

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

1 ml koncentrátum 25 mg bevacizumabot\* tartalmaz milliliterenként.

4 ml koncentrátum 100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

16 ml koncentrátum 400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

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

\*A bevacizumab rekombináns, humanizált, monoklonális antitest, melyet DNS technológiával, kínai hörcsög petefészek-sejtekben állítanak elő.

### Ismert hatású segédanyag

5,4 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként.

21,7 mg nátriumot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az MVASI metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómás felnőtt betegek kezelésére javallott, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva.

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

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

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

Az MVASI erlotinibbel kombinálva az epidermiális növekedési faktor receptor (EGFR) aktiváló mutációjával együtt járó, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló, nem

laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

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

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

Az MVASI karboplatinval és gemcitabinnal vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva a platina-érzékeny epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegeknél a betegség első kiújulásának kezelésére javallott, azoknál, akik korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF inhibitor- illetve VEGF receptort célzó kezelésben.

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

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

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

### Adagolás

#### Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

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

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

#### Metasztatikus emlőkarcinóma

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

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

#### Nem kissejtes tüdőkarcinóma

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

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

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

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

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

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

A kombinált MVASI- és erlotinib-kezelés megkezdése előtt EGFR mutációs vizsgálatot kell végezni. Az álnegatív, illetve álpozitív eredmények elkerülése érdekében fontos egy megfelelően validált és megbízható módszer választása.

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

A kombinált MVASI- és erlotinib-kezelést javasolt a betegség progressziójáig folytatni.

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

*Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma*

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

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

*Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma*

*Elsővonalbeli kezelés:* az MVASI karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazandó legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül, majd az MVASI-t monoterápiaként kell folytatni a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 15 hónapig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, attól függően, hogy melyik következik be hamarabb.

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

*A kiújult platina-érzékeny betegség kezelése:* az MVASI vagy karboplatinval és gemcitabinnal kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 10 cikluson át, vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 8 cikluson át alkalmazandó, amelyet MVASI monoterápia követ a betegség progressziójáig. Az MVASI javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

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

### Cervix-karcinóma

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

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

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

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetében nem kell az adagot módosítani.

#### Vesekárosodás

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

#### Májkárosodás

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

#### Gyermekek és serdülők

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

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

#### Az alkalmazás módja

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

Intravénás lökés, vagy bolus formájában nem adagolható.

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

#### Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- A kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Nyomonkövethetőség

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

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

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

##### GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

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

##### Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.8 pont)

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

##### Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

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

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

##### Hypertonia (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek esetében a hypertonia incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hypertonia incidenciája valószínűleg dóziszfüggő. A már

meglévő hypertóniát az MVASI-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani. A bevacizumab hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hypertóniájuk volt a kezelés megkezdésekor. A kezelés során általában ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

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

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

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

#### Proteinuria (lásd 4.8 pont)

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

#### Artériás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

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

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

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

#### Vénás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

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

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

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

### Vérzések

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

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

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

### Tüdővérzés/haemoptysis

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

### Pangásos szívelégtelenség (lásd 4.8 pont)

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

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

Az AVF3694g-vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik antraciklin-kezelést kaptak, de korábban nem részesültek antraciklin-kezelésben, a bármilyen súlyossági fokozatú pangásos szívelégtelenség előfordulása nem volt gyakoribb az antraciklin + bevacizumab-csoportban, mint a csak antraciklinnel kezelt csoportban. A 3-as vagy magasabb súlyossági fokozatú pangásos szívelégtelenség reakciók kissé gyakrabban voltak észlelhetők a kemoterápiával kombinált bevacizumabbal kezelt betegeknél, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél. Ez megfelel a metasztatikus emlőrákban végzett egyéb vizsgálatokban részt vevő, egyidejű antraciklin-kezelésben nem részesülő betegeknél megfigyelt eredményeknek is (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).



### Neutropenia és fertőzések (lásd 4.8 pont)

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

### Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.8 pont)

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

### Állkapocs osteonecrosis (lásd 4.8 pont)

Állkapocs osteonecrosis eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt daganatos betegeknél, akiknek többsége korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést kapott, amivel összefüggésben az állkapocs osteonecrosis azonosított kockázat. Óvatosan kell eljárni a bevacizumab és intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

Az invazív fogászati beavatkozások további kockázati tényezőnek számítanak. Az MVASI-kezelés elkezdése előtt fogászati vizsgálat és megfelelő megelőző fogászati beavatkozás elvégzése megfontolandó. Azok a betegek, akik korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést is kaptak/kapnak, lehetőség szerint kerüljék az invazív fogászati beavatkozást.

