

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zirabev 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab*.

Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab.

Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab.

Voor verdunning en andere gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

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

Hulpstof met bekend effect

Elke 4 ml flacon bevat 3,0 mg natrium.

Elke 16 ml flacon bevat 12,1 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Zirabev als toevoeging aan platinumbevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-resectabele, gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker anders dan overwegend plaveiselcelhistologie.

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De flacon niet schudden.

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

Dosering

Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)

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

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

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

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

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

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

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

Zirabev wordt naast platinumbevattende chemotherapie toegediend in maximaal 6 behandelingskuren, gevolgd door Zirabev monotherapie tot ziekteprogressie.

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

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

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

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

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

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

Het wordt aanbevolen de behandeling met Zirabev in combinatie met erlotinib voort te zetten totdat ziekteprogressie optreedt

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

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

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

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

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

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

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

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

Behandeling van platinum-resistente recidiverende ziekte: Zirabev wordt in combinatie met een van

de volgende middelen toegediend – paclitaxel, topotecan (wekelijks toegediend) of gepegyleerd liposomaal doxorubicine. De aanbevolen dosering van Zirabev is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 2 weken, toegediend als intraveneuze infusie. Wanneer Zirabev wordt toegediend in combinatie met topotecan (toegediend op dag 1-5, elke 3 weken), is de aanbevolen dosering van Zirabev 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1, klinische studie MO22224).

Cervixcarcinoom

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

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

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

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Patiënten met verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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

Wijze van toediening

Zirabev is voor intraveneus gebruik. De aanvangsdosis dient gedurende 90 minuten te worden toegediend via intraveneuze infusie. Als de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Als de infusie van 60 minuten goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

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

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.8)

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

Maagdarm-vaginale fistels in onderzoek GOG-0240

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

Fistels buiten het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.8)

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

In gevallen van inwendige fistels buiten het maagdarmsstelsel dient het staken van de behandeling met Zirabev te worden overwogen.

Complicaties bij de wondgenezing (zie rubriek 4.8)

Bevacizumab kan het proces van wondgenezing nadelig beïnvloeden. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Er dient geen behandeling te worden gestart binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of totdat de operatiewond geheel genezen is. Bij patiënten die complicaties bij de wondgenezing

hebben ondervonden gedurende de behandeling, dient behandeling achterwege te worden gelaten totdat de wond geheel genezen is. Behandeling dient achterwege te worden gelaten voor een geplande operatie.

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

Hypertensie (zie rubriek 4.8)

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

Bloeddrukcontrole gedurende de behandeling wordt algemeen aanbevolen.

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

Aneurysma's en arteriële dissecties

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

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.8)

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

Proteïnurie (zie rubriek 4.8)

Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteïnurie wanneer ze behandeld worden met bevacizumab. Er zijn aanwijzingen dat alle graden (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) proteïnurie gerelateerd kunnen zijn aan de dosis. Het wordt aanbevolen voor het begin en gedurende behandeling te controleren op proteïnurie door middel van urinesticks.

Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab. De behandeling dient permanent te worden gestopt bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen (NCI-CTCAE v.3).

Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

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

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

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

Veneuze trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

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

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

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

Bloedingen

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

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

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

Pulmonaire bloedingen/hemoptyse

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

Congestief hartfalen (CHF) (zie rubriek 4.8)

Reacties die samenhangen met CHF werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. De bevindingen varieerden van asymptomatische afname van de linker ventriculaire ejectiefractie tot symptomatische

CHF, waarbij behandeling of opname in het ziekenhuis nodig was. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte, zoals al aanwezige coronaire hartziekte of congestief hartfalen, met Zirabev worden behandeld.

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

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

Neutropenie en infecties (zie rubriek 4.8)

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

Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische shock)/infusiereacties(zie rubriek 4.8)

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

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

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

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

Intravitreaal gebruik

Zirabev is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik.

Oogaandoeningen

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

gezichtsvermogen, waaronder permanente blindheid.

Systemische bijwerkingen na intravitreaal gebruik

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

Ovariumfalen/vruchtbaarheid

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

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,0 mg natrium per 4 ml flacon, overeenkomend met 0,15% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse inname (ADI) van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 12,1 mg natrium per 16 ml flacon, overeenkomend met 0,61% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse inname (ADI) van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van bevacizumab

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

Het effect van bevacizumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen

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

Combinatie van bevacizumab en sunitinibmalaat

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

MAHA is een bloedafwijking die zich kan uiten door fragmentatie van rode bloedcellen, anemie en trombocytopenie. Bovendien werden hypertensie (inclusief hypertensieve crisis), verhoogde creatinine en neurologische symptomen waargenomen bij sommige van deze patiënten. Al deze bevindingen waren omkeerbaar wanneer de behandeling met bevacizumab en sunitinibmalaat werd gestaakt (zie hypertensie, proteïnurie, PRES in rubriek 4.4).

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

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

Radiotherapie

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

Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR in combinatie met bevacizumab-chemotherapieregimes

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR dienen niet in combinatie met bevacizumab-bevattende chemotherapie te worden toegediend voor de behandeling van mCRC. Volgens de resultaten van de gerandomiseerde fase III-onderzoeken PACCE en CAIRO-2 bij patiënten met mCRC zou het gebruik van de anti-EGFR monoklonale antilichamen panitumumab en cetuximab in combinatie met bevacizumab plus chemotherapie in verband kunnen worden gebracht met respectievelijk een verlaagde PFS en/of OS, en met een verhoogde toxiciteit in vergelijking met bevacizumab plus chemotherapie alleen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij dieren hebben uitgewezen dat bevacizumab een nadelig effect kan hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). In een fase III-onderzoek naar de adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom liet een subonderzoek met premenopauzale vrouwen een hogere incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen zien in de bevacizumab-groep dan in de controlegroep. Na het staken van de behandeling met bevacizumab, herstelde de ovariumfunctie bij de meeste patiënten. De langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

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

Bevacizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Somnolentie en syncope zijn echter gemeld na gebruik van bevacizumab

(zie tabel 1 in rubriek 4.8). Wanneer patiënten symptomen ervaren die hun zicht of concentratie of hun reactievermogen beïnvloeden, dienen ze geadviseerd te worden om niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De ernstigste bijwerkingen waren:

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

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

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

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

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

In Tabel 2 staat de frequentie van ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen met ten minste een verschil van 2% vergeleken met de controle-arm in klinische onderzoeken voor NCI-CTCAE graad 3-5-reacties. Tabel 2 bevat ook bijwerkingen die door de vergunninghouder als klinisch significant of ernstig worden beschouwd.

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

In de onderstaande tabellen staan de bijwerkingen vermeld in de juiste frequentiecategorie

volgens de hoogste incidentie die voor elke indicatie is waargenomen.

