		0,055
A válasz időtartama					
Medián idő (hónap)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (hónap)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a 5 mg/ttkg 2 hetente

^b 10 mg/ttkg 2 hetente

^c a kontrollkarhoz viszonyítva

NR= nem érte el (*not reached*)

NO16966

Ez egy III. fázisú, randomizált, (a bevacizumab tekintetében) kettős vak klinikai vizsgálat volt, ami a 3 hetente alkalmazott, bevacizumab (7,5 mg/ttkg dózisban) és XELOX-kezelés (szájon át adott kapecitabin és intravénás oxaliplatin) kombinációját, illetve a 2 hetente alkalmazott, bevacizumab (5 mg/ttkg dózisban) és FOLFOX-4-kezelés (leukovorin, bolusban adott 5-fluorouracilal kombinálva, amit infúzióban adott 5-fluorouracil és intravénás oxaliplatin kombinációja követett) együttes alkalmazását vizsgálta. A vizsgálat két részből állt: egy kezdeti, nem vak, kétkarú részből (I. rész), melyben a betegeket két különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX- és FOLFOX-4-csoport); ezt egy 2 × 2 faktoriális, négykarú rész követte (II. rész), melyben a betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX és placebo, FOLFOX-4 és placebo, XELOX és bevacizumab, illetve FOLFOX-4 és bevacizumab). A II. részben a kezelés kiosztása a bevacizumabra nézve kettős vak volt.

A vizsgálat II. részének mind a 4 vizsgálati karjába kb. 350 beteget randomizáltak.

6. táblázat Kezelési protokollok a NO16966-vizsgálatban (metasztázisos colorectalis carcinoma)

	Kezelés	Kezdő adag	Protokoll
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + bevacizumab	oxaliplatin	85 mg/m ² intravénásan 2 óra	oxaliplatin az 1. napon leukovorin az 1. és 2. napon 5-fluorouracil intravénás bolus/infúzió, mindegyik az 1. és 2. napon
	leukovorin	200 mg/m ² intravénásan 2 óra	
5-Fluorouracil	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intravénás bolus, majd 600 mg/m ² intravénásan 22 óra	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, 2 hetente
	placebo vagy bevacizumab	5 mg/ttkg intravénásan 30-90 perc	
XELOX vagy XELOX+ bevacizumab	oxaliplatin kapecitabin	130 mg/m ² intravénásan 2 óra 1000 mg/m ² szájon át naponta kétszer	oxaliplatin az 1. napon kapecitabin szájon át naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)

	placebo vagy bevacizumab	7,5 mg/ttkg intravénásan 30-90 perc	1. nap, a XELOX adása előtt, 3 hetente
5-Fluorouracil: intravénás bolus injekció közvetlenül a leukovorin után			

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a PFS időtartama volt. Ebben a vizsgálatban két elsődleges cél volt: kimutatni, hogy a XELOX nem rosszabb, mint a FOLFOX-4, valamint, hogy a bevacizumab és a FOLFOX-4 vagy XELOX kombinált kemoterápia jobb, mint az adott kemoterápia önmagában. Mindkét elsődleges cél teljesült:

- A PFS és az OS tekintetében a megfelelő protokoll szerinti betegpopulációra vonatkozó általános összehasonlításban igazolták, hogy a XELOX-tartalmú karok nem voltak rosszabbak, mint a FOLFOX-4-et tartalmazó karok.
- A PFS tekintetében a bevacizumabot tartalmazó karok eredményei jobbnak bizonyultak, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportoké a beválasztás szerinti (*intention to treat*, ITT) populációra vonatkozó általános összehasonlításban (7. táblázat).

A progressziómentes túlélésre vonatkozó másodlagos analízisek a kezelés alatt adott terápiás válaszok értékelése alapján megerősítették a bevacizumabbal kezelt betegeknél tapasztalt szignifikánsan jobb klinikai eredményeket (az analíziseket lásd a 7. táblázatban) az összevont analízisben tapasztalt, statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeknek megfelelően.

7. táblázat A legfontosabb hatásossági eredmények a „jobb mint” analízisben (beválasztás szerinti populáció, NO16966-vizsgálat)

Végpont (hónapok)	FOLFOX-4 vagy XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vagy XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-érték
Elsődleges végpont			
Medián progressziómentes túlélés (<i>progression free survival</i> , PFS)**	8,0	9,4	0,0023
Relatív házár (97,5%-os CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Másodlagos végpontok			
Medián PFS (kezelés alatt)**	7,9	10,4	<0,0001
Relatív házár (97,5%-os CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Teljes válaszarány (vizsgáló értékelése)**	49,2%	46,5%	
Medián teljes túlélés*	19,9	21,2	0,0769
Relatív házár (97,5%-os CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* OS analízis a 2007. január 31-i klinikai zárópontnál

** Elsődleges analízis a 2006. január 31-i klinikai zárópontnál

^a a kontrollkarhoz viszonyítva

A FOLFOX-szal kezelt alcsoportban a medián PFS 8,6 hónap volt a placebóval és 9,4 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében, relatív házár (*hazard ratio*, HR)=0,89, 97,5%-os CI = [0,73; 1,08]; p-érték = 0,1871, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 7,4 illetve 9,3 hónap, HR = 0,77, 97,5%-os CI = [0,63; 0,94]; p-érték = 0,0026 voltak.

A medián OS 20,3 hónap volt a placebóval és 21,2 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében a FOLFOX-szal kezelt alcsoportban, HR = 0,94, 97,5%-os CI=[0,75; 1,16]; p-érték = 0,4937, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 19,2, illetve 21,4 hónap, HR = 0,84, 97,5%-os CI = [0,68; 1,04]; p-érték = 0,0698 voltak.

ECOG E3200

Ez egy III. fázisú randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban adott bevacizumabot leukovorinnal és bolusban adott 5-fluorouracillal, majd infúzióban adott 5-fluorouracillal és intravénás oxaliplatinnal (FOLFOX-4) kombinálva értékelték, olyan előrehaladott colorectalis daganatos betegségben szenvedő betegeknél, akiket előzőleg már kezeltek (második vonal). A kemoterápiás karokon a FOLFOX-4-kezelés során a 6. táblázatban már bemutatott NO16966-vizsgálatra vonatkozó adagokat és adagolási rendet alkalmazták.

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere az OS volt, ami definíció szerint a randomizálástól a bármely okból bekövetkező halálozásig eltelt időt jelenti. Összesen 829 beteget randomizáltak (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 és 244 bevacizumab-monoterápia). A FOLFOX-4 kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte a túlélést. A PFS és az objektív válaszarány tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak (lásd 8. táblázat).

8. táblázat Az E3200-vizsgálat hatásossági eredményei

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 +bevacizumab ^a
Betegek száma	292	293
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	10,8	13,0
95%-os CI	10,12–11,86	12,09–14,03
Relatív házárdb	0,751 (p-érték = 0,0012)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,5	7,5
Relatív házárdb	0,518 (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Arány	8,6%	22,2%
	(p-érték < 0,0001)	

^a 10 mg/ttkg 2 hetente

^b a kontrollkarhoz viszonyítva

Az OS időtartamában nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a bevacizumab monoterápiás kezelésben és a FOLFOX-4-kezelésben részesülő betegek között. A PFS és az objektív válaszarány rosszabb volt a bevacizumab-monoterápiával kezelt karon a FOLFOX-4-gyel kezelt karhoz képest.

ML18147

Ez egy III. fázisú randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben a 2 hetente 5,0 mg/ttkg vagy 3 hetente 7,5 mg/ttkg dózisban adott bevacizumabot vizsgálták fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva az önmagában fluoropirimidin-alapú kemoterápiával szemben olyan metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az elsővonalbeli bevacizumabot tartalmazó terápia után progresszió következett be.

Szövettenilag igazolt metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeket, akiknél a beteg progressziója következett be, 3 hónapon belül az elsővonalbeli bevacizumab-terápia megszakítása után, 1:1 arányban randomizáltak, úgy, hogy vagy fluoropirimidin/oxaliplatin vagy fluoropirimidin/irinotekán-alapú kemoterápiát kaptak (a kemoterápia váltás az elsővonalbeli kemoterápiától függően történt) bevacizumabbal vagy anélkül. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, ami definíció szerint a randomizációtól a bármely okból bekövetkező elhalálozásig eltelt időt jelenti.

Összesen 820 beteget randomizáltak. A bevacizumab hozzáadása a fluoropirimidin-alapú kemoterápiához a túlélés statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte azoknál a metasztázisos vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az elsővonalbeli

bevacizumabot is tartalmazó terápia után progresszió következett be (beválasztás szerinti populáció = 819) (lásd 9. táblázat).

9. táblázat Az ML18147-vizsgálat hatásossági eredményei (beválasztás szerinti populáció)

	ML18147	
	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxalipla- tin-alapú kemoterápia	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxalipla- tin-alapú kemoterápia + bevacizumab^a
Betegek száma	410	409
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	9,8	11,2
Relatív házárd (95%-os konfidenciaintervallum)	0,81 (0,69; 0,94) (p-érték = 0,0062)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,1	5,7
Relatív házárd (95%-os konfidenciaintervallum)	0,68 (0,59; 0,78) (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Analízisben szereplő betegek	406	404
Arány	3,9%	5,4%
	(p-érték = 0,3113)	

^a 5,0 mg/ttkg 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg 3 hetente

A PFS vonatkozásában is statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak. Az objektív válaszarány mindkét kezelési karon alacsony volt és a különbség nem volt szignifikáns.

Az E3200 vizsgálatban heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő dózis bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél, míg az ML18147 vizsgálatban heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumab-kezelésben már részesült betegeknél. A vizsgálatok hatásossági és biztonságossági adatainak összevetése a vizsgálatok közötti különbségek, elsősorban a betegpopuláció, a korábbi bevacizumab-kezelés és kemoterápiás kezelés miatt korlátozott. Mind a heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő mind a heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumab dózisek statisztikailag szignifikáns előny jelentettek a OS tekintetében (relatív házárd az E3200 vizsgálatban: 0,751, az ML18147 vizsgálatban: 0,81) és a PFS (relatív házárd az E3200 vizsgálatban: 0,518, az ML18147 vizsgálatban: 0,68). A gyógyszerbiztonságosság vonatkozásában az E3200 vizsgálatban a 3-5. fokozatú nemkívánatos események összességében magasabb incidenciával fordultak elő.

Metasztázisos emlőkarcinóma

Két nagy, III. fázisú vizsgálatot terveztek a bevacizumab terápiás hatásának vizsgálatára, két különböző kemoterápiás szerrel kombinálva, elsődleges végpontként a progressziómentes túlélést (*progression free survival*, PFS) mérve. A PFS klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulása volt tapasztalható mindkét vizsgálatban.

Az indikációban foglalt egyes kemoterápiás szerekre vonatkozó PFS eredmények összegzése a következő:

- E2100-vizsgálat (paklitaxel)
 - Medián PFS-növekedés 5,6 hónap, relatív házárd (HR) 0,421 (p < 0,0001, 95%-os CI 0,343–0,516)
- AVF3694g-vizsgálat (kapecitabin)
 - Medián PFS-növekedés 2,9 hónap, HR 0,69 (p = 0,0002, 95%-os CI 0,56–0,84)

Az egyes vizsgálatokra vonatkozó további részletek és eredmények az alábbiakban találhatóak.