### Aneurysma és arteria-dissectio (lásd 4.8 pont)

A VEGF-jelűtgátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. Az MVASI-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hipertónia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

### Intravitreális alkalmazás

Az MVASI-t nem intravitreális alkalmazásra tervezték.

### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Súlyos szemészeti nemkívánatos események egyedi és csoportos eseteit is jelentették a bevacizumab nem jóváhagyott intravitreális alkalmazását követően, melyet a daganatos betegek intravénás kezelésére jóváhagyott injekciós üvegekből készítettek el. Ezen események közé tartozik a fertőzőes endophthalmitis, intraocularis gyulladás, úgy mint steril endophthalmitis, uveitis és vitritis, retinaválás, a retina pigmenthámjának szakadása, megnövekedett intraocularis nyomás, intraocularis vérzés, úgy mint üvegtest-bevérzés vagy retinális vérzés, kötőhártyavérzés. Ezek közül egyes reakciók különböző fokú látásvesztést, köztük állandó vakságot eredményeztek.

### Szisztémás hatások intravitreális alkalmazást követően

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

## Petefészek elégtelenség/termékenység

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

## Nátriumtartalom

### MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (4 ml)

Ez a gyógyszer 5,4 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,3%-ának felnőtteknél.

### MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (16 ml)

Ez a gyógyszer 21,7 mg nátriumot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Daganatellenes szerek hatása a bevacizumab farmakokinetikájára

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

### A bevacizumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

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

### Bevacizumab és szunitinib-malát kombinációja

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

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

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

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

## Radioterápia

A bevacizumab és a radioterápia együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

## EGFR monoklonális antitestek bevacizumab-tartalmú kemoterápiás sémákkal kombinálva

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az EGFR monoklonális antitesteket bevacizumab-tartalmú kemoterápiával nem szabad együttadni a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma kezelésére. A metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált fázis III vizsgálatok, a PACCE és a CAIRO-2 eredményei szerint az anti-EGFR monoklonális antitest panitumumab, illetve cetuximab együttes alkalmazása bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával rövidebb progressziómentes túléléshez és/vagy teljes túléléshez, és megnövekedett toxicitáshoz vezet a bevacizumab plusz kemoterápia kombináció önmagában történő alkalmazásához képest.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (és még 6 hónapig azt követően).

#### Terhesség

A bevacizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást, köztük fejlődési rendellenességet igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy az IgG átjut a placentán, ezért feltételezhető, hogy a bevacizumab gátolja az angiogenezist a magzatban, és így a terhesség alatt alkalmazva vélhetően súlyos születési rendellenességet okoz. A forgalombahozatal után magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nők esetében (lásd 4.8 pont). Az MVASI a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

Állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevacizumab káros hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont). Egy fázis III, vastagbélkarcinómás betegek adjuváns kezelésére irányuló vizsgálatban, egy menopauza előtti nőknél végzett alvizsgálat azt mutatta, hogy az újonnan kialakuló petefészkek elégtelenség incidenciája magasabb a bevacizumab-csoportban, mint a kontroll-csoportban. A bevacizumab-kezelés megszakítása után a petefészkek működése a betegek többségénél helyreállt. A bevacizumab termékenységre gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

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

A bevacizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor aluszékonyságot és syncopé-t jelentettek a bevacizumab alkalmazása során (lásd 4.8 pont, 1. táblázat). Amennyiben a betegek olyan tüneteket

tapasztalnak, melyek befolyásolják a látásukat, a koncentráció- vagy reakciókészségüket, a tünetek enyhüléséig nem tanácsos gépjárművet vezetniük vagy gépeket kezelniük.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

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

A legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:

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

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

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

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

- a klinikai vizsgálatok karai között észlelt összehasonlító esetek (a kontroll karhoz képest legalább 10%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 1.-5. súlyossági fokozatú reakciók, vagy a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 3.-5. súlyossági fokozatú reakciók),
- engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatok,
- spontán jelentések,
- epidemiológiai/beavatkozással nem járó vagy obszervációs vizsgálatok,
- vagy egyedi mellékhatásbejelentések értékelése alapján.