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

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

Tabel 1. Bijwerkingen ingedeeld naar frequentie

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis, Absces ^{b,d} , Cellulitis, Infectie, Urineweg- infectie		Necrotiserende fasciitis ^a		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Febriele Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie ^b , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie				
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heid, Infusioreacties ^{a,b,d}		Anafylactische shock ^{a,d}		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie, Hypomagnesiëmie, Hyponatriëmie	Dehydratie				
Zenuwstelsel- aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie ^b , Dysarthrie, Hoofdpijn, Dysguesie	Cerebrovasculair accident, Syncope, Somnolentie		Posterieur reversibel encefalopathie- syndroom ^{a,b,d}	Hypertensieve encefalopathie ^a	
Oogaandoeningen	Oogaandoening, Toegenomen traanproductie					
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen ^{b,d} , Supra- ventriculaire tachycardie				
Bloedvat- aandoeningen	Hypertensie ^{b,d} , Trombo-embolie (veneus) ^{b,d}	Trombo-embolie (arterieel) ^{b,d} , Bloedingen ^{b,d} , Diepe veneuze trombose				Aneurysma's en arteriële dissecties, Renale trombotische microangiopathi ^{e,a,b}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspneu, Rinitis, Epistaxis, Hoest	Pulmonaire bloeding/hemopt yse ^{b,d} , Pulmonaire embolie, Hypoxie, Dysfonie ^a				Pulmonaire hypertensie ^a , Neusseptum- perforatie ^a

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Rectale bloeding, Stomatitis, Obstipatie, Diarree, Misselijkheid, Braken, Buikpijn	Maagdarmperforatie ^{b,d} , Darmperforatie, Ileus, Darmobstructie, Rectovaginale fistels ^{d,e} , Maagdarmaandoening, Proctalgie				Maag- darmulcus ^a
Lever- en galaandoeningen						Galblaas- perforatie ^{a,b}
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Wondgenezings- complicaties ^{b,d} , Exfoliatieve dermatitis, Droge huid, Huidverkleuring	Palmoplantair erythrodysesthesie syndroom				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie, Myalgie	Fistels ^{b,d} , Spierzwakte, Rugpijn				Osteonecrose van de kaak ^{a,b} Niet- mandibulaire osteonecrose ^{a,f}
Nier- en urineweg- aandoeningen	Proteïnurie ^{b,d}					
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ovariumfalen ^{b,c,d}	Bekkenpijn				
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen						Foetale afwijkingen ^{a,b}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Asthenie, Vermoeidheid, Pyrexie, Pijn, Slijmvliesontsteking	Lethargie				
Onderzoeken	Gewichtsverlies					

Wanneer in klinische onderzoeken bijwerkingen werden gemeld van zowel alle graden als van graad 3-5, werd de hoogste frequentie die werd waargenomen bij patiënten vermeld. Gegevens zijn niet aangepast aan de verschillen in behandelingsduur.

- ^a Voor verdere informatie, zie Tabel 3 'Bijwerkingen die zijn gemeld na het op de markt komen'.
- ^b De termen staan voor een groep van voorvallen die eerder een medisch concept beschrijven dan een individuele conditie of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-voorkeursterm. Deze overkoepelende medische termen kunnen betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zo omvatten arteriële trombo-embolische reacties bijvoorbeeld cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).
- ^c Gebaseerd op een subonderzoek van NSABP C-08 met 295 patiënten.
- ^d Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek 'Nadere informatie over geselecteerde ernstige bijwerkingen'.
- ^e Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.
- ^f Alleen waargenomen bij pediatrische patiënten.

Tabel 2. Ernstige bijwerkingen, ingedeeld naar frequentie

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis, Cellulitis, Absces ^{a,b} , Infectie, Urineweginfectie				Necrotiserende fasciitis ^c
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Febriële neutropenie, Leukopenie, Neutropenie ^a , Trombocytopenie	Anemie, Lymfopenie				
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties, infusiereacties ^{a,b,c}		Anafylactische shock ^{b,c}		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dehydratie, Hypernatriëmie				
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie ^a	Cerebrovasculair accident, Syncope, Somnolentie, Hoofdpijn				Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom ^{a,b,c} , Hypertensieve encefalopathie ^c
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen ^{a,b} , Supraventriculaire tachycardie				
Bloedvat-aandoeningen	Hypertensie ^{a,b}	Trombo-embolie (arterieel) ^{a,b} , Bloedingen ^{a,b} , trombo-embolie (veneus) ^{a,b} , Diepe veneuze trombose				Aneurysma's en arteriële dissecties, Renale trombotische microangiopathie ^{b,c}
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen		Pulmonaire bloeding/hemoptyse ^{a,b} , Pulmonaire embolie, Epistaxis, Dyspneu, Hypoxie				Pulmonaire hypertensie ^c , Neusseptumperforatie ^c
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Braken, Buikpijn	Darmperforatie, Ileus, Darmobstructie, Rectovaginale fistels ^{c,d} , Maagdarmaandoening, Stomatitis, Proctalgie				Maagdarmp perforatie ^a , ^b , Maag-darmulcus ^c , Rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen						Galblaasperforatie ^{b,c}
Huid- en onderhuidaandoeningen		Wondgenezingscomplicaties ^{a,b} , Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Fistels ^{a,b} , Myalgie, Artralgie, Spierzwakte, Rugpijn				Osteonecrose van de kaak ^{b,c}
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteinurie ^{a,b}				

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Bekkenpijn				Ovariumfalen ^{a,b}
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen						Foetale afwijkingen ^{a,c}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, Vermoeidheid	Pijn, Lethargie, Slijmvliesontsteking				

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

^a De termen staan voor een groep van voorvallen die eerder een medisch concept beschrijven dan een individuele conditie of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-voorkeursterm. Deze overkoepelende medische termen kunnen betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zo omvatten arteriële trombo-embolische reacties bijvoorbeeld cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).

^b Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek 'Nadere informatie over geselecteerde ernstige bijwerkingen'.

^c Voor meer informatie, zie Tabel 3 'Bijwerkingen die zijn gemeld na het op de markt komen'.

^d Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarm-vaginale fistels.

Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen

Maag-darmperforaties en fistels (zie rubriek 4.4)

Bevacizumab is in verband gebracht met ernstige gevallen van maagdarmperforatie.

Maagdarmperforaties zijn tijdens klinische onderzoeken gemeld met een incidentie van minder dan 1% bij patiënten met niet-plaveiselcel-niet-kleincellige longkanker, tot 1,3% bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, tot 2,0% bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker of bij patiënten met ovariumcarcinoom en tot 2,7% (inclusief maagdarmfistels en abcessen) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom (onderzoek GOG-240) werden bij 3,2% van de patiënten maagdarmperforaties (alle graden) gemeld. Al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling. Het optreden van deze bijwerkingen verschilde in type en ernst, variërend van vrije lucht gezien op röntgenfoto's van de buik, die zonder behandeling verdween, tot een darmperforatie met abdominaal abces en fatale afloop. Bij enkele gevallen was er een onderliggende intra-abdominale ontsteking aanwezig, door ofwel een maagzweer, tumornecrose, diverticulitis of met chemotherapie geassocieerde colitis.

Een fatale afloop werd gemeld bij ongeveer een derde van de ernstige gevallen van maagdarmperforaties, hetgeen overeenkomt met 0,2%–1% van alle met bevacizumab behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken met bevacizumab zijn fistels (alle graden) in het maagdarmstelsel gemeld met een incidentie tot 2% bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en

ovariumcarcinoom, maar deze bijwerking werd ook minder vaak gemeld bij patiënten met andere vormen van kanker.

Maagdarm-vaginale fistels in onderzoek GOG-0240

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

Fistels buiten het maag-darmstelsel (zie rubriek 4.4)

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

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

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

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

Wondgenezing (zie rubriek 4.4)

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

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

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

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

In klinische onderzoeken bij ovariumcarcinoom zijn graad 3-5-wondgenezingscomplicaties waargenomen bij 1,8% van de patiënten in de bevacizumab-arm vergeleken met 0,1% in de controle-arm (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

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

In onderzoek JO25567 werden alle graden hypertensie waargenomen bij 77,3% van de patiënten die behandeld waren met bevacizumab in combinatie met erlotinib voor de eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel-NSCLC met EGFR-activerende mutaties, vergeleken met 14,3% van de patiënten die behandeld waren met erlotinib alleen. Graad 3-hypertensie kwam voor bij 60% van de patiënten die behandeld waren met bevacizumab in combinatie met erlotinib, vergeleken met 11,7% van de patiënten die behandeld waren met erlotinib alleen. Er waren geen voorvallen van graad 4- of 5-hypertensie.

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

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

De kans op met bevacizumab geassocieerde hypertensie had geen relatie met de patiëntkenmerken in de uitgangssituatie, onderliggende ziekte of gelijktijdige behandeling.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)

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

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

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

Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

Proteïnurie is in klinische onderzoeken gemeld, variërend van 0,7% tot 54,7% van de patiënten die met bevacizumab werden behandeld.