ECOG E2100

Az E2100-vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és paklitaxel kombináció hatását olyan lokálisan recidiváló vagy metasztázisos emlőkarcinómában szenvedő betegeknél értékelték, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést lokálisan recidiváló vagy metasztázisos betegségükre. A betegeket csak paklitaxellel (90 mg/m² intravénásan, 1 óra alatt beadva, hetente egyszer, 3 héten keresztül egy négy hetes ciklusban), illetve paklitaxel és bevacizumab (10 mg/ttkg intravénás infúzió kéthetente) kombinációjával kezelt csoportokba randomizálták. A metasztázisos betegség kezelésére előzetesen kapott hormonterápia megengedett volt. Adjuváns taxán-terápia csak akkor volt megengedett, ha legalább 12 hónappal a jelen vizsgálatba történő belépés előtt befejeződött. A vizsgálatban részt vett 722 beteg többségének HER2-negatív betegsége volt (90%), kisszámú beteg ismeretlen (8%) vagy igazolt HER2-pozitív státuszú (2%) volt, akiket előzőleg vagy kezeltek trastuzumabbal vagy úgy ítélték meg, hogy a trastuzumab-kezelés náluk nem alkalmazható. Továbbá, a betegek 65%-a kapott előzetesen adjuváns kemoterápiát, 19% taxánokat és 49% antraciklineket. A központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegeket, beleértve az előzőleg kezelt vagy eltávolított agyi léziójú betegeket is, kizárták a vizsgálatból.

Az E2100-vizsgálatban a betegeket a betegség progresszójáig kezelték. Azokban az esetekben, ahol a kemoterápia idő előtti abbahagyására volt szükség, monoterápiában adott bevacizumabbal a betegség progresszójáig folytatták a kezelést. A betegek jellemzői hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. E vizsgálat elsődleges végpontja a PFS volt, mely a betegség progresszójának a vizsgálok által történő értékelésén alapult. Ezen kívül az elsődleges végpont független felülvizsgálatát is elvégezték. A vizsgálat eredményeit a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat Az E2100-vizsgálat hatássossági eredményei

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgálók értékelése alapján*		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/bevacizumab (n = 368)	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián progressziómentes túlélés (hónap)	5,8	11,4	5,8	11,3
Relatív házárd (95%-os CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Válaszarányok (olyan betegeknél, akiknél a betegség mérhető)				
	Vizsgálók értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	paklitaxel (n = 273)	paklitaxel/bevacizumab (n = 252)	paklitaxel (n = 243)	paklitaxel/bevacizumab (n = 229)
Objektív választ mutató betegek %-a	23,4	48,0	22,2	49,8
p-érték	<0,0001		<0,0001	

* elsődleges analízis

Teljes túlélés		
	paklitaxel (n = 354)	paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián teljes túlélés (hónap)	24,8	26,5
Relatív házárd (95%-os CI)	0,869 (0,722; 1,046)	

p-érték	0,1374
---------	--------

Minden előzetesen meghatározott, vizsgált alcsoportban (beleértve a betegségmentes időszakot, a metasztázisos helyek számát, az előzetesen kapott adjuváns kemoterápiát és az ösztrogén-receptor státuszt) igazolták a bevacizumab-kezelés előnyös klinikai hatását a progressziómentes túlélés vonatkozásában.

AVF3694g

Az AVF3694g-vizsgálat egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva HER-2 negatív metasztázisos vagy lokálisan kiújuló emlőcarcinómában szenvedő betegeknél, elsővonalbeli kezelésként.

A kemoterápiát a vizsgáló mérlegelése alapján választották ki a randomizáció előtt úgy, hogy a betegek 2:1 arányban kemoterápia- plusz bevacizumab- vagy kemoterápia- plusz placebokezelést kaptak. A választott kemoterápiás kezelések között a kapecitabint, a taxánt (fehérjéhez kötött paklitaxel, docetaxel) és az antraciklin-alapú szereket (doxorubicin/ ciklofoszfamid, epirubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/doxorubicin/ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofoszfamid) adták háromhetente. A bevacizumabot vagy placebót 15 mg/ttkg dózisban háromhetente adták.

Ez a vizsgálat egy vak kezelési fázisból, egy opcionális nyílt, progresszió utáni fázisból és egy túlélés követéses fázisból állt. A vak kezelési fázis alatt a betegek háromhetente kapták a kemoterápiát és a gyógyszert (bevacizumabot vagy placebót) a betegség progressziójáig, a kezelést korlátozó mértékű toxicitás megjelenéséig vagy a halál bekövetkeztéig. A betegség dokumentált progressziójánál az opcionális nyílt fázisba átlépő betegek nyílt elrendezésben bevacizumabot kaphattak többféle másodvonalbeli kemoterápiával kombinálva.

Független statisztikai analízist végeztek 1) azoknál a betegeknél, akik kapecitabint kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva; 2) azoknál a betegeknél, akik taxán vagy antraciklin-alapú kemoterápiát kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva. Az elsődleges végpont a vizsgáló értékelése alapján a progressziómentes túlélés (PFS) volt. Ezen kívül az elsődleges végpontot egy független felülvizsgáló bizottság is értékelte.

Az AVF3694g-vizsgálat végső protokoll által meghatározott, a kapecitabin kohorsz PFS-re és a válaszarányokra vonatkozó független statisztikai értékelésének eredményei a 11. táblázatban láthatók. Az OS, egy további 7 hónapos követést (a betegek kb. 46%-a halt meg) is magában foglaló feltáró elemzésének eredményei szintén feltüntetésre kerültek. Azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akik nyílt elrendezésben bevacizumabot kaptak 62,1% volt a kapecitabin+placebokaron és 49,9% a kapecitabin+bevacizumab-karon.

11. táblázat. Az AVF3694g-vizsgálat hatásossági eredményei: kapecitabin^a és bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)

Progressziómentes túlélés ^b	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)	kap + pl (n = 206)	kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (hónap)	5,7	8,6	6,2	9,8
Relatív házard vs placebokar (95%-os CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-érték	0,0002		0,0011	
Válaszarány (olyan betegeknél, akiknél a betegség mérhető) ^b				
	kap + pl (n = 161)		kap + bevacizumab (n = 325)	
Objektív választ mutató betegek aránya (%)	23,6		35,4	
p-érték	0,0097			

Teljes túlélés ^b	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,69; 1,13)
p-érték (feltáró)	0,33

^a háromhetente 14 napon keresztül naponta kétszer *per os* adott 1000 mg/m²

^b Stratifikált analízis, amely minden progressziót és halálesetet tartalmazott, kivéve azokat az eseteket, ahol a protokollban meghatározottól eltérő kezelést alkalmaztak a dokumentált progresszió előtt; ezen betegek adatait kizárták az utolsó tumor értékelésnél a protokolltól eltérő kezelés megkezdése előtt.

Egy nem stratifikált PFS elemzést (vizsgáló által értékelt) is elvégeztek, amelyből nem zárták ki azokat az eseteket, ahol a protokollban meghatározottól eltérő kezelést alkalmaztak a betegség progressziója előtt. Ezen elemzések eredményei az elsődleges PFS eredményekhez nagyon hasonlóak voltak.

Nem kissejtes tüdőkarcinóma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát platina-alapú kemoterápiával kombinálva a nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében az E4599- és BO17704-vizsgálatokban tanulmányozták. Az E4599-vizsgálat bizonyította a 3 hetente 15 mg/ttkg dózisban adott bevacizumab OS-re gyakorolt előnyös hatását. A BO17704-vizsgálat azt bizonyította, hogy mind a 7,5 mg/ttkg-os, mind a 15 mg/ttkg-os dózisban 3 hetente adott bevacizumab növeli a PFS-t és a válaszarányt.

E4599

Az E4599 nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálatban, a bevacizumabot mint elsővonalbeli terápiát értékelték lokálisan előrehaladott (III.b stádium, malignus pleuralis folyadékgyülemmel), metasztázisos vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél, a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú eseteket kivéve.

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták (paklitaxel 200 mg/m² és karboplatin AUC=6,0; mindkettő intravénás infúzióban adva), vagy karboplatin-paklitaxel kombinációt kaptak a 3 hetes ciklusok 1. napján, összesen 6 cikluson keresztül vagy karboplatint és paklitaxelt bevacizumabbal kombinálva, ahol a bevacizumabot 15 mg/ttkg intravénás infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumab és karboplatin-paklitaxel kombinációjával kezelt karban lévő betegek a karboplatin-paklitaxel kemoterápia hat ciklusának befejezése után vagy a kemoterápia idő előtti abbahagyását követően monoterápiában tovább kapták a bevacizumabot, 3 hetente alkalmazva, a betegség progressziójáig. A két karba 878 beteget randomizáltak.

A vizsgálat során azon betegek közül, akik a vizsgálati kezelésben részesültek 32,2% (422 beteg közül 136 beteg) kapott 7-12 alkalommal, és 21,1% (422 beteg közül 89 beteg) kapott 13 vagy több alkalommal bevacizumabot.

Az elsődleges végpont a túlélés időtartama volt. Az eredményeket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat Az E4599-vizsgálat hatásossági eredményei

	1. kar karboplatin/paklitaxel	2. kar karboplatin/paklitaxel + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente
A betegek száma	444	434
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	10,3	12,3
Relatív hazard	0,80 (p = 0,003) 95%-os CI (0,69; 0,93)	

	1. kar karboplatin/paklitaxel	2. kar karboplatin/paklitaxel + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	4,8	6,4
Relatív házárd	0,65 (p<0,0001) 95%-os CI (0,56; 0,76)	
Teljes válaszarány		
Arány (százalék)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Egy feltáró analízis szerint a bevacizumab előnyös hatásának mértéke az OS tekintetében kevésbé volt kifejezett a betegek azon alcsoportjában, akik hisztológiai típusa nem adenokarcinóma volt.

BO17704

A BO17704 egy randomizált, kettős vak, III. fázisú bevacizumab-vizsgálat volt, melyben a ciszplatin és gemcitabin kombinációhoz hozzáadott bevacizumabot vagy placebót hasonlították össze olyan lokálisan előrehaladott (III.b stádium, supraclavicularis nyirokcsomó metasztázissal vagy malignus pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülemmel), metasztázisos vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegeknél, akik előzőleg kemoterápiát még nem kaptak. Az elsődleges végpont a PFS volt, az OS időtartama a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt.

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták, egyik csoport ciszplatin-t kapott 80 mg/m² adagban intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. napján, illetve gemcitabint 1250 mg/m² adagban intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. és 8. napján, legfeljebb 6 ciszplatin-gemcitabin cikluson keresztül placebóval kombinálva, a másik csoport ugyanezt a ciszplatin-gemcitabin-kezelést bevacizumabbal kombinálva kapta, ahol a bevacizumabot 7,5 vagy 15 mg/ttkg intravénás infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumabot tartalmazó karon a betegek tovább kaphatták a bevacizumabot monoterápiában, 3 hetente, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az alkalmasnak ítélt betegek 94%-a (296 beteg közül 277) folytatta a kezelést és kapott bevacizumab-monoterápiát a 7. ciklusban. A betegek nagy része (kb. 62%) a továbbiakban nem protokoll szerinti daganatellenes kezelést kapott, ami befolyásolhatta az OS analízisét.

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat Hatásossági eredmények a BO17704-vizsgálatban

	ciszplatin/gemcitabin +placebo	ciszplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/ttkg 3 hetente	ciszplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente
A betegek száma	347	345	351
Progressziómentes túlélés			
Medián idő (hónap)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Relatív házárd		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Legjobb teljes válaszarány ^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek.

Teljes túlélés			
Medián idő (hónap)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Relatív hazard		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

EGFR aktiváló mutációjával együtt járó, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinóma elsővonalbeli kezelése erlotinibbel kombinálva

JO25567

A Japánban lefolytatott JO25567 nyílt, randomizált, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatban a bevacizumab és az erlotinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták *EGFR* aktiváló mutációval (19-es exon delécio vagy 21-es exon L858R mutáció) együtt járó, olyan nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegek esetében, akik III.B-IV. stádiumú vagy kiújuló betegségekre korábban nem kaptak szisztémás kezelést.

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló értékelésén alapuló PFS volt. A másodlagos végpontok között szerepelt az OS, a válaszadási arány, a betegség megfékezésének aránya, a válaszreakció időtartama és a biztonságosság.