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

A forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatásokat az 1. táblázat és a 2. táblázat is tartalmazza. Részletes információ ezekről a forgalomba hozatal követően tapasztalt mellékhatásokról a 3. táblázatban található.

A mellékhatások bármely indikációban észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be az alábbi táblázatok megfelelő gyakorisági kategóriába.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Néhány mellékhatás a kemoterápia során is gyakran észlelhető, azonban a bevacizumab súlyosbíthatja ezeket a reakciókat, amikor kemoterápiával kombinálják. Ilyenek például a pegilált liposzómás doxorubicin vagy kapecitabin mellett palmaris-plantaris erythroaesthesia szindróma, a paklitaxel vagy oxaliplatin mellett perifériás szenzoros neuropathia, a paklitaxel mellett köröm betegségek vagy hajhullás, és az erlotinib mellett paronychia kialakulása.

### 1. táblázat. Mellékhatások gyakoriság alapján

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis, Abscessus <sup>b,d</sup> , Cellulitis, Fertőzés, Húgyúti fertőzések		Nekrotizáló fasciitis <sup>a</sup>		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Thrombocytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, Infúzióval kapcsolatos reakciók <sup>a,b,d</sup>		Anafilaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, Hypomagnesaemia, Hyponatraemia	Dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia <sup>b</sup> , Dysarthria, Fejfájás, Dysgeusia	Cerebrovascularis történes, Syncope, Áluszékonyosság		Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma <sup>a,b,d</sup>	Hyperszenzitív encephalopathia <sup>a</sup>	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szembetegség, Fokozott könnyezés					
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség <sup>b,d</sup> , Supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia <sup>b,d</sup> , Thromboembolia (vénas) <sup>b,d</sup>	Thromboembolia (artériás) <sup>b,d</sup> , Vérzés <sup>b,d</sup> , Mélyvénás trombózis				Renális thromboticus microangiopathia <sup>a,b</sup> , Aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea, Rhinitis, Epistaxis, Köhögés	Tüdővérzés/ Haemoptysis <sup>b,d</sup> , Tüdő embólia, Hypoxia, Dysphonia <sup>a</sup>				Pulmonalis hypertonia <sup>a</sup> , Nasalis septum perforatio <sup>a</sup>

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Rectalis vérzés, Stomatitis, Obstipatio, Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Emésztőrendszeri perforáció <sup>b,d</sup> , Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák <sup>d,e</sup> , Emésztőrendszeri rendellenesség, Proctalgia				Emésztőrendszeri fekély <sup>a</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció <sup>a,b</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Sebgyógyulási szövődmények <sup>b,d</sup> , Dermatitis exfoliativa, Száras bőr, Bőr elszíneződés	Palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, Myalgia	Fistula <sup>b,d</sup> , Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis <sup>a,b</sup> Nem mandibularis osteonecrosis <sup>a,f</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria <sup>b,d</sup>					
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Petefészek elégtelenség <sup>b,c,d</sup>	Kismedencei fájdalom				
Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek <sup>a,b</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság, Láz, Fájdalom, Nyálkahártyagyulladás	Letargia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés					

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

<sup>a</sup> További információkért nézze meg a 3. táblázatot „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

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

<sup>c</sup> Az NSABP C-08 vizsgálat 295 betegénél elvégzett alvizsgálata alapján.

<sup>d</sup> Kiegészítő információk az alábbiakban található a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben.

<sup>e</sup> A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

<sup>f</sup> Kizárólag gyermekek esetében figyelték meg.