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

Bloedingen (zie rubriek 4.4)

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

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom (onderzoek GOG-0240), zijn graad 3-5-bloedingen gemeld bij tot 8,3% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 4,6% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

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

Tumorgeassocieerde bloedingen (zie rubriek 4.4)

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

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

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

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

De incidentie van CZS-bloedingen bij patiënten met onbehandelde CZS-metastasen die bevacizumab kregen, is niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische onderzoeken. In een exploratieve retrospectieve analyse van gegevens van 13 afgeronde gerandomiseerde

onderzoeken bij patiënten met verschillende tumorsoorten, kregen 3 van de 91 patiënten (3,3%) met hersenmetastasen die behandeld waren met bevacizumab, bloedingen in het CZS (allen graad 4), vergeleken met 1 geval (graad 5) op de 96 patiënten (1%) die niet waren blootgesteld aan bevacizumab. In twee opeenvolgende onderzoeken bij patiënten met behandelde hersenmetastasen (waarin ongeveer 800 patiënten waren opgenomen), werd tijdens de interim veiligheidsanalyse één geval gemeld van graad 2-bloeding in het CZS op de 83 patiënten die waren behandeld met bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Trombo-embolieën (zie rubriek 4.4)

Arteriële trombo-embolieën

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

In klinische onderzoeken liep de totale incidentie van arteriële trombo-embolische reacties op tot 3,8% in de armen die werden behandeld met bevacizumab en tot 2,1% in de controle-armen met chemotherapie. Een fatale afloop werd gemeld bij 0,8% van de patiënten die bevacizumab kregen in vergelijking met 0,5% bij de patiënten die alleen chemotherapie kregen. Cerebrovasculaire accidenten (waaronder TIA's) zijn gemeld bij tot 2,7% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,5% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen. Myocardinfarct werd gemeld bij tot 1,4% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,7% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen.

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

Veneuze trombo-embolieën

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

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

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

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

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

Congestief hartfalen (CHF)

In klinische onderzoeken met bevacizumab werd congestief hartfalen (CHF) waargenomen bij alle tot nu toe onderzochte kankerindicaties, maar het kwam met name voor bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In vier fase III-onderzoeken (AVF2119g, E2100, BO17708 en AVF3694g) bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker werd CHF-graad 3 (NCI-CTCAE v.3) of hoger gemeld bij tot 3,5% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met tot 0,9% in de controle-armen. Bij patiënten in onderzoek AVF3694g die antracyclinen samen met bevacizumab kregen, was de incidentie van CHF-graad 3 of hoger voor de bevacizumab- en controle-armen gelijk aan die in de andere onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker: 2,9% in de antracycline+bevacizumab-arm en 0% in de antracycline+placebo-arm. Daarbij waren in onderzoek AVF3694g de incidenties van alle graden CHF gelijk tussen de antracycline+bevacizumab- (6,2%) en de antracycline+placebo-armen (6,0%).

De meeste patiënten die CHF ontwikkelden tijdens onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, vertoonden verbetering van symptomen en/of verbetering van de linkerventrikelfunctie nadat zij adequate medische behandeling hadden gekregen.

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

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

In een klinisch onderzoek met patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom werd een verhoogde incidentie van CHF waargenomen wanneer patiënten bevacizumab met een cumulatieve dosis doxorubicine van meer dan 300 mg/m² kregen. Dit klinisch fase III-onderzoek vergeleek rituximab/cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab met R-CHOP zonder bevacizumab. Hoewel de incidentie van CHF in beide armen hoger lag dan eerder werd waargenomen bij behandeling met doxorubicine, was het percentage hoger in de R-CHOP plus bevacizumab-arm. Deze resultaten suggereren dat nauwe klinische observatie met geschikte cardiale beoordeling dient te worden overwogen bij patiënten die worden blootgesteld aan cumulatieve doses doxorubicine van meer dan 300 mg/m² in combinatie met bevacizumab.

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

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

Infecties

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

tot 13% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

Ovariumfalen/vruchtbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

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

Afwijkende laboratoriumwaarden

Een verlaagde neutrofielentelling, een verlaagde wittebloedceltelling en de aanwezigheid van eiwitten in de urine kunnen in verband worden gebracht met behandeling met bevacizumab.

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

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

Andere speciale populaties

Oudere patiënten

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Bevacizumab is niet goedgekeurd voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar. In gepubliceerde wetenschappelijke artikelen zijn gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose waargenomen bij patiënten jonger dan 18 jaar die werden behandeld met bevacizumab.

Ervaring na het op de markt komen

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

Systeem/ orgaanklassen	Reacties (frequentie*)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Necrotiserende fasciitis, meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties en infusiereacties (vaak); met de volgende mogelijke co-manifestaties: dyspneu/moeite met ademen, blozen/roodheid/uitslag, hypotensie of hypertensie, verminderde zuurstofverzadiging, pijn in de borstkas, rigors en misselijkheid/braken (zie ook rubriek 4.4 en 'Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties' hierboven). Anafylactische shock (zelden) (zie ook rubriek 4.4).
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hypertensieve encefalopathie (zeer zelden) (zie ook rubriek 4.4 en 'Hypertensie' in rubriek 4.8) Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Renale trombotische microangiopathie, wat zich klinisch kan manifesteren als proteïnurie (niet bekend) met of zonder gelijktijdig gebruik van sunitinib. Voor meer informatie over proteïnurie, zie rubriek 4.4, en 'Proteïnurie' in rubriek 4.8.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Neusseptumperforatie (niet bekend) Pulmonaire hypertensie (niet bekend) Dysfonie (vaak)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Maagdarmlucus (niet bekend)
Lever- en galaandoeningen	Galblaasperforaties (niet bekend)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meeste gevallen waren patiënten met aanwezige risicofactoren voor osteonecrose van de kaak, voornamelijk blootstelling aan intraveneuze bisfosfonaten en/of een voorgeschiedenis van tandheelkundige aandoeningen die invasieve tandheelkunde vereisten (zie ook rubriek 4.4). Gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose zijn waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.8, 'Pediatrische patiënten').
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Gevallen van foetale afwijkingen zijn waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie

Systeem/ orgaanklassen	Reacties (frequentie*)
	rubriek 4.6).

*Indien gespecificeerd, is de frequentie verkregen uit klinische onderzoeksgegevens

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FG01

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Toediening van bevacizumab of zijn parentale muriene antilichaam aan xenotransplantmodellen van kanker in naakte muizen resulteerde in uitgebreide anti-tumoractiviteit in humane kankers waaronder colon-, borst-, pancreas- en prostaatkanker. De metastatische ziekteprogressie werd geremd en de microvasculaire doorlaatbaarheid nam af.

Klinische werkzaamheid

Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)

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

- AVF2107g: een wekelijks schema van irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinezuur (IFL) gedurende in totaal 4 weken van iedere 6-weekse kuur (Saltz-regime).
- AVF0780g: in combinatie met bolus 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) gedurende in totaal 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park-regime).

- AVF2192g: in combinatie met bolus 5-FU/FA gedurende in totaal 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell Park-regime) bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling.

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

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 3 weken in combinatie met oraal capecitabine en intraveneus oxaliplatine (XELOX) of bevacizumab 5 mg/kg iedere 2 weken in combinatie met leucovorine plus 5-fluorouracil bolus, gevolgd door 5-fluorouracil infusie, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken in combinatie met leucovorine en 5-fluorouracil bolus, gevolgd door een infusie 5-fluorouracil, met intraveneus oxaliplatine (FOLFOX-4) bij bevacizumab-naïeve patiënten.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken of bevacizumab 7,5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 3 weken in combinatie met fluoropyrimidine/irinotecan of fluoropyrimidine/oxaliplatine, bij patiënten met ziekteprogressie na eerstelijnsbehandeling met bevacizumab. Het gebruik van een irinotecan- of oxaliplatine-bevattend regime werd gewisseld afhankelijk van of er oxaliplatine of irinotecan was gebruikt in de eerstelijnsbehandeling.