A betegek szűrését megelőzően minden betegnél meghatározták az *EGFR* mutációs státuszt, majd 154 beteget randomizáltak vagy az erlotinib + bevacizumabbal kezelt csoportba (naponta 150 mg erlotinib szájon át alkalmazva + bevacizumab [3 hetente 15 mg/ttkg intravénásan alkalmazva]) vagy az erlotinib monoterápiával (naponta 150 mg szájon át) kezelt csoportba, a kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. Ha a betegség progressziója nem következett be, a vizsgálati protokollnak megfelelően az erlotinib + bevacizumab-karon a kezelés egyik komponensének abbahagyása nem vezetett a kezelés másik komponensének abbahagyásához.

A hatásossági eredményeket a 14. táblázat mutatja.

14. táblázat Hatásossági eredmények a JO25567 vizsgálatban

	erlotinib N = 77 [#]	erlotinib + bevacizumab N = 75 [#]
PFS [^]		
Medián idő (hónap)	9,7	16,0
HR (95%-os CI)		0,54 (0,36; 0,79)
p-érték		0,0015
Teljes válaszarány		
Arány (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-érték		0,4951
Teljes túlélés*		
Medián idő (hónap)	47,4	47,0
HR (95%-os CI)		0,81 (0,53; 1,23)
p-érték		0,3267

[#] Összesen 154 beteget (ECOG [European Cooperative Group] teljesítménystátusz 0 vagy 1) randomizáltak. Két randomizált beteg azonban még azelőtt befejezte a vizsgálatot, mielőtt bármilyen vizsgálati kezelésben részesült volna.

[^] Vakon végzett független értékelés (a protokoll által meghatározott elsődleges analízis)

* Feltáró analízis: végső teljes túlélés analízis a 2017. október 31-i klinikai zárópontnál. Megközelítőleg a betegek 59%-a halt meg.

CI: konfidenciaintervallum; HR: relatív hazard a nem stratifikált Cox-féle regresszióanalízisből; NR: nem érte el (*not reached*)

Előrehaladott és/vagy metasztázisos vesesejtes karcinóma

A bevacizumab és interferon alfa-2a kombináció az előrehaladott és/vagy metasztázisos vesesejtes karcinóma elsővonalbeli kezelésére (BO 17705)

Ebben a III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban a bevacizumab és az interferon (IFN) alfa-2a kombináció és az önmagában adott interferon alfa-2a hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze metasztázisos vesesejtes karcinóma elsővonalbeli kezelésekként. A 649 randomizált beteg (641 kezelt) Karnofsky-féle teljesítményszám (Karnofsky Performance Status, KPS) $\geq 70\%$ volt, nem volt központi idegrendszeri metasztázisuk és szervfunkcióik megfelelőek voltak. A primer vesesejtes karcinómában szenvedő betegeket nephrectomizálták. Kéthetente 10 mg/ttkg bevacizumabot kaptak a betegség progressziójáig. IFN alfa-2a-kezelést 52 hétig vagy a betegség progressziójáig, az ajánlott kezdő adagban kapták, 9 millió NE-t hetente háromszor, és az adagot 2 lépésben hetente háromszor 3 millió NE-re lehetett csökkenteni. A betegeket ország és Motzer-pontszám szerint stratifikálták, a kezelési karok a prognosztikai faktorokat tekintve jól kiegyensúlyozottak voltak.

Az elsődleges végpont az OS volt, a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt a PFS. A bevacizumabbal kiegészített IFN alfa-2a-kezelés esetén szignifikánsan emelkedett a PFS és az objektív válaszarány. Ezeket az eredményeket egy független radiológiai felülvizsgálat során is megerősítették. Az elsődleges végpontban, az OS-ben a 2 hónapos növekedés azonban nem volt szignifikáns (relatív házárd=0,91). A betegek nagy része (kb. 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) kapott különböző, nem meghatározott, vizsgálaton túli daganatellenes kezelést, köztük antineoplasztikus szereket, amelyek befolyásolhatták az OS analízisét.

A hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja be.

15. táblázat A BO17705-vizsgálat hatásossági eredményei

	BO17705	
	placebo + interferon ^a	bevacizumab ^b + interferon ^a
A betegek száma	322	327
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	5,4	10,2
Relatív házárd		0,63
95%-os CI		0,52; 0,75 (p-érték < 0,0001)
Objektív válaszarány (%) olyan betegeknél, akiknek a betegsége mérhető		
N	289	306
Válaszány	12,8%	31,4%
		(p-érték < 0,0001)

^a Interferon alfa-2a 9 millió NE 3×/hét

^b Bevacizumab 10 mg/ttkg 2 hetente

Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	21,3	23,3
Relatív házárd		0,91
95%-os CI		0,76; 1,10 (p-érték 0,3360)

Egy feltáró, többváltozós, „backward” szelekciós módszert alkalmazó Cox regressziós modell azt mutatta, hogy a következő kiindulási prognosztikai faktorok szorosan összefüggtek a túléléssel a kezeléstől függetlenül: nem, fehérvérsejtszám, vérlemezkesszám, testtömegcsökkenés a vizsgálatba történő belépést megelőző 6 hónapban, a metasztázisok száma, a target léziók összesített legnagyobb átmérője, Motzer-pontszám. Ezekhez a kiindulási faktorokhoz való igazodás 0,78 (95%-os CI

[0,63; 0,96], $p=0,0219$) kezelési relatív házárdot eredményezett, a halálozási kockázat 22%-os csökkenését mutatva a bevacizumab + IFN alfa-2a-karon, az IFN alfa-2a-karhoz hasonlítva.

Kilencvenhét beteg az IFN alfa-2a-csoportban és 131 beteg a bevacizumab-csoportban a heti háromszori 9 millió NE-ről 6 vagy 3 millió NE-re csökkentette az IFN adagját a protokoll előírása szerint. Egy alcsoport analízis szerint a progressziómentes túlélés ideje során tapasztalt eseménymentes időszakok arányát alapul véve az IFN alfa-2a dózisának csökkentése nem befolyásolta a bevacizumab és IFN alfa-2a kombináció hatásosságát. A 131 betegnél a bevacizumab + IFN alfa-2a-csoportban, akiknek az IFN alfa-2a adagját 6, vagy 3 millió NE-re csökkentették, majd ezt az adagolást fenntartották a vizsgálat folyamán, a progressziómentes túlélés 6., 12. és 18. hónapjában az eseménymentes időszakok 73, 52 és 21%-os arányát tapasztalták, szemben a bevacizumab + IFN alfa-2a kombinációval kezelt teljes populáció 61, 43 és 17%-os arányával.

AVF2938

Ebben a randomizált, kettős vak, II. fázisú klinikai vizsgálatban, a 2 hetente adott 10 mg/ttkg bevacizumab hatását és ugyanilyen dózisú bevacizumab és napi 150 mg erlotinib kombinációját vizsgálták metasztázisos világossejtes vesesejtes karcinómás betegeknél. A vizsgálatba összesen 104 beteget randomizáltak, 53 beteg kapott 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot és placebót, 51 beteg pedig 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot és naponta 150 mg erlotinibet. Az elsődleges végpont analízis nem mutatott ki különbséget a bevacizumab + placebo és a bevacizumab + erlotinib-kar között (a progressziómentes túlélés medián értéke 8,5 hónap, szemben a 9,9 hónappal). Mindkét karon hét beteg mutatott objektív választ. A bevacizumab erlotinibbel történő kiegészítése nem eredményezte a teljes túlélés (relatív házárd = 1,764; $p = 0,1789$), az objektív válasz időtartamának (6,7 hónap, szemben a 9,1 hónappal) vagy a tünetekkel járó progresszióig eltelt idő (relatív házárd = 1,172; $p = 0,5076$) javulását.

AVF0890

Ez egy randomizált, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították a placeboéhoz. Összesen 116 beteg kapott random módon bevacizumabot 3 mg/ttkg adagban, kéthetente ($n = 39$), 10 mg/ttkg adagban kéthetente ($n = 37$) vagy placebót ($n = 40$). Egy interim analízis azt mutatta, hogy a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan megnőtt a 10 mg/ttkg csoportban a placebo-csoporthoz hasonlítva (relatív házárd = 2,55; $p < 0,001$). Kis, határérték szignifikanciát mutató különbség volt a betegség progressziójáig eltelt időben a 3 mg/ttkg csoport és a placebo-csoport között (relatív házárd = 1,26; $p = 0,053$). Négy beteg adott objektív (részleges) választ, ők mind 10 mg/ttkg dózisban bevacizumabot kaptak. A teljes válaszarány a 10 mg/ttkg adagra vonatkozóan 10% volt.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Petefészek-karcinóma elsővonalbeli kezelése

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése során két olyan, III. fázisú vizsgálatban (GOG-0218 és BO17707) elemezték, amelyben összehasonlították a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását az önmagában adott kemoterápia hatásával.

GOG-0218

A GOG-0218 egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, háromkarú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab egy jóváhagyott kemoterápiás kezeléshez (karboplatin és paklitaxel) történő hozzáadásának hatását elemezték előrehaladott (a FIGO stádium beosztás 1988-as verziója szerinti III.B, III.C és IV. stádiumú) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

Azokat a betegeket, akik korábban bevacizumab-kezelést vagy korábban szisztémás tumorelles kezelést kaptak a petefészek-karcinómára (pl. kemoterápia, monoklonális antitest-terápia, tirozin-kináz inhibitor-kezelés vagy hormonkezelés) vagy korábban hasi vagy kismedencei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/ttkg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15+-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/ttkg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott bevacizumab követ (15 mg/ttkg háromhetente), összesen legfeljebb 15 hónapig

A vizsgálatba bevásztott betegek többsége fehérbőrű volt (87% mindhárom karon); a medián életkor 60 év volt a CPP- és CPB15-karokon és 59 év a CPB15+-karon; valamint a betegek 29%-a a CPP- vagy CPB15-karokon és 26%-a a CPB15+-karon 65 évnél idősebb volt. Összesen a betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor a GOG PS pontszáma 0, 43%-ának a GOG PS pontszáma 1, és 7%-ának a GOG PS pontszáma 2 volt. A betegek többsége epithelialis petefészek-karcinómában (82% a CPP- és CPB15-karokon, 85% a CPB15+-karon), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (16% a CPP-, 15% a CPB15-karokon, 13% a CPB15+-karon) és petevezeték-karcinómában szenvedett (1% a CPP-, 3% a CPB15-, 2% a CPB15+-karon). A betegek többségének szerózus szövettani típusú adenokarcinómája volt (85% a CPP- és CPB15-karokon, 86% a CPB15+-karon). Összesen a betegek körülbelül 34%-a volt FIGO III. stádiumban, optimális tumorméret-csökkentő műtetet követően jelentős reziduális betegséggel, 40%-a III. stádiumban szuboptimálisan csökkentett tumormérettel, és 26%-a volt IV. stádiumban.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, amely a radiológiai vizsgálatok vagy a CA-125-szint alapján meghatározott betegségprogresszió alapján vagy a protokoll által meghatározott tüneti romlás alapján a vizsgáló értékelésén alapult. Ezen kívül a CA-125 által meghatározott progresszió események cenzorálásával nyert adatok egy előre meghatározott elemzését, valamint a radiológiai vizsgálatok alapján meghatározott PFS-értékek egy független elemzését is elvégezték.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 15 mg/ttkg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában (CPB15+).

Nem észleltek klinikailag jelentős PFS javulást azoknál a betegeknél, akiknél a kemoterápiával kombinált bevacizumab-kezelést nem követte a bevacizumab-monoterápia (CPB15).

A vizsgálat eredményének összefoglalása a 16. táblázatban látható.

16. táblázat A GOG-0218 vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián PFS (hónap)	10,6	11,6	14,7
Relatív házard (95%-os CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-érték ^{3,4}		0,0437	< 0,0001

Objektív válaszarány ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Objektív választ mutató betegek %-a	63,4	66,2	66,0
p-érték		0,2341	0,2041
Teljes túlélés ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián teljes túlélés (hónap)	40,6	38,8	43,8
Relatív hazárd (95%-os CI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-érték ³		0,2197	0,0641

¹ GOG protokoll által meghatározott, vizsgáló által értékelt PFS (a CA-125 által meghatározott progresszió, ill. a progresszió előtt végzett nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) 2010. február 25-i adatzárással.

² Kontrollkarhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazárd.

³ Egyoldalas lograng p-érték.

⁴ A p-érték határa 0,0116

⁵ A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek

⁶ A végső OS elemzését akkor végezték, amikor a betegek 46,9%-a elhalálozott.

Előre meghatározott PFS elemzéseket végeztek 2009. szeptember 29-i adatzárással. Ezen előre meghatározott elemzések eredményei a következők szerint alakultak:

- A vizsgáló által értékelt PFS protokoll alapján meghatározott elemzése során (a CA-125 alapján meghatározott progresszió vagy a nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazárd értéke 0,71 (95%-os CI: 0,61–0,83, egyoldalas lograng p-érték <0,0001) a CPP-karon a PFS medián értéke 10,4 hónap, míg a CPB15+-karon 14,1 hónap volt.
- A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése során (CA-125 alapján meghatározott progresszió és a nem protokoll szerinti kezelések cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazárd értéke 0,62 (95%-os CI: 0,52–0,75, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 12,0 hónap, míg a CPB15+-karon 18,2 hónap volt.
- A független értékelő bizottság által meghatározott PFS elemzése során (a nem protokoll szerinti kezelések cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazárd értéke 0,62 (95%-os CI: 0,50–0,77, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 13,1 hónap, míg a CPB15+-karon 19,1 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott alcsoport PFS analízisének összefoglalása a 17. táblázatban található. Ezek az eredmények a 16. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

17. táblázat PFS¹ eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a GOG-0218 vizsgálatban

III. stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medián PFS (hónap)	12,4	14,3	17,5
Relatív hazárd (95%-os CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)

III. stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medián PFS (hónap)	10,1	10,9	13,9
Relatív hazárd (95%-os CI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizált betegek IV. stádiumú betegséggel			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medián PFS (hónap)	9,5	10,4	12,8
Relatív hazárd (95%-os CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ GOG protokoll által meghatározott, vizsgáló által értékelt PFS (a CA-125 alapján meghatározott progresszió, ill. a progresszió előtt végzett nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) 2010. február 25-i adatzárással.

² Jelentős reziduális betegséggel.

³ A teljes randomizált betegpopuláció 3,7%-ának volt III.B stádiumú betegsége.

⁴ A kontrollkarhoz képest.

BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy III. fázisú, kétkarú, multicentrikus, randomizált, kontrollos, nyílt vizsgálat volt, amelyben a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I. vagy II.A (3. fokozatú vagy csak világossejtes szövettani kép; n=142) vagy FIGO II.B – IV stádiumú (minden fokozat és szövettani típus, n=1386) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő, műtéten átesett betegeknek (NCI-CTCAE v.3). Ebben a vizsgálatban a FIGO stádium beosztás 1988-as verzióját használták.

Azokat a betegeket, akik korábban bevacizumab-kezelést vagy korábban szisztémás tumorelles kezelést kaptak a petefészek karcinómára (pl. kemoterápia, monoklonális antitest-terápia, tirozin-kináz inhibitor-kezelés vagy hormonkezelés) vagy korábban hasi vagy kismedencei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1528 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi két karra:

- CP-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül
- CPB7,5+-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül bevacizumabbal kiegészítve (7,5 mg/ttkg háromhetente) legfeljebb 12 hónapig (a bevacizumabot a kemoterápia második ciklusában adták először, ha a kezelést a műtétet követő 4 héten belül elkezdték vagy a kemoterápia első ciklusában, ha a kezelést több mint 4 héttel a műtét után kezdték el).

A vizsgálatba bevásztott betegek többsége fehérbőrű volt (96%); a medián életkor 57 év volt mindkét kezelési karon, valamint a betegek 25%-a mindkét karon 65 éves vagy idősebb volt. A betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor az ECOG PS pontszáma 1; 7%-ának az ECOG PS pontszáma 2 volt mindkét karon. A betegek többsége epithelialis petefészek karcinómában (87,7%), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (6,9%) és petevezeték karcinómában (3,7%) vagy mindhárom különböző karcinóma típusban (1,7%) szenvedett. A betegek többsége FIGO III. stádiumban (68% mindkét karon), kisebb részük FIGO IV. stádiumban (13% és 14%), FIGO II. stádiumban (10% és 11%) és FIGO I. stádiumban (9% és 7%) volt. A betegek többségének mindkét karon (74% és 71%) a vizsgálat megkezdésekor rosszul differenciált (3. fokozatú) primer tumora volt. Az epithelialis petefészek karcinóma egyes hisztológiai altípusainak előfordulása hasonló volt a kezelési karok között; a betegek 69%-ának mindkét karon szerózus hisztológiai típusú adenokarcinómája volt.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) szerint értékelt PFS volt.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag

szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 7,5 mg/ttkg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában 18 cikluson keresztül.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 18. táblázatban látható.

18. táblázat A BO17707 (ICON7) vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés		
Medián PFS (hónap) ² Relatív házár [95%-os CI] ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7,5+ (n = 764) 19,3 0,86 [0,75; 0,98] (p-érték = 0,0185)
Objektív válaszarány ¹		
Válszarány	CP (n = 277) 54,9%	CPB7,5+ (n = 272) 64,7% (p-érték = 0,0188)
Teljes túlélés ³		
Medián (hónap) Relatív házár [95%-os CI]	CP (n = 764) 58,0	CPB7,5+ (n = 764) 57,4 0,99 [0,85; 1,15] (p-érték = 0,8910)

¹ A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegeknél

² Vizsgáló által értékelt PFS elemzés, 2010. november 30-i adatzárással.

³ A végső OS elemzése, 2013. március 31-i adatzárással, akkor készült, amikor a betegek kb. 46,7%-a elhalálozott.

A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése 2010. február 28-i adatzárással azt mutatta, hogy a nem stratifikált relatív házár 0,79 volt (95%-os CI: 0,68–0,91, kétoldalas lograng p-érték 0,0010); a medián PFS a CP-karon 16,0 hónap, míg a CPB7,5+-karon 18,3 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott PFS alcsoport analízisének összefoglalása a 19. táblázatban található. Ezek az eredmények a 18. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

19. táblázat PFS¹ eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a BO17707 (ICON7) vizsgálatban

III. stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ^{2,3}		
Medián PFS (hónap) Relatív házár (95%-os CI) ⁴	CP (n = 368) 17,7	CPB7,5+ (n = 383) 19,3 0,89 (0,74; 1,07)
III. stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ³		
Medián PFS (hónap) Relatív házár (95%-os CI) ⁴	CP (n = 154) 10,1	CPB7,5+ (n = 140) 16,9 0,67 (0,52; 0,87)

Randomizált betegek IV. stádiumú betegséggel		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (hónap)	10,1	13,5
Relatív hazard (95%-os CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ A vizsgáló által értékelt PFS analízis 2010. november 30-i adatzárással

² Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

³ A teljes randomizált betegpopuláció 5,8%-ának volt III.B stádiumú betegsége.

⁴ A kontrollkarhoz képest.

Kiújult petefészek-karcinóma

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát a kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinóma kezelésében három III. fázisú vizsgálatban (AVF4095g, MO22224 és GOG-0213) elemezték különböző betegcsoportokban, különböző kemoterápiás rezsimek mellett.

- Az AVF4095g vizsgálat a karboplatin és gemcitabinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab-monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknél.
- A GOG-0213 vizsgálat a karboplatin és paklitaxellel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab-monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknél.
- Az MO22224 vizsgálat a paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknél.

AVF4095g

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat (AVF4095g) volt, amelyben a bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták kiújult, platina-érzékeny, epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknél, akik nem kaptak először kemoterápiát a kiújult fázisban vagy a bevacizumab-kezelést megelőzően. A vizsgálat összehasonlította a karboplatin és gemcitabin kemoterápiához hozzáadott, majd önállóan a monoterápiaként a progresszióig adagolt bevacizumab hatását, valamint az önmagában alkalmazott karboplatin és gemcitabin terápiát.

Csak azok a betegek kerültek beválasztásra a vizsgálatba, akik szövettanilag dokumentált petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedtek és betegségük >6 hónappal a platina-alapú kemoterápia után kiújult és akik nem részesültek kemoterápiában a kiújulást követően és akik a terápiát megelőzően nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF inhibitor vagy VEGF receptort célzó szert.

Összesen 484, mérhető betegséggel rendelkező beteget randomizáltak egyenlő arányban:

- Karboplatin (AUC4, 1. nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg placebóval kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit (3 hetente) önmagában adott placebo követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig
- Karboplatin (AUC4, 1. nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg bevacizumab (15 mg/ttkg 1. nap) kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit önmagában adott bevacizumab (15 mg/ttkg 3 hetente) követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a módosított RECIST 1.0 szerint értékelt PFS volt. További végpontok voltak még: objektív válasz, objektív válasz időtartam, OS és a biztonságosság. Az elsődleges végpontra vonatkozóan egy független felülvizsgálatot is végeztek.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 20. táblázatban található.

20. táblázat AVF4095 vizsgálat hatásossági eredményi

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)	placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)
Nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták				
Medián PFS (hónap)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálták				
Medián PFS (hónap)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Objektív válasz aránya				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)	placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)
Objektív választ mutató betegek %-a	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Teljes túlélés				
	placebo+ K/G (n = 242)		bevacizumab + K/G (n = 242)	
Medián teljes túlélés (hónap)	32,9		33,6	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-érték	0,6479			

A PFS alsó csoport analízis az utolsó platina-terápia óta történt kiújulás függvényében a 21. táblázatban található összefoglalva.

21. táblázat Progressziómentes túlélés az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő függvényében

	Vizsgáló értékelése alapján	
Az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő	placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)
6-12 hónap (n = 202)		
Medián	8,0	11,9
Relatív hazard (95%-os CI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 hónap (n = 282)		
Medián	9,7	12,4
Relatív hazard (95%-os CI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

A GOG-0213 III. fázisú, randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat a bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-,

petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek kezelése során, akik a kiújult betegségükre korábban nem kaptak kemoterápiát. A korábbi angiogenezis-gátló terápia nem volt kizáró ok. A vizsgálat a karboplatin plusz paklitaxel mellé adott bevacizumab, majd ezt követően a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig monoterápiában folytatott bevacizumab hatásosságát értékelte az önmagában alkalmazott karboplatin plusz paklitaxel-kezeléshez képest.

Összesen 673 beteget randomizáltak egyenlően elosztva az alábbi két kezelési kar között:

- CP kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² intravénásan) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül.
- CPB kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² intravénásan) valamint egyidejűleg alkalmazott bevacizumab (15 mg/ttkg) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül, melyet bevacizumab-monoterápia (15 mg/ttkg 3 hetente) követ a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A legtöbb beteg mind a CP-karon (80,4%), mind a CPB-karon (78,9%) fehérbőrű volt. A betegek medián életkora a CP-karon 60,0 év, a CPB-karon pedig 59,0 év volt. A betegek többsége (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) 65 év alatti korcsoportba tartozott. Kiinduláskor mindkét kezelési karon a betegek többségének GOG PS pontszáma 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) vagy 1 volt (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). A CP-karon a betegek 0,9%-ánál, a CPB-karon a betegek 1,2%-ánál jelentettek a kiinduláskor GOG PS 2-es pontszámot.

Az elsődleges hatásossági végpont az OS volt. A fő másodlagos hatásossági végpont a PFS volt. Az eredményeket a 22. táblázat mutatja.