**2. táblázat. Súlyos mellékhatások gyakoriság alapján**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis, Cellulitis, Abszesszus <sup>a,b</sup> , Fertőzés, Húgyúti fertőzések				Nekrotizáló fasciitis <sup>c</sup>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Thrombocytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos reakciók <sup>a,b,c</sup>		Anafilaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidráció, Hyponatraemia				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia <sup>a</sup>	Cerebrovascularis történés, Syncope, Áluszékonyosság, Fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma <sup>a,b,c</sup> Hyperszenzitív encephalopathia <sup>c</sup>
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség <sup>a,b</sup> , Supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia <sup>a,b</sup>	Thromboembolia (artériás) <sup>a,b</sup> , Vérzés <sup>a,b</sup> , Thromboembolia (véna) <sup>a,b</sup> , Mélyvéna trombózis				Renális thromboticus microangiopathia <sup>b,c</sup> , Aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés/ Haemoptysis <sup>a,b</sup> , Tüdő embólia, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxia				Pulmonalis hypertonia <sup>c</sup> , Nasalis septum perforatio <sup>c</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák <sup>c,d</sup> , Emésztőrendszeri rendellenesség, Stomatitis, Proctalgia				Gastrintestinalis perforatio <sup>a,b</sup> , Gastrointestinalis fekély <sup>c</sup> , Rectális vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció <sup>b,c</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Sebgyógyulási szövődmények <sup>a,b</sup> , Palmaris-plantaris erythroderma szindróma				

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Fistula <sup>a,b</sup> , Myalgia, Arthralgia, Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis <sup>b,c</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria <sup>a,b</sup>				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Kismencedei fájdalom				Petefészek elégtelenség <sup>a,b</sup>
Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek <sup>a,c</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság	Fájdalom, Letargia, Nyálkahártyagyulladás				

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

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

<sup>b</sup> További információk lentebb, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben található.

<sup>c</sup> További információk a 3. táblázatban „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások” található.

<sup>d</sup> A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

### Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

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

Bevacizumab-kezelés esetén súlyos gastrointestinalis perforatiók fordultak elő.

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



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

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

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

#### GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

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

#### Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.4 pont)

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

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkal végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) a nem gastrointestino-vaginalis, vesicalis vagy a női genitális traktussal kapcsolatos fistulák incidenciája 1,8% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, és 1,4% a kontroll csoportba tartozó betegek esetében.

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

A reakciókat a bevacizumab-kezelés alatt különböző időpontokban jelentették, melyek a bevacizumab-kezelés megkezdésétől számított 1 héttől egy évnél hosszabb időn túl is jelentkeztek. A reakciók nagy része a kezelés első 6 hónapjában fordult elő.

#### Sebgyógyulás (lásd 4.4 pont)

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

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

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

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

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

#### Hypertonia (lásd 4.4 pont)

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

A JO25567 vizsgálatban, az EGFR aktiváló mutációjával együtt járó nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek esetében a hypertonia összes fokozatát az első vonalbeli kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbal kezelt betegek 14,3%-ánál figyelték meg. 3. súlyossági fokozatú hypertonia a kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 60,0%-ánál, míg a csak erlotinib-kezelésben részesülő betegek 11,7%-ánál fordult elő. 4. és 5. súlyossági fokozatú hypertoniás esemény nem fordult elő.

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

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

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

#### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

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

Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődött ki, a tünetek korai felismerése és megfelelő specifikus kezelése pl. a hypertonia kontrollja (amennyiben súlyos nem kontrollált hypertoniával társul), valamint egyidejű bevacizumab-terápia megszakítása javasolt. A tünetek rendszerint megszűnnek vagy javulnak a kezelés megszakítása után néhány napon belül, azonban néhány beteg neurológiai maradványtüneteket tapasztalt. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Klinikai vizsgálatok körében 8 PRES esetet jelentettek. A nyolcból kettő esetben nem történt radiológiai megerősítés MRI vizsgálat által.

### Proteinuria (lásd 4.4 pont)

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

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

### Vérzés (lásd 4.4 pont)

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

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3. - 5. súlyossági fokozatú vérzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 8,3%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 4,6%-ánál.

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

### Tumorról kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

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

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

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

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

A központi idegrendszeri vérzés előfordulásának gyakoriságát kezeletlen CNS metasztázisos betegeknél prospektíven nem értékelték randomizált klinikai vizsgálatokban. Különböző típusú tumorokban szenvedő betegeken végzett, 13 lezárt, randomizált vizsgálat adatain alapuló feltáró

retrospektív analízis szerint, 91 bevacizumabbal kezelt agyi metasztázisos beteg közül 3 betegnél (3,3%) tapasztaltak CNS vérzést (mind 4. súlyossági fokozatú), szemben a 96 bevacizumabbal nem kezelt beteg közül tapasztalt egy (1%) esettel (5. súlyossági fokozatú). Két további vizsgálatban, amelyben már kezelt agyi metasztázisos betegeket vizsgáltak (kb. 800 beteg részvételével), az interim biztonságossági analízis idejéig a 83 bevacizumabbal kezelt beteg közül 1 esetben (1,2%) jelentettek 2. súlyossági fokozatú CNS vérzést (NCI-CTCAE v.3).