AVF2107g

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

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

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

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek AVF2107g

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

^a 5 mg/kg iedere 2 weken.

^b Ten opzichte van de controle-arm.

Voordat arm 3 werd stopgezet, bedroeg de mediane totale overleving onder de 110 patiënten die waren gerandomiseerd in arm 3 (5-FU/FA + bevacizumab) 18,3 maanden en was de mediane progressievrije overleving 8,8 maanden.

AVF2192g

Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd klinisch fase II-onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid evalueerde van bevacizumab in combinatie met 5-FU/FA als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns irinotecanbehandeling. 105 patiënten werden gerandomiseerd naar de 5-FU/FA + placebo-arm en 104 patiënten naar de 5-FU/FA + bevacizumab-arm (5 mg/kg iedere 2 weken). Alle behandelingen werden voortgezet tot ziekteprogressie werd waargenomen. De toevoeging van bevacizumab 5 mg/kg iedere twee weken aan 5-FU/FA resulteerde in hogere objectieve responspercentages, een significant langere progressievrije overleving en een neiging naar langere overleving in vergelijking met 5-FU/FA chemotherapie alleen.

AVF0780g

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

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

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten van onderzoeken AVF0780g en AVF2192g

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

^a 5 mg/kg iedere 2 weken.

^b 10 mg/kg iedere 2 weken.

^c Ten opzichte van de controle-arm.

NB = Niet bereikt.

NO16966

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

In Deel II van het onderzoek werden ongeveer 350 patiënten gerandomiseerd naar een van de 4 onderzoeksarmen.

Tabel 6. Behandelingsregimes in onderzoek NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Startdosis	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² i.v. 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Leucovorine	200 mg/m ² i.v. 2 u	Leucovorine op dag 1 en 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22 u	5-fluorouracil i.v. bolus/infusie, elk op dag 1 en 2
	Placebo of bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX + bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m ² i.v. 2 u	Oxaliplatine op dag 1
	Capecitabine	1000 mg/m ² oraal tweemaal daags	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week behandelingsvrij)
	Placebo of bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, eenmaal per 3 weken
5-Fluorouracil: i.v.-bolusinjectie direct na leucovorine			

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

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

Secundaire PFS-analyses, op basis van ‘on-treatment’-gebaseerde responsbeoordelingen, bevestigden het significant superieure klinisch voordeel voor patiënten behandeld met bevacizumab (analyses getoond in Tabel 7), dat overeenkwam met het statistisch significante voordeel dat naar voren kwam uit de gepoolde analyse.

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

Eindpunt (maanden)	FOLFOX-4 of XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 of XELOX + bevacizumab (n=699)	P-waarde
Primair eindpunt			
Mediane PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (97,5%-BI) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Secundaire eindpunten			
Mediane PFS (on treatment)**	7,9	10,4	<0,0001
Hazard ratio (97,5%-BI)	0,63 (0,52-0,75)		
Totaal responspercentage (beoordeling door onderzoeker)**	49,2%	46,5%	
Mediane totale overleving*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (97,5%-BI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Totale overlevingsanalyse bij klinische cut-off 31 januari 2007

** Primaire analyse bij klinische cut-off 31 januari 2006

^a Ten opzichte van de controle-arm

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

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

ECOG E3200

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

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

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek E3200

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

^a 10 mg/kg iedere 2 weken

^b Ten opzichte van de controle-arm

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

ML18147

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

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

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

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek ML18147 (ITT-populatie)

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

^a 5,0 mg/kg iedere 2 weken of 7,5 mg/kg iedere 3 weken

Er werden ook statistisch significante verbeteringen in de progressievrije overleving waargenomen. Het objectieve responspercentage was laag in beide behandelarmen en het verschil was niet significant.

In onderzoek E3200 werd een 5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab bij bevacizumab-naïeve patiënten gebruikt, terwijl in onderzoek ML18147 een 2,5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab werd gebruikt bij patiënten die al eerder waren behandeld met bevacizumab. De werkzaamheids- en veiligheidsgegevens uit deze onderzoeken kunnen slechts in beperkte mate met elkaar worden vergeleken vanwege de verschillen tussen deze onderzoeken, voornamelijk wat betreft de patiëntenpopulaties en de eerdere blootstelling aan bevacizumab en chemotherapieregimes. Zowel de 5 mg/kg/week als de 2,5 mg/kg/week equivalente doses bevacizumab gaven een statistisch significant voordeel met betrekking tot de totale overleving (OS) (HR 0,751 in onderzoek E3200; HR 0,81 in onderzoek ML18147) en PFS (HR 0,518 in onderzoek E3200; HR 0,68 in onderzoek ML18147). Wat betreft de veiligheid was er een hogere totale incidentie van graad 3-5-bijwerkingen in onderzoek E3200 vergeleken met onderzoek ML18147.

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

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

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

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

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

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

ECOG E2100

Onderzoek E2100 was een klinisch open-label, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicentrisch onderzoek ter evaluatie van bevacizumab in combinatie met paclitaxel voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die geen eerdere chemotherapie hadden gekregen voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Patiënten werden gerandomiseerd naar paclitaxel-monotherapie (90 mg/m² intraveneus gedurende 1 uur eenmaal per week voor drie van de vier weken) of naar paclitaxel in combinatie met bevacizumab (10 mg/kg intraveneuze infusie eenmaal in de twee weken). Voorafgaande hormoonbehandeling voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Adjuvante taxaanbehandeling was enkel toegestaan als deze ten minste 12 maanden voor inclusie in het onderzoek was afgerond. Van de 722 patiënten die deelnamen aan het onderzoek hadden de meesten HER2-negatieve ziekte (90%), een klein aantal patiënten had een onbekende status (8%) of een bevestigde HER2-positieve status (2%) en was eerder behandeld met of ongeschikt geacht voor behandeling met trastuzumab. Daarnaast had 65% van de patiënten adjuvante behandeling met chemotherapie gekregen, waaronder 19% met taxanen en 49% met antracyclinen. Patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel, waaronder eerder behandelde patiënten of patiënten met operatief verwijderde hersenlaesies, werden uitgesloten.

In onderzoek E2100 werden patiënten behandeld tot ziekteprogressie optrad. In situaties waarin het eerder staken van de chemotherapie noodzakelijk was, werd behandeling met bevacizumab-monotherapie voortgezet tot ziekteprogressie optrad. De patiëntkenmerken waren in beide onderzoeksarmen vergelijkbaar. Het primaire eindpunt van het onderzoek was de progressievrije overleving (PFS), gebaseerd op de beoordeling van de ziekteprogressie door de onderzoeker. Daarnaast werd er ook een onafhankelijke beoordeling van het primaire eindpunt uitgevoerd. De resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek E2100

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

* primaire analyse

Totale overleving		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediane OS (maanden)	24,8	26,5
Hazard ratio (95%-BI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-waarde	0,1374	

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

AVF3694g

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

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

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

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

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

Tabel 11. Werkzaamheidsresultaten voor studie AVF3694g: -capecitabine^a en bevacizumab/placebo (Cap + bevacizumab/Pl)

Progressievrije overleving ^b				
	Beoordeling door de onderzoeker		IRC-beoordeling	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + bevacizumab (n=409)
Mediane PFS (maanden)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio vs placebo-arm (95%-BI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-waarde	0,0002		0,0011	
Responserpercentages (voor patiënten met meetbare ziekte) ^b				
	Cap + Pl (n=161)		Cap + bevacizumab (n=325)	
% patiënten met objectieve respons	23,6		35,4	
p-waarde	0,0097			
Totale overleving ^b				
Hazard ratio (95%-BI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-waarde (exploratief)	0,33			

^a 1000 mg/m² oraal tweemaal daags gedurende 14 dagen, iedere 3 weken toegediend.