22. táblázat A GOG-0213 vizsgálat hatásossági eredményei^{1,2}

Elsődleges végpont		
Teljes túlélés (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián teljes túlélés (hónap)	37,3	42,6
Relatív házárd (95%-os CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-érték	0,0447	
Relatív házárd (95%-os CI) (regisztrációs formanyomtatvány) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-érték	0,0683	
Másodlagos végpont		
Progressziómentes túlélés (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián progressziómentes túlélés (hónap)	10,2	13,8
Relatív házárd (95%-os CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-érték	<0,0001	

¹ Végső elemzés

² A tumor értékeléseket és a válasz értékeléseket a vizsgálok határozták meg a GOG RECIST kritériumok alkappján (Felülvizsgált RECIST iránymutatás (1.1 verzió) Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a A relatív házárdot a vizsgálatba való beválasztást megelőző, eCRF (elektronikus Case Report Form) szerinti platina-mentes időintervallum hossza és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtetet (Interval Debulking Surgery) követő Igen/Nem státusz (Igen = citoredukcióra randomizált vagy nem citoredukcióra randomizált; Nem = nem alkalmas vagy nem egyezett bele a citoredukcióba) alapján stratifikált Cox-féle proporciónális házárd modellek segítségével becsülték meg.

^b A regisztrációs formanyomtatvány szerint megállapított (a vizsgálatba való beválasztást megelőző) kezelésmentes időintervallum hossz és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtetet követő Igen/Nem státusz alapján stratifikált relatív házárd.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, az OS javulását. A kemoterápiával kombináltan (karboplatin és paklitaxel), 15 mg/ttkg dózisban, 3 hetente, 6, legfeljebb 8 cikluson keresztül alkalmazott bevacizumab-kezelés, melyet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás

jelentkezéséig bevacizumab-monoterápia követett, az eCRF-ből származó adatok alapján klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a teljes túlélés tekintetében a csak karboplatin és paklitaxel-kezeléssel összehasonlítva.

MO22224

Az MO22224 vizsgálat a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában. A vizsgálat elrendezését tekintve egy nyílt, randomizált, kétkaros, III. fázisú vizsgálat volt a bevacizumab plusz kemoterápia (KT + BV) versus önmagában adott kemoterápia (KT) összehasonlítására.

A vizsgálatba összesen 361 beteget vontak be, akik a kemoterápiát (paklitaxel, topotekán vagy pegilált liposzómás doxorubicin (PLD) vagy önmagában vagy bevacizumabbal kombinálva kapták:

- KT kar (önmagában kemoterápia):
 - Paklitaxel 80 mg/m² 1 órás intravénás infúzióban 4 hetente az 1., 8., 15. és 22. napon.
 - Topotekán 4 mg/m² 30 perces intravénás infúzióban 4 hetente az 1., 8. és 15. napon, vagy 1,25 mg/m²-es adag 30 perces infúzióban 3 hetente az 1-5. napokon.
 - PLD 40 mg/m² 1 mg/perc sebességű intravénás infúzióban 4 hetente az 1. napon. Az első ciklust követően a gyógyszert 1 órás infúzióban is lehetett adni.
- KT+BV kar (kemoterápia plusz bevacizumab):
 - A választott kemoterápiát 2 hetente intravénásan adott, 10 mg/ttkg dózisú bevacizumabbal kombinálták (vagy 15 mg/ttkg bevacizumabbal 3 hetente adva, ha 1,25 mg/m² dózisú, 3 hetente az 1-5. napokon adott topotekánnal kombinálva alkalmazták).

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómája az előző, legalább négy terápiás ciklusból álló platina-kezelés befejezése után 6 hónapon belül progrediált. A betegeknek legalább 12 hónapnál hosszabb várható élettartammal kellett rendelkezniük és nem kaphattak előzőleg sugárterápiát a has vagy a medence területére. A legtöbb beteg FIGO III.C és IV. stádiumú volt. A betegek nagy részének mindkét karon 0 volt az ECOG teljesítménystátusza (KT: 56,4% vs KT+BV: 61,2%). A betegek 38,7%-a, illetve 5%-a a KT-karon és 29,8%-a, illetve 9,8%-a KT+BV-karon ECOG 1 vagy ≥ 2 teljesítménystátuszú volt. Rasszra vonatkozó információ a betegek 29,3%-ánál áll rendelkezésre, és majdnem minden beteg fehérbőrű volt. A betegek median életkora 61,0 (tartomány: 25-84) év volt. Az összes beteg közül 16 (4,4%) volt 75 éven felüli. A mellékhatások miatti kezelés felfüggesztések aránya 8,8% volt a KT-karon és 43,6% a KT+BV-karon (többnyire 2-3. fokozatú mellékhatások miatt), és a felfüggesztésig eltelt medián időtartam a KT+BV-karon 5,2 hónap volt, szemben 2,4 hónappal a KT-karon. A nemkívánatos események miatt történt kezelésfelfüggesztések aránya a >65 éves betegek alcsoportjában 8,8% volt a KT-karon és 50,0% a KT+BV-karon. A PFS-re vonatkozó HR 0,47 (95%-os CI: 0,35; 0,62) volt a < 65 éves és 0,45 (95%-os CI: 0,31; 0,67) volt a ≥ 65 éves alcsoportokra vonatkozóan.

Az elsődleges végpont a PFS, a másodlagos végpontok az objektív válaszarány és az OS voltak. Az eredményeket a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat Az MO22224 vizsgálat hatásossági eredményei

Elsődleges végpont		
Progressziómentes túlélés*		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medián (hónap)	3,4	6,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-érték	<0,0001	

<u>Másodlagos végpontok</u>		
Objektív válaszarány**		
	KT (n = 144)	KT+BV (n = 142)
Objektív választ mutató betegek (%)	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-érték	0,0007	
Teljes túlélés (végső elemzés)***		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medián teljes túlélés (hónap)	13,3	16,6
Relatív hazard (95%-os CI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-érték	0,2711	

A táblázatban szereplő összes elemzés rétegzett elemzés.

*Az elsődleges elemzést 2011. november 14-i adatzárással végezték.

**Kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező randomizált betegek.

***Az OS végső elemzését akkor végezték el, amikor 266 halálesetet állapítottak meg, ami a beválasztott betegek 73,7%-ának felel meg.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Kiújult, platina-rezisztens betegségben a csak kemoterápiával (paklitaxel, topotekán vagy PLD) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik a kemoterápiával kombinálva 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot kaptak (vagy 3 hetente 15 mg/ttkg-ot, ha a bevacizumabot 3 hetente az 1-5. napokon adott, 1,25 mg/m² dózisú topotekánnal kombinálva alkalmazták), majd folyamatosan kapták a bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszonként (paklitaxel, topotekán és PLD) elvégzett feltáró analízise eredményeit a 24. táblázat foglalja össze.

24. táblázat A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszonként végzett feltáró analízise

	KT	KT+BV
Paklitaxel	n = 115	
Medián PFS (hónap)	3,9	9,2
Relatív hazard (95%-os CI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Medián teljes túlélés (hónap)	13,2	22,4
Relatív hazard (95%-os CI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekán	n = 120	
Medián PFS (hónap)	2,1	6,2
Relatív hazard (95%-os CI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medián teljes túlélés (hónap)	13,3	13,8
Relatív hazard (95%-os CI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
Medián PFS (hónap)	3,5	5,1
Relatív hazard (95%-os CI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medián teljes túlélés (hónap)	14,1	13,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cervix-karcinóma

GOG-0240

A kemoterápiával kombinált (paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és topotekán) bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos cervix-karcinómában a GOG-0240 randomizált, négykarú, nyílt, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat értékelte.

A vizsgálatba összesen 452 beteget randomizáltak, akik az alábbi kezelések valamelyikében részesültek:

- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan az első napon, 3 hetente
- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg intravénásan a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg intravénásan a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénásan az első napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg intravénásan az első napon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/m² 30 perces intravénás infúzióban az 1-3. napokon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/m² 30 perces intravénás infúzióban az 1-3. napokon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg intravénásan az első napon, 3 hetente

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek perzisztáló, kiújuló vagy metasztázisos laphámsejtes, adenosquamosus karcinómájuk vagy cervix adenokarcinómájuk kuratív sebészi beavatkozásra és/vagy sugárterápiára nem volt alkalmas, és akik korábban nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF-inhibitort vagy VEGF-receptort célzó szert.

A betegek medián életkora 46,0 év (tartomány: 20–83) volt a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 48,0 év (tartomány: 22–85) a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban. A betegek 9,3%-a a csak kemoterápiában részesülő csoportban, és 7,5%-a a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban 65 évnél idősebb volt.

A kezdetben beválasztott 452 beteg nagy része fehér bőrű volt (80% a csak kemoterápiában részesülő csoportban, és 75,3% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), laphámsejtes karcinómával (67,1% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 69,6% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), perzisztáló/kiújuló betegséggel (83,6% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 82,8% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), 1-2 metasztázissal (72,0% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 76,2% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), nyirokcsomó érintettséggel (50,2% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 56,4% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), és ≥ 6 hónapos platina-mentes időszakkal (72,5% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 64,4% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban).

Az elsődleges hatásossági végpont az OS volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a PFS és az objektív válaszarány. Az elsődleges elemzésből és a követési elemzésből származó eredményeket a bevacizumab-kezelés szerint a 25. táblázat, illetve a vizsgálati kezelések szerint a 26. táblázat mutatja.

25. táblázat A GOG-0240 vizsgálat hatásossági eredményei a bevacizumab-kezelés szerint

	kemoterápia (n = 225)	kemoterápia + bevacizumab (n = 227)
Elsődleges végpont		
Teljes túlélés – Elsődleges elemzés⁶		
Medián (hónap) ¹	12,9	16,8
Relatív hazard (95%-os CI)	0,74 [0,58; 0,94] (p-érték ⁵ = 0,0132)	
Teljes túlélés – Kontrollvizsgálati elemzés⁷		
Medián (hónap) ¹	13,3	16,8
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 [0,62; 0,94] (p-érték ^{5,8} = 0,0126)	
Másodlagos végpontok		
Progressziómentes túlélés - Elsődleges elemzés⁶		
Medián PFS (hónapok) ¹	6,0	8,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,66 [0,54; 0,81] (p-érték ⁵ <0,0001)	
Legjobb teljes válaszarány - Elsődleges elemzés⁶		
Reagálók (Válaszarány ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4%)
A válaszarányok 95%-os CI-a ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Válaszarányok különbsége	11,60%	
A válaszarányok különbségének 95%-os CI-a ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-érték (Khí-négyzet teszt)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier-féle módszerrel becsült érték

² Megerősített CR-t és PR-t, mint legjobb teljes választ mutató betegek és a betegek százalékos aránya, A százalékos arányt a vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek száma alapján számították ki

³ 95%-os CI, egymintás binomiális Pearson-Clopper módszerrel meghatározott próba

⁴ A két arány közti különbségre Hauck-Anderson módszerrel meghatározott közelítő 95%-os CI

⁵ Lograng teszt (stratifikált)

⁶ Az elsődleges elemzést 2012. december 12-i adatzárással végezték, és ezt tekintették a végső elemzésnek

⁷ A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték

⁸ A p-érték kizárólag leíró céllal került feltüntetésre

26. táblázat A GOG-0240 vizsgálat teljes túlélési eredményei a vizsgálati kezelések szerint

Kezelés összehasonlítás	Egyéb tényező	Teljes túlélés – Elsődleges elemzés¹ Relatív hazard (95%-os CI)	Teljes túlélés – kontrollvizsgálati elemzés² Relatív hazard (95%-os CI)
bevacizumab vs. bevacizumab nélkül	ciszplatin+paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs.14,3 hónap; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs.15,0 hónap; p = 0,0584)
	topotekán+paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 hónap; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 hónap; p = 0,1342)
topotekán+paklitaxel vs. ciszplatin+paklitaxel	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 hónap; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs 17,5 hónap; p = 0,3769)
	bevacizumab nélkül	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs.14,3 hónap; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 hónap; p = 0,6267)

¹ Az elsődleges elemzést 2012. december 12-i adatzárással végezték, és ezt tekintették a végső elemzésnek

² A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték, az összes p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a bevacizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinómában, a vastagbél és végbél adenokarcinómájában, tüdőkarcinómában (kissejtes és nem kissejtes karcinóma), vese és vesemedence-karcinómában (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora), petefészek-karcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), petevezeték-karcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), peritonealis karcinómában (kivéve blastomák és sarcomák), cervix-karcinómában és méhtest-karcinómában.