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

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

#### Thromboembolia (lásd 4.4 pont)

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

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

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

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

A vénás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája 2,8% - 17,3% között volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, míg 3,2% - 15,6% között volt a kontroll-karoknál az összes indikációra kiterjedő klinikai vizsgálatokban.

3. - 5. súlyossági fokozatú (NCI-CTCAE v.3) vénás thromboemboliás reakciókat a kemoterápiával és bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 7,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 4,9%-ánál jelentettek (az összes indikációban, kivéve a perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómát).

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

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

### Pangásos szívelégtelenség

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

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

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

A korábbi antraciklin-expozíció és/vagy a mellkasfal előzetes besugárzása, mint lehetséges kockázati tényező szerepelhet a pangásos szívelégtelenség kifejlődése szempontjából.

A pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciáját figyelték meg egy klinikai vizsgálatban, amelyben diffúz, nagy B-sejtes lymphómában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumabbal és 300 mg/m<sup>2</sup>-nél nagyobb kumulatív dózisu doxorubicinnel. Ebben a fázis III klinikai vizsgálatban a rituximab/ciklofoszfamid/doxorubicin/vinkrisztin/prednizon (R-CHOP) plusz bevacizumab-kezelést hasonlították össze a bevacizumab nélküli R-CHOP-kezeléssel. Míg a pangásos szívelégtelenség incidenciája mindkét karon a doxorubicin-terápiánál korábban megfigyelt érték felett volt, ez a ráta magasabb volt az R-CHOP plusz bevacizumab-karon. Ezen eredmények alapján a megfelelő kardiális vizsgálómódszerekkel végzett szoros klinikai megfigyelés megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 300 mg/m<sup>2</sup>-nél nagyobb kumulatív doxorubicin dózist kaptak bevacizumabbal kombinálva.

### Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.4 pont és A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok c. részt alább)

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

### Fertőzések

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

### Petefészek elégtelenség/termékenység (lásd 4.4 és 4.6 pont)

Az NSABP C-08 fázis III vizsgálatban, ahol a bevacizumabot a vastagbélkarcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló -3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea,  $\geq 30$  mNE/ml FSH-szint és negatív szérumban  $\beta$ -HCG terhességi teszt alapján meghatározott petefészek elégtelenség incidenciáját 295 menopausa előtti nőnél értékelték. Újonnan kialakuló petefészek elégtelenséget az mFOLFOX-6 csoportban a betegek 2,6%-ánál jelentettek, szemben az mFOLFOX-6 + bevacizumab csoportban észlelt 39%-kal. A bevacizumab-kezelés megszakítása után az értékelt nők 86,2%-ánál a petefészek működés helyreállt. A bevacizumab-kezelés termékenységre gyakorolt hosszútávú hatásai nem ismertek.

### Laboratóriumi eltérések

Az MVASI-kezelés csökkent neutrophilszámot, csökkent fehérvérsejtszámot és a vizeletben fehérje ürítést okozhat.

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

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

### Más különleges betegcsoportok

#### Idős betegek

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

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

#### Gyermekek és serdülők

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

A BO25041 klinikai vizsgálatban a bevacizumabot újonnan diagnosztizált supratentorialis, infratentorialis, cerebellaris, peduncularis „high-grade” gliómában szenvedő gyermekek esetében műtétet követő sugárkezelés és egyidejűleg alkalmazott temozolomid mellett adva a biztonságossági profil hasonló volt az egyéb daganattípusok esetén bevacizumabbal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

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

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

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

### 3. táblázat. A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

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

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

\* A megadott gyakoriság klinikai vizsgálati adatokból származik.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

#### **4.9 Túladagolás**

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

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FG01.