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

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

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

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

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

E4599

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

Patiënten waren gerandomiseerd naar een platinumbevattende chemotherapie (paclitaxel 200 mg/m²) en carboplatine AUC = 6,0; beide middels intraveneuze infusie (PC) op dag 1 van elke

kuur van 3 weken gedurende maximaal 6 kuren of PC in combinatie met bevacizumab bij een dosis van 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. Na afronding van zes kuren carboplatine-paclitaxel-chemotherapie of na vroegtijdige afbreking van de chemotherapie bleven patiënten uit de bevacizumab+carboplatine-paclitaxel-arm iedere 3 weken bevacizumab-monotherapie krijgen tot ziekteprogressie. Er waren 878 patiënten gerandomiseerd in de twee armen.

Gedurende het onderzoek kreeg 32,2% (136/422) van de patiënten die een onderzoeksbehandeling ondergingen, 7-12 keer bevacizumab toegediend en kreeg 21,1% (89/422) van de patiënten meer dan 13 keer bevacizumab toegediend.

Het primaire eindpunt was de overlevingsduur. De resultaten staan weergegeven in Tabel 12.

Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek E4599

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

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

BO17704

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

Patiënten waren gerandomiseerd naar platinumbevattende chemotherapie, cisplatine 80 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en gemcitabine 1250 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en 8 van elke kuur van 3 weken gedurende maximaal 6 kuren (CG) met placebo of naar CG met bevacizumab met een dosis van 7,5 of 15 mg/kg intraveneuze infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. In de armen met bevacizumab konden patiënten iedere 3 weken bevacizumab als een enkelvoudig agens krijgen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Onderzoeksresultaten tonen aan dat 94% (277/296) van de geschikte patiënten doorging met het krijgen van bevacizumab als enkelvoudig agens tot in kuur 7. Een groot gedeelte van de patiënten (ongeveer 62%) bleef gebruik maken van een verscheidenheid aan niet-protocolspecifieke anti-kankerbehandelingen die de analyse van de totale overleving mogelijk hebben beïnvloed.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in Tabel 13.

Tabel 13. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek BO17704

	Cisplatine/Gemcitabine + placebo	Cisplatine/Gemcitabine + bevacizumab 7,5 mg/kg q 3 weken	Cisplatine/Gemcitabine + bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken
Aantal patiënten	347	345	351
Progressievrije overleving			
Mediaan (maanden)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Hazard ratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Beste algehele responspercen tage ^a	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a patiënten met meetbare ziekte bij aanvang

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

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

JO25567

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

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

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

De werkzaamheidsresultaten van het onderzoek zijn weergegeven in Tabel 14.

Tabel 14 Werkzaamheidsresultaten van onderzoek JO25567

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

[#] In totaal werden 154 patiënten (ECOG performance status van 0 of 1) gerandomiseerd. Twee van de gerandomiseerde patiënten stopten echter met het onderzoek voordat ze een onderzoeksbehandeling ontvingen.

[^] Geblindeerde onafhankelijke analyse (protocol-gedefinieerde primaire analyse).

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

BI, betrouwbaarheidsinterval; HR, Hazardratio van niet-gestratificeerde Cox-regressieanalyse; NR, niet bereikt.

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

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

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

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

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek BO17705

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

^a Interferon alfa-2a 9 miljoen IE 3x/week

^b Bevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

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

Een exploratief multivariaat Cox-regressiemodel, waarbij gebruik gemaakt werd van retrospectieve selectie, liet zien dat de volgende prognostische factoren bij aanvang sterk samenhangen met de overleving, onafhankelijk van de behandeling: geslacht, wittebloedceltelling, bloedplaatjes, gewichtsverlies in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, aantal metastasen, som van de langste diameter van de target-laesies, Motzer-score. Aanpassing voor deze factoren bij aanvang resulteerde in een hazard ratio van 0,78 (95%-BI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), wat duidde op een afname van 22% van het risico op overlijden van patiënten in de bevacizumab + IFN alfa-2a-arm, vergeleken met de IFN alfa-2a-arm.

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

AVF2938

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

symptoomprogressie (HR=1,172, p=0,5076).

AVF0890

Dit was een gerandomiseerd fase II-onderzoek, uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab te vergelijken met die van placebo. Een totaal van 116 patiënten werd gerandomiseerd naar toediening van bevacizumab 3 mg/kg iedere 2 weken (n=39), 10 mg/kg iedere 2 weken (n=37) of placebo (n=40). Een interimanalyse toonde aan dat er een significante verlenging was van de tijd tot progressie van de ziekte in de groep van 10 mg/kg in vergelijking met de placebogroep (hazard ratio 2,55; p < 0,001). Er was een klein verschil, op de grens van significantie, tussen de tijd tot progressie van de ziekte in de groep die 3 mg/kg kreeg en de placebogroep (hazard ratio 1,26; p = 0,053). Vier patiënten hadden een objectieve (partiële) respons en zij hadden allemaal de dosis van 10 mg/kg bevacizumab gekregen; de ORR voor de dosis van 10 mg/kg was 10%.

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

Eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom

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

GOG-0218

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

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

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

- CPP-arm: vijf cycli placebo (gestart bij cyclus 2) in combinatie met carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²) gedurende 6 cycli, gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15-arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²), gevolgd door placebo alleen gedurende een totale periode van 15 maanden.
- CPB15+-arm: vijf cycli bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken, gestart bij cyclus 2) in combinatie met 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²), gevolgd door gebruik van bevacizumab (15 mg/kg eenmaal per 3 weken) als monotherapie gedurende een totale periode van 15 maanden.

De meerderheid van de geïncludeerde patiënten in de studie was blank (87% in alle drie de armen); de mediane leeftijd was 60 jaar in de CPP- en de CPB15-arm en 59 jaar in de CPB15+-arm; 29% van de patiënten in de CPP- of de CPB15-arm en 26% in de CPB15+-arm waren ouder dan 65 jaar.

In totaal had ongeveer 50% van de patiënten een GOG PS-score van 0 op baseline, 43% een GOG PS-score van 1 en 7% een GOG PS-score van 2. De meeste patiënten hadden EOC (82% in CPP en CPB15 en 85% in CPB15+) gevolgd door PPC (16% in CPP, 15% in CPB15 en 13% in CPB15+) en FTC (1% in CPP, 3% in CPB15 en 2% in CPB15+). De meerderheid van de patiënten had een sereus adenocarcinoomhistologie-type (85% in CPP en CPB15, 86% in CPB15+). In het totaal had ongeveer 34% van de patiënten FIGO-stadium III met optimale debulking en met macroscopische residuele ziekte, 40% stadium III met suboptimale debulking en 26% had stadium IV.

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

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

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 16.

Tabel 16. Werkzaamheidsresultaten uit de GOG-0218-studie

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

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

² Ten opzichte van de controle-arm; hazard ratio gestratificeerd.

³ Eenzijdige log-rank p-waarde

⁴ Afhankelijk van een p-waarde grens van 0,0116.

⁵ Patiënten met meetbare ziekte op baseline.

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

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

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

progressies en NPT) laat een gestratificeerde hazard ratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,52-0,75, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 12,0 maanden in de CPP-arm en 18,2 maanden in de CPB15+-arm.

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

PFS-subgroepanalyses naar stadium van de ziekte en debulking status zijn in tabel 17 samengevat.

Deze resultaten laten de degelijkheid van de analyse van de PFS zien zoals in tabel 16 is weergegeven.

Tabel 17. PFS-resultaten¹ naar ziektestadium en debulking-status van studie GOG-0218

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

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

² Met macroscopisch residuele ziekte.

³ 3,7% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB.

⁴ Ten opzichte van de controle-arm.