„High-grade” glioma

Nem figyeltek meg tumorelles aktivitást abban a két korábbi vizsgálatban, melyben összesen 30, 3 évesnél idősebb, relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal és irinotekánnal (CPT-11). Nincs elegendő információ a bevacizumab biztonságosságának és hatásosságának meghatározásához újonnan diagnosztizált „high-grade” gliomában szenvedő gyermekeknél.

Egy egykarú vizsgálatban (PBTC-022), 18 kiújuló vagy progresszív, nem a hídban elhelyezkedő (non-pontine) „high-grade” gliomában (köztük 8 glioblastomában [WHO IV. fokozat], 9 anaplasztikus astrocytomában [III. fokozat] és 1 anaplasztikus oligodendrogliomában [III. fokozat]) szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/ttkg) két hét különbséggel majd bevacizumab és CPT-11 (125-350 mg/m²) kombinációjával kéthetente egyszer a progresszióig. Objektív radiológiai választ (részleges vagy teljes) nem tapasztaltak (MacDonald kritériumok). A toxicitás és mellékhatások között artériás hipertensio és fáradtság, valamint központi idegrendszeri ischaemia akut neurológiai deficittel fordult elő.

Egy retrospektív, egy intézmény betegeit magába foglaló sorozatban (2005-től 2008-ig) 12 relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő (köztük 3 WHO IV. fokozat, 9 III. fokozat) gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/ttkg) és irinotekánnal (125 mg/m²) kéthetente. Teljes válasz nem volt, 2 esetben részleges választ figyeltek meg (MacDonald kritériumok).

Egy randomizált, II. fázisú, összesen 121, 3 éves vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO25041) a betegeket műtétet követően sugárterápiával (*radiation therapy*, RT) és adjuváns temozolomiddal (T) kezelték bevacizumab adása mellett vagy anélkül: 10 mg/ttkg 2 hetente intravénásan adva.

A vizsgálat elsődleges végpontjában, az eseménymentes túlélésben (*event-free survival*, EFS) nem mutatkozott szignifikáns javulás (a Központi Radiológiai Értékelő Bizottság [CRRC] értékelése alapján) a bevacizumab sugárkezelés és temozolomid (RT/T) mellé történő adásakor, az önmagában alkalmazott RT/T-terápiához képest (HR = 1,44; 95%-os CI: 0,90, 2,30). Ezek az eredmények összhangban voltak a különféle szenzitivitási analízisekből, továbbá a klinikailag releváns alcsoportokból származó adatokkal. Az eredmények egyetlen másodlagos végpont tekintetében (vizsgáló által megállapított EFS, ORR és OS) sem mutattak javulást a bevacizumab és RT/T kezelési kar esetében, a csak RT/T terápiás karhoz képest.

A bevacizumab hozzáadása az RT/T-terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a BO25041 vizsgálat során a 60 értékelhető, újonnan diagnosztizált supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő beteg gyermek esetében (lásd 4.2 pont, a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

Lágyrész sarcoma

Egy randomizált, II. fázisú, összesen 154, 6 hónapos vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész

sarcomában szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO20924) a gyermekeket standard terápiával (IVADO/IVA indukciós kezelés +/- helyi kezelés, melyet vinorelbin és ciklofoszfamid fenntartó kezelés követ) kezelték bevacizumabbal vagy anélkül (2,5 mg/ttkg hetente), a kezelés teljes időtartama megközelítőleg 18 hónap volt. A végleges elsődleges analízisnél az elsődleges végpontban, az eseménymentes túlélésben (EFS) a független központi értékelés alapján nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két kezelési csoport között, 0,93 relatív házárd értékkel (95%-os CI: 0,61; 1,41; p-érték = 0,72). A független központi értékelés alapján a teljes válaszarányban (ORR) mutatkozó eltérés 18% volt (CI: 0,6%; 35,3%) a két kezelési csoport között annál a néhány betegknél, akik a vizsgálat megkezdésekor értékelhető tumorral rendelkeztek, és bármilyen helyi kezelést megelőzően bizonyított választ mutattak: 75 betegből 27 beteg a kemoterápiás karon (36,0%, 95%-os CI: 25,2%; 47,9%) és 63 betegből 34 beteg a bevacizumab + kemoterápiás karon (54,0%, 95%-os CI: 40,9%; 66,6%). A végső végpont, vagyis az OS elemzéseiben ebben a betegpopulációban nem igazoltak a bevacizumab kemoterápiához történő hozzáadásából eredő szignifikáns klinikai előnyt.

A BO20924 vizsgálat során a bevacizumab hozzáadása a standard terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a 71 értékelhető, metasztatizáló rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő beteg gyermek és serdülő (6 hónapos vagy annál idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti) esetében (lásd 4.2 pont a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

A nemkívánatos események előfordulásának gyakorisága, beleértve a 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményeket és a súlyos nemkívánatos eseményeket, hasonló volt a két kezelési karon. Egyik kezelési karon sem fordult elő halálos kimenetű nemkívánatos esemény, a halálozás minden esetben a betegség progressziójával volt összefüggésbe hozható. Úgy tűnt, hogy a bevacizumab hozzáadása a standard kombinációs kezeléshez tolerálható volt ebben a gyermekpopulációban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bevacizumabra vonatkozó farmakokinetikai adatok tíz klinikai vizsgálatból származnak, melyeket szolid tumoros betegek körében végeztek. Mindegyik klinikai vizsgálatban a bevacizumabot intravénás infúzióban adták. Az első infúzió időtartama 90 perc volt, de az infúzió sebességét a tolerabilitástól tették függővé. A bevacizumab farmakokinetikája lineáris volt az 1-10 mg/ttkg dózistartományban.

Eloszlás

A centrális térfogat (V_c) jellemző értéke 2,73 l volt nők, illetve 3,28 l férfiak esetében, amely az IgG molekula és más monoklonális antitestek esetében leírt tartományon belül van. A perifériás térfogat (V_p) jellemző értéke 1,69 l volt nők, illetve 2,35 l férfiak esetében, amikor a bevacizumabot daganatellenes szerekkel együtt adták. Testtömeg szerint korrigálva a férfiak V_c -értéke nagyobb volt (+ 20%), mint a nőké.

Biotranszformáció

A bevacizumab metabolizmusának értékelése nyulakon azt mutatta, hogy egyszeri intravénás adag 125 I-bevacizumab beadása után a metabolikus profil hasonló a natív, VEGF-hez nem kötődő IgG molekula esetében várhatóhoz. A bevacizumab metabolizmusa és eliminációja hasonló az endogén IgG molekuláéhoz, vagyis elsődlegesen proteolitikus katabolizmus útján történik a szervezet egészében, beleértve az endotheliális sejteket is, és nem korlátozódik elsődlegesen a vesén és a májon át történő eliminációra. Az IgG-nek az FcRn-receptorhoz való kötődése egyrészt a molekula sejtszintű metabolizmussal szembeni védelmét, másrészt az IgG hosszú terminális felezési idejét eredményezi.

Elimináció

A clearance értéke átlagosan 0,188 l/nap nők, illetve 0,220 l/nap férfiak esetében. Testtömeg szerint korrigálva a férfi betegek bevacizumab clearance-értéke nagyobb volt (+ 17%), mint a nőké. A két-kompartment modell szerint az eliminációs felezési idő 18 nap egy átlagos nőbetegnél és 20 nap egy átlagos férfi beteg esetében.

Az alacsony albuminszint és magas tumortömeg általában jellemzik a betegség súlyosságát. A bevacizumab clearance-e körülbelül 30%-kal nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek alacsony volt a szérumalbumin-szintjük és 7%-kal magasabb azoknál, akiknek nagyobb volt a tumortömegük, összehasonlítva egy tipikus beteggel, aki medián albuminszinttel és tumortömeggel rendelkezik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetén

A populációs farmakokinetikai tulajdonságokat felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, hogy értékeljék a demográfiai jellemzők hatását. Felnőtteknél az eredmények nem mutattak jelentős, a bevacizumab farmakokinetikájában mutatkozó, életkortól függő különbségeket.

Vesekárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját vesekárosodott betegeken nem vizsgálták, mivel a vesének nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Májkárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgálták, mivel a májnak nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab farmakokinetikáját 152 gyermeknél, serdülőnél és fiatal felnőttél (7 hónapostól 21 éves korig, 5,9 ttkg-tól 125 ttkg-ig), 4 klinikai vizsgálatban értékelték egy populációs farmakokinetikai modell alkalmazásával. A farmakokinetikai eredmények azt mutatják, hogy a bevacizumab testtömegre normalizált (kisebb testtömegnél alacsonyabb expozíció) clearance-e és eloszlási térfogata hasonló volt a gyermekek, serdülők és a fiatal felnőttek esetében. A testtömeg figyelembe vétele mellett az életkor nem befolyásolta a bevacizumab farmakokinetikáját.

A bevacizumab farmakokinetikáját jól jellemezte az alkalmazott gyermekekre és serdülőkre vonatkoztatott farmakokinetikai modell 70 betegnél (1,4-17,6 év közötti, 11,6-77,5 ttkg közötti) a BO20924 vizsgálatban és 59 betegnél (1–17 év közötti; 11,2–82,3 ttkg közötti) a BO25041 vizsgálatban. Azonos dózis mellett a bevacizumab-expozíció a BO20924 vizsgálatban általánosságban alacsonyabb volt, mint egy tipikus felnőtt beteg esetében. A BO25041 vizsgálatban a bevacizumab-expozíció hasonló volt egy tipikus felnőtt beteg esetében azonos dózis mellett tapasztalható expozícióhoz. A bevacizumab-expozíció mindkét vizsgálat esetében csökkenő tendenciát mutatott a testtömeg csökkenésével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Cynomolgus majmokon (jávai makákó majom) végzett, maximum 26 hetes időtartamú vizsgálatokban physealis dysplasiát figyeltek meg nyílt növekedési lemezzel rendelkező fiatal állatokon, a várt átlagos humán terápiás szérum koncentrációnál alacsonyabb bevacizumab szérum szinteknél. Nyulaknál a bevacizumab gátolta a sebgyógyulást a javasolt klinikai adagoknál kisebb adagok esetén. A sebgyógyulásra gyakorolt hatás teljes mértékben reverzibilisnek bizonyult.

Nem végeztek vizsgálatokat a bevacizumab mutagén, vagy karcinogén hatására vonatkozóan.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat állatokon a fertilitásra gyakorolt hatásra vonatkozóan. A női fertilitásra gyakorolt káros hatás azonban várható, mert az ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban az ovarialis folliculusok érésének gátlását, a sárgatest csökkenését vagy hiányát és az ovarium és uterus egyidejű súlycsökkenését figyelték meg, valamint csökkent a menstruációs ciklusok száma is.

A bevacizumab embriotoxikus és teratogén hatású volt nyulaknál. A megfigyelt hatások a következők voltak: anyai és magzati testtömegcsökkenés, nagyobb számú felszívódott magzat és a specifikus makroszkópos és csontrendszeri magzati elváltozások nagyobb gyakorisága. Kóros magzati elváltozásokat észleltek minden vizsgált adaggal, ezek közül a legkisebb adag kb. 3-szor magasabb átlagos szérumkoncentrációt eredményezett, mint emberen a 2 hetente adott 5 mg/ttkg adag. A forgalombahozatal után megfigyelt magzati fejlődési rendellenességekre vonatkozó információk a 4.6 pontban (*Termékenység, terhesség és szoptatás*), valamint a 4.8 pontban (*Nemkívánatos hatások, mellékhatások*) találhatóak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

trehalóz-dihidrát
nátrium-acetát-trihidrát
ecetsav
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A bevacizumab bomlási profilja koncentrációfüggő volt, ha glükóz oldattal (5%) hígították.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígított gyógyszer

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 30 °C között 48 órán keresztül megmaradt. Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelősségét képezik. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml oldat butil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg), mely 100 mg bevacizumabot tartalmaz.