Az MVASI hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

A bevacizumabot, vagy ennek eredeti egér-antitestjét adva rák xenotranszplantátum modellekhez meztelen egéren, kiterjedt tumorelles hatást észleltek a humán tumorokon, beleértve a colon, az emlő, a pancreas és a prostata tumorokat. A metasztázis progressziója megállt és csökkent a microvascularis permeabilitás.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

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

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



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

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

- NO16966: 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente szájon át adott kapecitabinnal és intravénás oxaliplatinnal (XELOX) kombinálva, vagy 5 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ.
- E3200: 10 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél.
- ML18147: 5,0 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente fluoropirimidinnel/irinotekánnal vagy fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal kombinálva olyan betegeknél, ahol az elsővonalbeli bevacizumab-kezelést követően a betegség progressziója következett be. Irinotekán- vagy oxaliplatin tartalmú kezelésre váltottak az oxaliplatin vagy az irinotekán elsővonalbeli használatától függően.

#### *AVF2107g*

Ez egy fázis III, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és IFL kombinációját értékelték a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma elsővonalbeli kezelésében. Nyolcszázötvenhárom beteg kapott random módon vagy IFL + placebo-kezelést (1. csoport) vagy IFL + bevacizumab (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport) kezelést. Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (3. csoport) kezelést kapott. A 3. csoportba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abbahagyták, amikor a bevacizumab + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult. Az összes kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6%-ának volt 0 az ECOG (European Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusa, 43%-ának 1 és 0,4%-ának 2. 15,5% kapott előzetesen radioterápiát és 28,4% kemoterápiát.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági paraméter a teljes túlélés volt. Az IFL kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte a teljes túlélést a progressziómentes túlélést és a teljes válaszarányt (lásd 4. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet a teljes túléléssel értékelték, megfigyelték mindegyik, előre meghatározott jellemzőkkel rendelkező beteg alcsoportban, beleértve a kort, nemet, teljesítmény státust, a primer tumor helyét, az érintett szervek számát és a metasztatikus betegség időtartamát.

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

#### 4. táblázat. Az AVF2107g-vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. csoport IFL + placebo	2. csoport IFL + bevacizumab <sup>a</sup>
A betegek száma	411	402
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	15,6	20,3
95%-os konfidenciaintervallum	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Relatív hazárd <sup>b</sup>	0,660 ( <i>p</i> -érték = 0,00004)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	6,2	10,6
Relatív hazárd	0,54 ( <i>p</i> -érték < 0,0001)	
Teljes válaszarány		
Arány (%)	34,8	44,8
	(p-érték = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>b</sup> A kontroll csoporthoz viszonyítva.

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

#### AVF2192g

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

#### AVF0780g

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

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

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

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup>	5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
A betegek száma	36	35	33	105	104
Teljes túlélés					
Medián idő (hónap)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Relatív hazárd <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p-érték		0,073	0,978		0,16
Progressziómentes túlélés					
Medián idő (hónap)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Relatív hazárd		0,44	0,69		0,5
p-érték	-	0,0049	0,217		0,0002
Teljes válaszarány					
Arány (százalék)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p-érték		0,029	0,43		0,055
A válasz időtartama					
Medián idő (hónap)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (hónap)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>b</sup> 10 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>c</sup> A kontroll-karhoz viszonyítva.

NR = Not Reached (nem érte el).

#### NO16966

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

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

**6. táblázat. Kezelési sémák a NO16966-vizsgálatban (mCRC)**

	<b>Kezelés</b>	<b>Kezdő adag</b>	<b>Séma</b>
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon
	Leukovorin	200 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 óra	Leukovorin az 1. és 2. napon
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> iv. bolus, majd 600 mg/m <sup>2</sup> iv. 22 óra	5-fluorouracil iv. bolus/infúzió, mindegyik az 1. és 2. napon
	Placebo vagy bevacizumab	5 mg/ttkg iv. 30-90 perc	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, 2 hetente
XELOX vagy XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon
	Kapecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> szájon át naponta kétszer	Kapecitabin szájon át naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)
	Placebo vagy bevacizumab	7,5 mg/ttkg iv. 30-90 perc	1. nap, a XELOX adása előtt, 3 hetente
5-Fluorouracil: iv. bolus injekció közvetlenül a leukovorin után			

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

- A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében a megfelelő protokoll szerinti betegpopulációra vonatkozó általános összehasonlításban igazolták, hogy a XELOX-tartalmú karok nem voltak rosszabbak, mint a FOLFOX-4-et tartalmazó karok.
- A progressziómentes túlélés tekintetében a bevacizumab-tartalmú karok eredményei jobbnak bizonyultak, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportoké a beválasztás szerinti populációra (ITT) vonatkozó általános összehasonlításban (lásd 7. táblázat).