BO17707 (ICON7)

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

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

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

- CP-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²) van 3 weken
- CPB7,5+-arm: 6 cycli carboplatine (AUC 6) en paclitaxel (175 mg/m²) van 3 weken plus bevacizumab (7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken) tot een totale behandelduur van 12 maanden (bevacizumab werd gestart op cyclus 2 van de chemotherapie als de behandeling binnen 4 weken na chirurgie was gestart of op cyclus 1 als de behandeling was geïnitieerd na meer dan 4 weken na chirurgie).

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

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

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 18.

Tabel 18. Werkzaamheidsresultaten van studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Bij patiënten met meetbare ziekte op baseline.

² Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data cut-off datum 30 november 2010.

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

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

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

Tabel 19. PFS-resultaten¹ naar ziektestadium en debulking-status van studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met data cut-off datum 30 november 2010.

² Met of zonder macroscopisch residuele ziekte.

³ 5,8% van de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was in stadium IIIB.

⁴ Ten opzichte van de controle-arm

Recidiverend ovariumcarcinoom

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

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

AVF4095g

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

In deze studie zijn alleen patiënten geïncludeerd met histologisch gedocumenteerd ovarium-, primair peritoneaal of tubacarcinoom dat > 6 maanden na platinumbevattende chemotherapie was gerecidiveerd en die geen chemotherapie in de recidiverende setting hadden ontvangen en geen

eerdere behandeling hadden ontvangen met bevacizumab of andere VEGF-remmers of middelen met binding aan VEGF-receptoren.

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

- Carboplatine (AUC4, Dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m² op Dag 1 en 8) en gelijktijdig placebo iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door placebo (iedere 3 weken) alleen tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, of
- Carboplatine (AUC4, Dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m² op Dag 1 en 8) en gelijktijdig bevacizumab (15 mg/kg op Dag 1) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door alleen bevacizumab (15 mg/kg iedere 3 weken) tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 20.

Tabel 20. Werkzaamheidsresultaten van studie AVF4095g

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

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

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

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

GOG-0213

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

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

- CP-arm: Carboplatine (AUC5) en paclitaxel (175 mg/m² intraveneus) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 8 cycli.
- CPB-arm: Carboplatine (AUC5) en paclitaxel (175 mg/m² intraveneus) en gelijktijdig bevacizumab (15 mg/kg) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 8 cycli gevolgd door alleen bevacizumab (15 mg/kg iedere 3 weken) tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

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

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

Tabel 22. Werkzaamheidsresultaten^{1,2} van onderzoek GOG-0213

Primair eindpunt		
Totale overleving (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediane OS (maanden)	37,3	42,6
Hazard ratio (95%-BI) (eCRF) ^a	0,823 [BI: 0,680, 0,996]	
p-waarde	0,0447	
Hazard ratio (95%-BI) (registratieformulier) ^b	0,838 [BI: 0,693, 1,014]	
p-waarde	0,0683	
Secundair eindpunt		
Progressievrije overleving (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediane PFS (maanden)	10,2	13,8
Hazard ratio (95%-BI)	0,613 [BI: 0,521, 0,721]	
p-waarde	<0,0001	

¹ Finale analyse

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

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

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

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

MO22224

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

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

- CT-arm (alleen chemotherapie):
 - Paclitaxel 80 mg/m² toegediend als een 1-uurs intraveneuze infusie op dag 1, 8, 15 en 22, elke 4 weken.
 - Topotecan 4 mg/m² toegediend als een 30-minuten intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15, elke 4 weken. Als alternatief kon een 1,25 mg/m² dosis toegediend worden gedurende 30 minuten op dag 1-5, elke 3 weken.
 - PLD 40 mg/m² toegediend als een 1 mg/min intraveneuze infusie alleen op dag 1, elke 4 weken. Na de eerste cyclus kon het geneesmiddel toegediend worden als een 1-uurs infusie.
- CT + BV-arm (chemotherapie plus bevacizumab):
 - De gekozen chemotherapie werd gecombineerd met bevacizumab 10 mg/kg intraveneus, elke 2 weken (of bevacizumab 15 mg/kg elke 3 weken in combinatie met topotecan 1,25 mg/m² op dag 1-5, elke 3 weken).

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

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

Tabel 23. Werkzaamheidsresultaten van studie MO22224

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

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

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

** Gerandomiseerde patiënten met meetbare ziekte op baseline.

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

In deze studie werd de primaire doelstelling van progressievrije overleving behaald. Vergelijken met patiënten behandeld met alleen chemotherapie (paclitaxel, topotecan of PLD) in de recidiverende platinum-resistente setting hadden patiënten behandeld met bevacizumab in een dosering van 10 mg/kg elke 2 weken (of 15 mg/kg elke 3 weken indien toegediend in combinatie met 1,25 mg/m² topotecan op dag 1-5 elke 3 weken) in combinatie met chemotherapie en waarbij bevacizumab gecontinueerd werd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, een statistisch significante

verbetering in progressievrije overleving. De verkennende PFS-analyses en de analyses van totale overleving per chemotherapiecohort (paclitaxel, topotecan en PLD) staan samengevat in tabel 24.

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

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

Cervixcarcinoom

GOG-0240

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

Er werden in totaal 452 patiënten gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Paclitaxel 135 mg/m² intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2, iedere 3 weken (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus. op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m² intraveneus gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 plus
bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 2 plus
bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² intraveneus op dag 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² intraveneus gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten op dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intraveneus op dag 1 (q3w)

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

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

Van de 452 bij baseline gerandomiseerde patiënten, gold voor de meeste patiënten dat zij blank waren (80,0% in de chemotherapie-arm en 75,3% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), plaveiselcelcarcinoom hadden (67,1% in de chemotherapie-arm en 69,6% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), aanhoudende/recidiverende ziekte hadden (83,6% in de chemotherapie-arm en 82,8% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), 1-2 metastasen hadden (72,0% in de chemotherapie-arm en 76,2% in de chemotherapie+bevacizumab-arm), de lymfeklieren erbij betrokken waren (50,2% in de chemotherapie-arm en 56,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm) en een platinumvrij interval van 6 maanden hadden (72,5% in de chemotherapie-arm en 64,4% in de chemotherapie+bevacizumab-arm).

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

Tabel 25. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek GOG-0240 naar bevacizumab-behandeling

	Chemotherapie (n=225)	Chemotherapie + <u>bevacizumab</u> (n=227)
Primair eindpunt		
Totale overleving – Primaire analyse⁶		
Mediaan (maanden) ¹	12,9	16,8
Hazard ratio [95%-BI]	0,74 (0,58; 0,94) (p-waarde ⁵ = 0,0132)	
Totale overleving – Follow-upanalyse⁷		
Mediaan (maanden) ¹	13,3	16,8
Hazard ratio [95%-BI]	0,76 (0,62; 0,94) (p-waarde ^{5,8} = 0,0126)	
Secundaire eindpunten		
Progressievrije overleving – Primaire analyse⁶		
Mediane PFS (maanden) ¹	6,0	8,3
Hazard ratio [95%-BI]	0,66 (0,54; 0,81) (p-waarde ⁵ <0,0001)	
Beste totale respons – Primaire analyse⁶		
Responders (Responspercentage ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% BI voor responspercentages ³	[27,6%-40,4%]	[38,8%-52,1%]
Verskil in responspercentages	11,60%	
95%-BI voor verschil in responspercentages ⁴	[2,4%-20,8%]	
p-waarde (Chi-kwadraattest)	0,0117	

¹ Kaplan-Meierschattingen

² Patiënten en percentage van patiënten met de beste totale respons of bevestigde complete respons of partiële respons; percentage berekend bij patiënten met meetbare ziekte in de uitgangssituatie

³ 95%-BI voor een binomiaal voorbeeld volgens de Pearson-Clopper-methode

⁴ Ongeveer 95%-BI voor verschil van twee waarden volgens de Hauck-Anderson-methode