16 ml oldat butil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg), mely 400 mg bevacizumabot tartalmaz.

Egy csomagolási egység 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne rázza fel az injekciós üveget!

Az Onbevzi-t egészségügyi szakembernek, az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében aseptikus technikát alkalmazva kell elkészítenie. Az Onbevzi elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

A szükséges mennyiségű bevacizumabot fel kell szívni és hígítani a szükséges beadási térfogat eléréséig injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldattal. A végleges, beadásra kerülő bevacizumab oldat koncentrációját 1,4–16,5 mg/ml-es tartományon belül kell tartani. Az esetek többségében a szükséges mennyiségű Onbevzi injekcióhoz való 0,9%-os nátrium-klorid oldattal 100 ml össztérfogatra hígítható.

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e szabad szemmel látható szilárd részecskéket, illetve, hogy az oldat nem színeződött-e el.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást az Onbevzi és a polivinil-kloridból vagy poliolefinből készült infúziós zsákok vagy szerelékek között.

Az Onbevzi egyszer használatos gyógyszer, mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószert. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1499/001 – 100 mg/4 ml injekciós üveg
EU/1/20/1499/002 – 400 mg/16 ml injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400,
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400,
Dánia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onbevzi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-acetát-trihidrát, ecetsav, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db injekciós üveg (4 ml)
100 mg/4 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1499/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Onbevzi 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv. felhasználásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onbevzi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-acetát-trihidrát, ecetsav, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db injekciós üveg (16 ml)
400 mg/16 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1499/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Onbevzi 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv. felhasználásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/16 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Onbevzi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Onbevzi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Onbevzi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Onbevzi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Onbevzi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Onbevzi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Onbevzi hatóanyaga a bevacizumab, mely egy humanizált monoklonális antitest (egy bizonyos típusú fehérje, amelyet normál esetben az immunrendszer termel, hogy a szervezetet megvédje a fertőzésektől és a rosszindulatú daganatoktól). A bevacizumab szelektíven kötődik egy fehérjéhez, az úgynevezett humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktorhoz (VENF), ami a vér- és nyirokerek belső falán található a szervezetben. A VENF fehérje hatására érhálózat alakul ki a daganatban; ezek az erek juttatják el a daganathoz a tápanyagokat és az oxigént. Ha a bevacizumab kötődik a VENF-hez, megakadályozza a tápanyagokat és az oxigént szállító vérerek kifejlődését és növekedését a daganatban, és ezáltal megelőzi a daganat növekedését.

Az Onbevzi-t előrehaladott, rosszindulatú vastagbél-daganatban vagy végbél-daganatban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. Az Onbevzi-t fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiás kezeléssel kombinálva alkalmazzák.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél az áttétet adó emlődaganat kezelésére is alkalmazzák. Ha emlődaganatban szenvedő betegek kezelésére használják, egy kemoterápiás gyógyszerrel, a paklitaxellel vagy a kapecitabinnal kombinálják.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is. Az Onbevzi-t platina-tartalmú kemoterápiával együtt alkalmazzák.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is alkalmazzák, amikor a daganatos sejtekben az epidermális növekedési faktor receptor (ENFR) nevű fehérje specifikus mutációja áll fenn. Az Onbevzi-t erlotinibbel kombinálva fogják alkalmazni.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott vesedaganat kezelésére is. Ha vesedaganatban szenvedő betegeknél alkalmazzák, egy másik típusú gyógyszerrel, az interferonnal adják együtt.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott, hám eredetű petefészek-daganat, petevezeték-daganat vagy elsődleges hashártyadaganat kezelésére is. Hám eredetű petefészek-daganat, petevezeték-daganat vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő betegeknél az Onbevzi-t karboplatinral és paklitaxellel kombinálva alkalmazzák.

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek-daganatban, petevezeték-daganatban vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség kiújulása legalább 6 hónappal az utolsó platina-tartalmú kemoterápiás kezelés után történt, az Onbevzi-t karboplatinral és gemcitabinnal vagy karboplatinral és paklitaxellel kombinációban kerül alkalmazásra.

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek-daganatban, petevezeték-daganatban vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség az utolsó platinát tartalmazó kemoterápiás kezelés után 6 hónapon belül újult ki, az Onbevzi-t paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva alkalmazzák.

Az Onbevzi-t felnőtt betegeknél alkalmazzák a fennmaradó, kiújuló vagy áttétet adó méhnyakrák kezelésére is. Az Onbevzi-t paklitaxellel és ciszplatinnal, vagy olyan betegeknél, akik nem részesülhetnek platina-kezelésben, paklitaxellel és topotekánnal kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Onbevzi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Onbevzi-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a bevacizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás (túlérzékeny) a kínai hörcsög petefészek sejtekben előállított készítményekre vagy más, úgynevezett rekombináns humán vagy humanizált antitestre.
- ha terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Onbevzi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Lehetséges, hogy az Onbevzi fokozza a bélfal kilyukadásának kockázatát. Ha olyan betegsége van, mely gyulladást okoz a hasüregben (pl. a vastagbél falának apró, zsákszerű kitérkedéseiben kialakuló gyulladás vagy fertőződés [divertikulitisz], gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- Az Onbevzi megnövelheti annak a kockázatát, hogy két szerv vagy ér között abnormális kapcsolat vagy összeköttetés fejlődik ki. Amennyiben Ön fennmaradó, kiújuló vagy áttétet adó méhnyakrákban szenved, megnövekedhet annak kockázata, hogy a hüvely és a bél valamely szakasza között összeköttetés alakul ki.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a vérzés kockázatát vagy a sebgyógyulási szövődmények előfordulását műtét után. Ha a közeljövőben műtéten fog átesni, vagy ha nagyobb műtétje volt az elmúlt 28 napban vagy ha a műteti sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- Az Onbevzi megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha Önnél kilyukadt a bélfal, vagy sebgyógyulási zavara volt.

- Az Onbevzi növelheti a magas vérnyomás előfordulási gyakoriságát. Ha magas vérnyomása van, mely vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával, mert fontos, hogy az Onbevzi-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.
- Ha Önnek érfal-kiboltosulása és érfal-meggyengülése (aneurizmája) van vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a fehérjevizelés kockázatát, különösen, ha már magas vérnyomása is van.
- A vérrögök kialakulásának kockázata az ütőerében (ez egy értípus, más néven artéria) megnövekedhet, ha Ön 65 évesnél idősebb, ha Ön cukorbeteg, vagy már előfordult Önnel, hogy vérrög képződött az artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és agyi érkatasztrófát (sztrókot) okozhatnak.
- Az Onbevzi a visszerekben (ez egy értípus, más néven véna) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.
- Ez a gyógyszer vérzést, különösen a rosszindulatú daganattal összefüggő vérzést okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek vagy családtagjainak vérzéssel kapcsolatos problémái vannak, vagy ha bármilyen okból vérhígító készítményt szed.
- Lehetséges, hogy az Onbevzi vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Konzultáljon kezelőorvosával amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.
- Lehetséges, hogy az Onbevzi megnövelheti a vérzés kockázatát a tüdőben, ide értve a köhögést vagy a véres köpetürítést is. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- Az Onbevzi fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának kockázatát. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápiás szer, amit egyes daganatok kezelésére alkalmaznak) vagy mellkas besugárzást kapott vagy szívbetegsége van.
- Ez a gyógyszer fertőzések kialakulását és a neutrofilek (egyfajta vérséjt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- Lehetséges, hogy az Onbevzi túlérzékenységet (beleértve az anafilaxiás sokkot) és/vagy infúziós reakciót (injekció beadásával kapcsolatos reakciók) okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban már tapasztalt olyan problémákat injekció beadása után, mint szédülés vagy ájulásérzet, légszomj, duzzanat vagy bőrkiütés.
- Egy ritka ideggyógyászati mellékhatást, az úgynevezett poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómát (PRES), összefüggésbe hoztak az Onbevzi-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása van, zavartnak érzi magát vagy görcsrohamai vannak, forduljon kezelőorvosához.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fenti megállapítások közül akár egy is vonatkozott Önre a múltban.

Mielőtt Onbevzi-t kap, vagy az Onbevzi-kezelés alatt:

- ha fájdalmat érez, vagy érzett a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsát, vagy meglazul egy foga, azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának.

- ha a szöveteket is érintő, úgynevezett invazív fogászati vagy szájszészeti beavatkozás előtt áll, mondja el fogorvosának, hogy Onbevzi-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe adott injekcióban biszfoszfonát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy az Onbevzi-kezelés megkezdése előtt vegyen részt fogászati ellenőrzésen.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknel és 18 éven aluli serdülőknél az Onbevzi alkalmazása nem javasolt, mivel biztonságossága és jótékony hatása ennél a betegcsoportnál nem megállapított.

Az álkapocscsontot leszámítva a többi csont esetében csontszövetelhalást (oszteonekrózis) tapasztaltak 18 évesnél fiatalabb, Onbevzi-vel kezelt betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Onbevzi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Onbevzi egyidejű alkalmazása egy másik, szunitinib-maleát (vesedaganat és gyomor-bélrendszeri daganat esetén írják elő) nevű gyógyszerrel súlyos mellékhatásokat okozhat. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a két gyógyszer ne kerüljön együttes alkalmazásra.

Közölje kezelőorvosával, ha platina- vagy taxán-alapú terápiában részesül tüdődaganat vagy áttétet adó emlődaganat kezelésére. Ezen terápiák Onbevzi-vel történő együttes alkalmazása növelheti a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sugárkezelésben részesült nemrégiben vagy jelenleg is sugárkezelés alatt áll.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem kaphatja ezt a gyógyszert, ha terhes. Az Onbevzi károsíthatja a magzatot azzal, hogy meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon az Onbevzi-kezelés folyamán és még hat hónapig az utolsó adag Onbevzi alkalmazása után.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy a gyógyszerrel való kezelés során terhes lett, vagy ha gyermeket szeretne a közeljövőben.

Nem szoptathatja csecsemőjét az Onbevzi-kezelés során és még legalább hat hónapig az utolsó Onbevzi adag alkalmazása után, mert ez a gyógyszer hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

Az Onbevzi károsíthatja a női fogamzóképeséget. További információért forduljon kezelőorvosához.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene alkalmazni, beszélje meg kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem állapították meg, hogy az Onbevzi csökkenti-e a gépjárművezetéshez és az eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor az Onbevzi alkalmazása során aluszékonyaságról és ájulásról számoltak be. Amennyiben Ön olyan tüneteket tapasztal, melyek befolyásolják látását, koncentrációs készségét vagy reakciókészségét, a tünetek megszűnéséig ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Fontos információk az Onbevzi egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Onbevzi-t?

Adag és a beadás gyakorisága

Az Onbevzi szükséges adagja az Ön testtömegétől és a kezelendő daganat típusától függ. Az ajánlott adag 5 mg, 7,5 mg, 10 mg vagy 15 mg testtömegkilogrammonként. A kezelőorvos az Önnek megfelelő Onbevzi-adagot fogja rendelni. Két vagy háromhetente egyszer fog Onbevzi-kezelést kapni. Az infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre; ezt a kezelést mindaddig kaphatja, amíg az Onbevzi gátolni képes a daganat növekedését. A kezelőorvos ezt megbeszéli Önnel.