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

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

<b>Végpont (hónapok)</b>	<b>FOLFOX-4 vagy XELOX + placebo (n = 701)</b>	<b>FOLFOX-4 vagy XELOX + bevacizumab (n = 699)</b>	<b>p-érték</b>
<b>Elsődleges végpont</b>			
Medián progressziómentes túlélés (PFS)**	8,0	9,4	0,0023
Relatív hazard (97,5%-os CI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72-0,95)		
<b>Másodlagos végpontok</b>			
Medián PFS (kezelés alatt)**	7,9	10,4	< 0,0001
Relatív hazard (97,5%-os CI)	0,63 (0,52-0,75)		

Végpont (hónapok)	FOLFOX-4 vagy XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vagy XELOX + bevacizumab (n = 699)	p-érték
Teljes válaszarány (Vizsgáló értékelése)**	49,2%	46,5%	
Medián teljes túlélés*	19,9	21,2	0,0769
Relatív hazard (97,5%-os CI)	0,89 (0,76-1,03)		

\* Teljes túlélés analízis a 2007. január 31-i klinikai zárópontnál.

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

<sup>a</sup> A kontroll-karhoz viszonyítva.

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

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

### ECOG E3200

Ez egy III fázisú randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban adott bevacizumabot értékelték leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit 5-fluorouracil infúzió intravénás oxaliplatinnal (FOLFOX-4) követ, olyan előrehaladott colorectalis daganatos betegségben szenvedő betegeknél, akiket előzőleg már kezeltek (második vonal). A kemoterápiás karokon a FOLFOX-4-kezelés a NO16966-vizsgálatra vonatkozó, a 6. táblázatban feltüntetett adagokban és kezelési séma szerint történt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a teljes túlélés volt, a randomizálástól a bármely okból bekövetkező halálozásig számítva. Összesen 829 beteget randomizáltak (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 és 244 bevacizumab monoterápia). A FOLFOX-4 kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte a túlélést. A progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak (lásd 8. táblázat).

### 8. táblázat. Az E3200-vizsgálat hatásossági eredményei

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup>
Betegek száma	292	293
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	10,8	13,0
95% CI	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Relatív hazard <sup>b</sup>	0,751 (p-érték = 0,0012)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,5	7,5
Relatív hazard	0,518 (p-érték < 0,0001)	

	<b>E3200</b>	
	<b>FOLFOX-4</b>	<b>FOLFOX-4 + bevacizumab<sup>a</sup></b>
Objektív válaszarány		
Arány	8,6%	22,2%
( <i>p</i> -érték < 0,0001)		

<sup>a</sup> 10 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>b</sup> A kontroll-karhoz viszonyítva.

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

#### *ML18147*

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

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

Összesen 820 beteget randomizáltak. A bevacizumab hozzáadása a fluoropirimidin alapú kemoterápiához a túlélés statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte azoknál a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az elsővonalbeli bevacizumabot is tartalmazó terápia után progresszió következett be (beválasztás szerinti populáció = 819) (lásd 9. táblázat).

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

	<b>ML18147</b>	
	<b>Fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia</b>	<b>Fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia + bevacizumab<sup>a</sup></b>
Betegek száma	410	409
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	9,8	11,2
Relatív házárd (95%-os konfidencia intervallum)	0,81 (0,69; 0,94) ( <i>p</i> -érték = 0,0062)	

	<b>ML18147</b>	
	<b>Fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia</b>	<b>Fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia + bevacizumab<sup>a</sup></b>
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,1	5,7
Relatív hazárd (95%-os konfidencia intervallum)	0,68 (0,59; 0,78) ( <i>p</i> -érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Analízisben szereplő betegek	406	404
Arány	3,9%	5,4%
	(p-érték = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/ttkg 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg 3 hetente.