⁵ Log-ranktoets (gestratificeerd)

⁶ De primaire analyse werd uitgevoerd met data cut-off-datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd

als de finale analyse

⁷ De follow-upanalyse werd uitgevoerd met data cut-off-datum van 7 maart 2014

⁸ p-waarde enkel weergegeven voor beschrijvend doeleinde

Tabel 26. Totale overlevingsresultaten van onderzoek GOG-0240 naar onderzoeksbehandeling

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

¹ De primaire analyse werd uitgevoerd met data cut-off-datum van 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse

² De follow-upanalyse werd uitgevoerd met data cut-off-datum van 7 maart 2014; alle p-waarden zijn enkel weergegeven voor beschrijvende doeleinden

Pediatrijsche patiënten

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

Hooggradig glioom

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

- In een enkelarmig onderzoek (PBTC-022) werden 18 kinderen met recidiverend of progressief niet-pontien hooggradig glioom (waaronder 8 met glioblastoom [WHO-graad 4], 9 met anaplastisch astrocytoom [graad 3] en 1 met anaplastisch oligodendroglioom [graad 3]) behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) met een tussenperiode van twee weken. Na de eerste behandeling werden de kinderen behandeld met bevacizumab in combinatie met CPT-11 (125-350 mg/m²) eenmaal per twee weken tot aan ziekteprogressie. Er waren geen objectieve (partiële of complete) radiologische responsen (MacDonald-criteria). Zowel arteriële hypertensie en vermoeidheid als CZS-ischemie met acute neurologische uitval werden als toxiciteit en bijwerkingen waargenomen.
- In een retrospectieve serie van één enkel instituut werden 12 opeenvolgende (2005 tot 2008) kinderen met recidiverend of progressief hooggradig glioom (3 met WHO-graad 4, 9 met graad 3) elke 2 weken behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) en irinotecan (125 mg/m²). Er waren geen complete responsen en 2 partiële responsen (MacDonald-criteria).

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO25041) werden in totaal 121 patiënten in de leeftijd van ≥3 jaar tot <18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of

pedunculair hooggradig glioom (HGG), behandeld met postoperatieve radiotherapie (RT) en adjuvant temozolomide met en zonder bevacizumab: intraveneus, 10 mg/kg iedere 2 weken.

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

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

Wekedelen sarcoom

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO20924) werden in totaal 154 patiënten in de leeftijd van ≥ 6 maanden tot < 18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd gemetastaseerd rhabdomyosarcoom of andere wekedelensarcomen behandeld met de standaardbehandeling (een inductiefase met ifosfamide + vincristine + actinomycine + doxorubicine (IVADo)/ifosfamide + vincristine + actinomycine (IVA) +/- lokale behandeling, gevolgd door een onderhoudsfase met vinorelbine en cyclofosfamide) met of zonder bevacizumab (2,5 mg/kg/week) gedurende een totale periode van ongeveer 18 maanden. Op het moment van de finale primaire analyse werd er door de onafhankelijke beoordelingscommissie geen statistisch significant verschil gevonden tussen de beide behandelarmen in het primaire eindpunt voorvalvrije overleving (EFS), met een hazard ratio van 0,93 (95%-BI: 0,61; 1,41; p-waarde = 0,72).

Het verschil in objectief responspercentage (ORR) tussen de twee behandelarmen was volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie 18% (BI: 0,6%; 35,3%) bij de weinige patiënten die een evalueerbare tumor hadden in de uitgangssituatie en een bevestigde respons voordat enige lokale behandeling werd gegeven: voor de behandeling met chemotherapie 27/75 patiënten (36%, 95%-BI: 25,2%; 47,9%) en voor de behandelarm met bevacizumab + chemotherapie 34/63 patiënten (54%, 95%-BI: 40,9%; 66,6%). De finale analyses van de totale overleving (OS) toonden geen significant klinisch voordeel aan van de toevoeging van bevacizumab aan de chemotherapie bij deze patiëntenpopulatie.

De toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling leverde geen klinisch voordeel op in klinisch onderzoek BO20924 bij 71 evalueerbare kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met gemetastaseerd rhabdomyosarcoom of andere wekedelensarcomen (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van bevacizumab werd geëvalueerd door middel van een populatie-farmacokinetisch model bij 152 kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (7 maanden tot 21 jaar; 5,9 kg tot 125 kg) in 4 klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij pediatrie patiënten. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de klaring en het distributievolume van bevacizumab vergelijkbaar zijn bij pediatrie patiënten en jongvolwassenen na standaardisatie naar lichaamsgewicht, met een trend naar een lagere blootstelling naarmate het lichaamsgewicht afnam. De farmacokinetiek van bevacizumab was niet leeftijdsafhankelijk wanneer rekening werd gehouden met lichaamsgewicht.

De farmacokinetiek van bevacizumab werd goed gekarakteriseerd met het pediatrie populatie-farmacokinetisch model bij 70 patiënten in onderzoek BO20924 (1,4 tot 17,6 jaar; 11,6 kg tot 77,5 kg) en 59 patiënten in onderzoek BO25041 (1 tot 17 jaar; 11,2 kg tot 82,3 kg). In onderzoek

BO20924 was de blootstelling aan bevacizumab over het algemeen lager dan bij een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. In onderzoek BO25041 was de blootstelling aan bevacizumab vergelijkbaar met een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. Beide onderzoeken lieten een trend zien waarbij de blootstelling aan bevacizumab lager werd bij een lager lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het mutageen en carcinogeen potentieel van bevacizumab te beoordelen.

Er zijn geen specifieke onderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de vruchtbaarheid bij vrouwen kan echter worden verwacht aangezien toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij dieren remming van de rijping van ovariumfollikels en een vermindering/afwezigheid van corpora lutea en daarmee in verband staande vermindering in gewicht van ovaria en uterus, alsook een vermindering in het aantal menstruele cycli, hebben laten zien.

Bevacizumab blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan konijnen. Waargenomen effecten omvatten verminderingen in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een toegenomen aantal foetale resorpties en een verhoogde incidentie van specifieke uitgesproken skeletale foetale misvormingen. Nadelige effecten op de foetus zijn waargenomen bij alle geteste doses, waarvan de laagste dosis resulteerde in gemiddelde serumconcentraties die ongeveer 3 maal hoger lagen dan bij mensen die 5 mg/kg iedere 2 weken kregen. Informatie over foetale misvormingen, waargenomen na het op de markt komen, staat beschreven in rubriek 4.6 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding' en rubriek 4.8 'Bijwerkingen'.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Barnsteenzuur
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

Flacon (ong geopend)

3 jaar

Verdund geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende een periode van maximaal 35 dagen bij 2°C tot 8°C na verdunning en een periode van maximaal 48 uur bij temperaturen niet hoger dan 30°C in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het geneesmiddel niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en condities tijdens gebruik. Het verdunde geneesmiddel mag gewoonlijk niet langer worden bewaard dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Verpakking van 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacon niet schudden.

Zirabev dient door een medisch zorgverlener op aseptische wijze te worden bereid om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen.