A beadás helye és módja

Ne rázza fel az injekciós üveget! Az Onbevzi egy koncentrátum, melyből oldatos infúzió készül. Az Önnek előírt adagtól függően az Onbevzi-t tartalmazó injekciós üveg egy részét, vagy teljes tartalmát az alkalmazás előtt nátrium-klorid oldattal hígítják. Ezt a hígított Onbevzi oldatot a kezelőorvos vagy a nővér fogja Önnek beadni intravénás infúzióban (vénába adagolt cseppek). Az első infúziót 90 perc alatt adják be Önnek. Amennyiben ezt jól tolerálja, a második infúzió 60 perc alatt beadható. A következő infúziókat már 30 perc alatt is be lehet adni.

Az Onbevzi-kezelést átmenetileg abba kell hagyni

- ha súlyosan magas vérnyomás alakul ki, melyet vérnyomáscsökkentő szerekkel szükséges kezelni;
- ha műtét után a sebe nem megfelelően gyógyul;
- ha Ön műtéten esik át.

Az Onbevzi-kezelést véglegesen abba kell hagyni

- ha súlyosan magas vérnyomás lép fel, mely nem reagál a magas vérnyomás elleni gyógyszerekkel történő kezelésre, vagy ha hirtelen nagyfokú vérnyomás-emelkedés lép fel;
- ha fehérje jelenik meg a vizeletében, ami testszerte vizenyősődéssel jár együtt;
- ha a bélfal kilyukad;
- ha kóros, csőszerű összeköttetés vagy járat (fisztula) alakul ki a légcső és a nyelőcső között, a belső szervek és a bőr között, a hüvely és a bél valamely szakasza között, más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, melyet a kezelőorvos súlyosnak ítél;
- ha súlyos fertőzés alakul ki a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben;
- ha vérrög keletkezik az artériákban;
- ha vérrög keletkezik a tüdőerekben;
- ha bármilyen súlyos vérzés alakul ki.

Ha az előírtnál több Onbevzi-t adtak Önnek

- súlyos migrén fejlődhet ki. Ha ez megtörténik, azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha kimarad az Onbevzi egy adagja

- a kezelőorvos fogja eldönteni, hogy mikor kapja meg a következő Onbevzi adagot. Ezt kezelőorvosával kell megbeszélnie.

Ha idő előtt abbahagyja az Onbevzi-kezelést

Az Onbevzi-kezelés befejezése leállíthatja a daganat növekedésére kifejtett hatást. Ne hagyja abba az Onbevzi-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg, amikor az Onbevzi-t kemoterápiával kombináltan adták. Ez nem jelenti azt, hogy ezeket a mellékhatásokat biztosan az Onbevzi okozta.

Allergiás reakciók

Ha allergiás reakció jelentkezik Önnél, azonnal mondja el kezelőorvosának, vagy az egészségügyi személyzet egyik tagjának. A jelek a következők lehetnek: nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom. Előfordulhat, hogy a bőr kivörösödését, kipirulását vagy bőrkiütést, hidegrázást vagy borzongást, hányingert vagy hányást, duzzadást, szédülést, szapora szívverést és eszméletvesztést tapasztal.

Azonnal segítséget kell kérnie, ha az alábbiakban említett mellékhatások bármelyike fellép Önnél.

Súlyos mellékhatások, melyek **nagyon gyakoriak lehetnek** (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás;
- zsibbadás vagy bizsergő érzés a kézen vagy a lábon;
- a sejtek számának csökkenése a vérben, beleértve a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejteket (ez lázzal járhat), és a véralvadásban szerepet játszó sejteket;
- gyengeségérzet és kimerültség;
- fáradtság;
- hasmenés, hányinger, hányás és hasi fájdalom.

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakoriak** lehetnek (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- bélperforáció;
- vérzés, ideértve a tüdővérzést is a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegeknél;
- vérrög okozta artériaelzáródás;
- vérrög okozta vénaelzáródás;
- tüdőerek vérrög okozta elzáródása;
- a láb ereinek vérrög okozta elzáródása;
- szívelégtelenség;
- műtétet követő sebgyógyulási problémák;
- vörösség, hámlás, érzékenység, fájdalom vagy hólyagok kialakulása az ujjakon vagy a lábon;
- a vörösvértestek számának csökkenése a vérben;
- gyengeség;
- gyomorbetegség és bélbetegség;
- izomfájdalom és ízületi fájdalom, izomgyengeség;
- szomjúságérzéssel és/vagy csökkent vagy sötét vizelet ürítésével járó szájszárazság;
- a szájat, a beleket, a tüdőt, a légutakat, az ivarszerveket és a húgyutakat borító nyálkahártya gyulladása;
- fekélyes sebek a szájüregben vagy a nyelőcsőben, amely fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okoz;
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismencedei fájdalom és a végbél területének fájdalma;
- körülhatárolt gennygyülem;
- fertőzés, és főleg a vérben vagy a húgyhólyagban jelentkező fertőzés;
- az agy vérellátásának csökkenése vagy agyi érkatasztrófa (sztrók);
- álmoság;

- orrvérzés;
- szapora szívverés (pulzusszám-emelkedés);
- bélelzáródás;
- kóros vizelet leletek (fehérje a vizeletben);
- légszomj vagy alacsony oxigéntartalom a vérben;
- a bőr vagy a bőr mélyebb rétegeinek fertőzése;
- sipoly: kóros, csőszerű összeköttetés a belső szervek és a bőr vagy más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, beleértve a hüvely és a bél közötti összeköttetéseket méhnyakrágban szenvedő betegeknél.
- allergiás reakciók (ráutaló jelei lehetnek: légzési nehézség, arc vörösség, kiütés, alacsony vérnyomás vagy magas vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, mellkasi fájdalom, vagy hányinger/hányás).

Súlyos mellékhatások, melyek **ritkák lehetnek** (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- hirtelen kialakuló, légzési nehézséggel, duzzadással, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk).

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakorisága nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a bőr vagy bőr alatti mélyebb rétegek súlyos fertőzése, különösen, ha lyukak vannak a bélfalon vagy sebgyógyulási problémái vannak;
- a női fogamzóképeségre kifejtett kedvezőtlen hatás (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért);
- egy agyi megbetegedés, amely a következő tüneteket okozhatja: görcsrohamok, fejfájás, zavartság és látásromlás (úgynevezett poszterior reverzibilis enkefalopátiás szindróma vagy PRES);
- tünetek, amelyek a normál agyi működés megváltozására utalnak (fejfájás, látás megváltozása, zavartság vagy görcsök) és magas vérnyomás;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció);
- a vesékben a nagyon kicsi erek (hajszálerek) eltömődése;
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, aminek következtében a jobb szívfél a normálisnál fokozottabban kénytelen működni;
- az orrlukakat elválasztó orrsövény kilyukadása;
- a gyomor vagy belek kilyukadása;
- a gyomor vagy vékonybél nyálkahártyáján lévő nyílt seb vagy lyuk (ennek jelei a következők lehetnek: hasi fájdalom, puffadásérzés, fekete, kátrányszerű széklet vagy véres széklet, vagy véres hányás);
- a vastagbél alsó részének vérzése;
- a fogínyen található, nem gyógyuló, állkapocscsontig hatoló sebek, amelyek a környező szövetek gyulladásával és fájdalmával együtt jelentkezhetnek (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért);
- epehólyag falának kilyukadása (az általa okozott tünetek lehetnek: hasi fájdalom, láz és hányinger vagy hányás).

Amint lehet, segítséget kell kérnie, ha az alább említett mellékhatások bármelyike fellép Önnél.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet), nem súlyos mellékhatások:

- székrekedés;
- étvágytalanság;
- láz;
- szemproblémák (beleértve a fokozott könnytermelést);
- változások a beszédben;
- változások az ízézésben;
- orrfolyás;
- bőrszárazság, a bőr hámlása és gyulladása, a bőr elszíneződése;

- testtömegcsökkenés;
- orrvérzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet), nem súlyos mellékhatások:

- a hang elváltozása és rekedtség.

A 65 évnél idősebb betegeknél a következő mellékhatások megjelenésének nagyobb a kockázata:

- vérrögök kialakulása az artériákban, amely agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vagy szívrohamhoz vezethet;
- a vérben csökken a fehérvérsejtszám és a véralvadásban szerepet játszó sejtek száma;
- hasmenés;
- hányinger;
- fejfájás;
- fáradtság;
- magas vérnyomás.

Az Onbevzi ezen kívül a kezelőorvos által végzett laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben is okozhat változásokat. Ezek a következők lehetnek: csökkent fehérvérsejtszám a vérben, elsősorban csökkent neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely segít a fertőzések elleni védelemben), fehérje a vizeletben, csökkent kálium-, nátrium- vagy foszforszint (egy ásványi anyag) a vérben, emelkedett vércukorszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint (egy enzim); emelkedett szérumkreatinin-szint (egy olyan fehérje, melynek vérvizsgálattal kimutatott szintjéből lehet látni, hogy a vese megfelelően működik-e) és csökkent hemoglobinszint (a vörösvértestekben található vérfesték, ami az oxigént szállítja), ami súlyos is lehet.

Fájdalom a szájbán, fogban és/vagy állkapocsban, duzzanatok vagy sebek a szájbán, zsibbadt vagy nehéz állkapocs, fogluzulás, amik az állkapocscsont károsodásának (oszteonekrózis) jelei és tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

A menopauza (klimax) előtt álló nők (akiknek van menstruációs ciklusa) azt vehetik észre, hogy havi vérzéseik szabálytalanná válnak vagy kimaradnak, és azt tapasztalhatják, hogy termékenységük károsodott. Amennyiben gyermeket szeretne, ezt a kezelést elkezdése előtt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

Az Onbevzi-t daganatos betegségek kezelésére fejlesztették ki és vérkeringésbe történő befecskendezés útján alkalmazható. Nem arra tervezték és készítették, hogy a szembe injekciózzák. Ez az alkalmazási mód hatóságilag nem engedélyezett. Amikor az Onbevzi-t közvetlenül a szembe adják (ami egy nem engedélyezett beadási mód) a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

- a szemgolyó fertőzése vagy gyulladása;
- a szem vörössége, apró részecskék vagy foltok a látótérben (úszkáló foltok), szemfájdalom;
- fényfelvillanások úszkáló foltokkal kísérve, ami részleges látásvesztéshez vezethet;
- megnövekedett szemnyomás;
- vérzés a szemben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Onbevzi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az infúziós oldatot hígítás után azonnal fel kell használni. Ne alkalmazza az Onbevzi-t, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli. Ha a gyógyszer nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, amely általában nem lehet több, mint 24 óra 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve ha a hígítás steril körülmények között végezték.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Onbevzi?

- A készítmény hatóanyaga a bevacizumab. 25 mg bevacizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.
A 4 ml koncentrátum 100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az ajánlás szerint hígítva 1,4 mg/ml-nek felel meg.
A 16 ml koncentrátum 400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az ajánlás szerint hígítva 16,5 mg/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők: trehalóz-dihidrát, nátrium-acetát-trihidrát, ecetsav, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

Milyen az Onbevzi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Onbevzi egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. A koncentrátum tiszta, színtelen vagy világosbarna folyadék, gumidugóval lezárt injekciós üvegben. Egy injekciós üveg 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml oldatban, illetve 400 mg bevacizumabot 16 ml oldatban. Az Onbevzi csomagolása 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

bioepis.mi@medinformation.co.uk

Gyártó

Biogen (Denmark) Manufact. ApS

Biogen Allé 1

Hillerød, 3400,

Dánia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

България

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Нидерландия
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Česká republika

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Danmark

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Deutschland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Eesti

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ελλάδα

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

España

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Bajos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

France

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Pays-Bas
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Lietuva

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Magyarország

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Malta

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Norge

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Österreich

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Polska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Portugal

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Hrvatska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ireland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ísland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Italia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Paesi Bassi
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Κύπρος

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Latvija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niderlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

România

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenská republika

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Suomi/Finland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Alankomaat/Nederlândia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Sverige

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederlândia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

United Kingdom (Northern Ireland)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
The Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.