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

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

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

Zirabev is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik, omdat het middel geen conserveermiddel bevat. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/18/1344/001 flacon 100 mg/4 ml
EU/1/18/1344/002 flacon 400 mg/16 ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
VERENIGDE STATEN

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
IERLAND

Of

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
BELGIË

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zirabev 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 100 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sucrose, barnsteenzuur, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon van 4 ml
100 mg/4 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/18/1344/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

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

Zirabev 25 mg/ml steriel concentraat
bevacizumab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zirabev 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 400 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sucrose, barnsteenzuur, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon van 16 ml
400 mg/16 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/18/1344/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

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

Zirabev 25 mg/ml steriel concentraat
bevacizumab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg/16 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zirabev 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevacizumab

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter:

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

1. Wat is Zirabev en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- Uw arts moet de merknaam en het lotnummer van uw medicatie noteren.
- Het is mogelijk dat Zirabev het risico op het ontwikkelen van gaten in de darmwand verhoogt. Wanneer u een aandoening heeft die een ontsteking in de buik veroorzaakt (bijv. diverticulitis [ontstoken uitstulpingen in de dikke darm], maagzweren, colitis [darmontsteking] als gevolg van de chemotherapie), bespreek dit dan met uw arts.
- Zirabev kan het risico op het ontwikkelen van ongewone verbindingen of gangen tussen twee organen of vaten verhogen. Het risico op het ontstaan van verbindingen tussen de vagina en andere delen van de darm kan verhoogd zijn als u aanhoudende, teruggekomen of uitgezaaide baarmoederhalskanker heeft.
- Dit middel kan het risico op bloedingen of het risico op problemen met wondgenezing na een operatie verhogen. Wanneer u een operatie moet ondergaan of wanneer u in de afgelopen 28 dagen een zware operatie heeft ondergaan of wanneer u nog steeds een ongenezen wond heeft als gevolg van een operatie mag u dit geneesmiddel niet toegediend krijgen.
- Zirabev kan het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties van de huid of diepere huidlagen verhogen, vooral als u gaten in de darmwand of problemen met wondgenezing heeft gehad.

- Zirabev kan het risico op een hoge bloeddruk verhogen. Raadpleeg uw arts wanneer u een hoge bloeddruk heeft die niet goed onder controle kan worden gebracht met bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat de behandeling met Zirabev gestart wordt.
- Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- Dit middel verhoogt het risico op eiwit in uw urine, in het bijzonder wanneer u al een hoge bloeddruk heeft.
- Het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw slagaders (een type bloedvat) kan verhoogd zijn als u ouder bent dan 65 jaar, als u diabetes heeft of als u in het verleden bloedstolsels in uw slagaders heeft gehad. Raadpleeg in dat geval uw arts, aangezien bloedstolsels tot een hartaanval of beroerte kunnen leiden.
- Zirabev kan ook het risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in uw aders (een type bloedvat) verhogen.
- Dit middel kan bloedingen veroorzaken, in het bijzonder tumorerelateerde bloedingen. Raadpleeg uw arts wanneer u of uw familie last heeft of eerder last heeft gehad van bloedingsproblemen of wanneer u bloedverdunnende geneesmiddelen gebruikt, om welke reden dan ook.
- Het is mogelijk dat Zirabev bloedingen in en rondom uw hersenen kan veroorzaken. Bespreek dit met uw arts wanneer u uitzaaiingen van uw kanker heeft die uw hersenen aantasten.
- Het is mogelijk dat Zirabev het risico op bloedingen in uw longen, waaronder het ophoesten of spugen van bloed, verhoogt. Bespreek dit met uw arts als u dit in het verleden heeft meegemaakt.
- Zirabev kan het risico op het ontwikkelen van een zwak hart verhogen. Het is belangrijk dat uw arts het weet als u ooit antracyclinen heeft gebruikt (bijvoorbeeld doxorubicine, een bepaald type chemotherapie dat gebruikt wordt voor de behandeling van sommige vormen van kanker), radiotherapie op uw borst heeft gehad of een hartaandoening heeft gehad.
- Dit middel kan infecties en een afname van het aantal neutrofielen (een soort bloedcel die belangrijk is bij de bescherming tegen bacteriën) veroorzaken.
- Het is mogelijk dat Zirabev overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock) en/of infusiereacties (reacties die gerelateerd zijn aan het injecteren van het geneesmiddel) kan veroorzaken. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u in het verleden problemen heeft ervaren na injecties, zoals duizeligheid/gevoel van flauwvallen, benauwdheid, zwelling of huiduitslag.
- Een zeldzame neurologische bijwerking genaamd posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is in verband gebracht met de behandeling met bevacizumab. Neem contact op met uw arts wanneer u last heeft van hoofdpijn, veranderingen in het zicht, in de war zijn of een toeval met of zonder hoge bloeddruk.

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

Voordat u Zirabev krijgt of tijdens uw behandeling met Zirabev:

- als u pijn heeft, of pijn heeft gehad in uw mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in

de mond heeft, een verdoofd of zwaar gevoel in de kaak heeft of als een van uw tanden loszit, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts en tandarts.

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

Er kan u geadviseerd worden om een tandheelkundig onderzoek te laten doen voordat u start met de behandeling met Zirabev.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Zirabev bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid en het voordeel niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

Het afsterven van botweefsel (osteonecrose) in andere botten dan de kaak is gemeld bij kinderen tot 18 jaar die werden behandeld met bevacizumab.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Vertel het uw arts als u platinum- of taxaanbevattende behandelingen gebruikt in verband met longkanker of uitgezaaide borstkanker. Deze behandelingen in combinatie met Zirabev kunnen een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen met zich meebrengen.

Vertel het uw arts indien u kort geleden radiotherapie heeft gekregen of nog steeds radiotherapie krijgt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

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

Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel of op korte termijn zwanger wilt worden.

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

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

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Zirabev bevat natrium

Dit middel bevat 3,0 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke 4 ml

flacon. Dit komt overeen met 0,15% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 12,1 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke 16 ml flacon. Dit komt overeen met 0,61% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en uw dosis Zirabev kunt u meerdere flacons toegediend krijgen. Hier moet rekening mee worden gehouden als u een natriumarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dosis en frequentie van toediening

De dosis Zirabev die nodig is, hangt af van uw lichaamsgewicht en het soort kanker dat behandeld wordt. De aanbevolen dosering is 5 mg, 7,5 mg, 10 mg of 15 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u een dosis Zirabev voorschrijven die goed is voor u. U zult één keer in de 2 of 3 weken worden behandeld met Zirabev. Het aantal infusies dat u ontvangt, zal afhankelijk zijn van de manier waarop u op de behandeling reageert; u moet doorgaan met het gebruik van dit geneesmiddel totdat Zirabev de groei van uw tumor niet meer remt. Uw arts zal dit met u bespreken.

Wijze van gebruik en toedieningsweg

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

De toediening van Zirabev moet tijdelijk onderbroken worden:

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

De toediening van Zirabev moet permanent gestopt worden wanneer er sprake is van het volgende:

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Uw arts zal beslissen wanneer uw volgende dosis Zirabev toegediend moet worden. U moet dit met uw arts bespreken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

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

Allergische reacties

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

Roep onmiddellijk hulp in wanneer u last krijgt van één van onderstaande bijwerkingen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U moet zo snel mogelijk hulp zoeken wanneer u last krijgt van één van onderstaande bijwerkingen krijgt.

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

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

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

- veranderingen van de stem en heesheid.

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

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

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

Pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, verdoofd of zwaar gevoel van de kaak, of het loszitten van een tand. Dit kunnen verschijnselen en symptomen van beschadiging van het kaakbot (osteonecrose) zijn. Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen ervaart.

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Infusieoplossingen moeten onmiddellijk na verdunning worden gebruikt. Wanneer de infusieoplossing niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en -omstandigheden tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden in een steriele omgeving. Als de verdunning heeft plaatsgevonden in een steriele omgeving is Zirabev na verdunning stabiel gedurende 35 dagen bij 2°C tot 8°C, of gedurende 48 uur bij temperaturen tot 30°C.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bevacizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab.
Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab.
Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, barnsteenzuur, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties (zie rubriek 2 'Zirabev bevat natrium').

Hoe ziet Zirabev eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zirabev is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof in een glazen flacon met een rubberen stop. Elke flacon bevat 100 mg bevacizumab in 4 ml oplossing of 400 mg bevacizumab in 16 ml oplossing. Elke verpakking Zirabev bevat één flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Pleinlaan 17
1050 Brussel

België

Fabrikant

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Ierland

Of

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

BIJLAGE IV

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

Wetenschappelijke conclusies

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

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

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

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

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

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

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