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

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

### Metasztatikus emlőkarcinóma

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

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

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

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

### ECOG E2100

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

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

#### 10. táblázat. Az E2100-vizsgálat hatássossági eredményei

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgálók értékelése alapján*		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok)	5,8	11,4	5,8	11,3
Relatív házard (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Válasz arányok (mérhető betegséggel rendelkező betegeknél)				
	Vizsgálók értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/ bevacizumab (n = 229)
Objektív választ mutató betegek %-a	23,4	48,0	22,2	49,8
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	

\* Elsődleges analízis.



Teljes túlélés		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián teljes túlélés (hónapok)	24,8	26,5
Relatív hazard (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-érték	0,1374	

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

#### AVF3694g

Az AVF3694g-vizsgálat egy fázis III, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva, elsővonalbeli kezelésként, HER-2 negatív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

A kemoterápiát a vizsgáló mérlegelése alapján választották ki a randomizáció előtt úgy, hogy a betegek 2:1 arányban kemoterápia plusz bevacizumab vagy kemoterápia plusz placebo-kezelést kaptak. A választott kemoterápiás kezelések között a kapecitabint, a taxánt (fehérjéhez kötött paklitaxel, docetaxel) és az antraciklin alapú szereket (doxorubicin/ ciklofoszfamid, epirubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ ciklofoszfamid) adták háromhetente (q3w). A bevacizumabot vagy placebót 15 mg/ttkg dózisban háromhetente adták.

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

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

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

**11. táblázat. Az AVF3694g-vizsgálat hatásossági eredményei: Kapecitabin<sup>a</sup> és Bevacizumab/Placebo (Kap + Bevacizumab/PI)**

Progressziómentes túlélés <sup>b</sup>				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (hónap)	5,7	8,6	6,2	9,8
Relatív hazard vs placebo-kar (95%-os CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-érték	0,0002		0,0011	
Válaszarány (mérhető betegséggel bíró betegeknél) <sup>b</sup>				
	Kap + PI (n = 161)		Kap + bevacizumab (n = 325)	
Objektív választ mutató betegek aránya (%)	23,6		35,4	
p-érték	0,0097			
Teljes túlélés <sup>b</sup>				
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-érték (feltáró)	0,33			

<sup>a</sup> Háromhetente 14 napon keresztül naponta kétszer per os adott 1000 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

*Nem kissejtes tüdőkarcinóma*

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

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

*E4599*

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

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> és karboplatin AUC = 6,0; mindkettő iv. infúzióban adva), vagy karboplatin-paklitaxel kombinációt kaptak a 3 hetes ciklusok 1. napján, összesen 6 cikluson keresztül vagy karboplatint és paklitaxelt bevacizumabbal

kombinálva, ahol a bevacizumabot 15 mg/ ttkg iv. infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumab és karboplatin-paklitaxel kombinációjával kezelt karban lévő betegek a karboplatin-paklitaxel kemoterápia hat ciklusának befejezése után vagy a kemoterápia idő előtti abbahagyását követően monoterápiában tovább kapták a bevacizumabot, 3 hetente alkalmazva, a betegség progressziójáig. A két karba 878 beteget randomizáltak.

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

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

**12. táblázat. Az E4599-vizsgálat hatásossági eredményei**

	<b>1. kar</b>	<b>2. kar</b>
	<b>Karboplatin/ Paklitaxel</b>	<b>Karboplatin/ Paklitaxel + bevacizumab 15 mg/ ttkg 3 hetente</b>
A betegek száma	444	434
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	10,3	12,3
Relatív házárd	0,80 ( $p = 0,003$ ) 95% CI (0,69; 0,93)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,8	6,4
Relatív házárd	0,65 ( $p < 0,0001$ ) 95% CI (0,56; 0,76)	
Teljes válaszarány		
Arány (százalék)	12,9	29,0 ( $p < 0,0001$ )

Egy előzetes analízis szerint a bevacizumab előnyös hatásának mértéke a teljes túlélés tekintetében kevésbé volt kifejezett a betegek azon alcsoportjában, akik hisztológiai típusa nem adenokarcinóma volt.

#### **BO17704**

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

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták, egyik csoport ciszplatin 80 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. napján, illetve gemcitabint 1250 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. és 8. napján kapott, legfeljebb 6 ciszplatin-gemcitabin cikluson keresztül placebóval kombinálva, a másik csoport ugyanezt a ciszplatin-gemcitabin-kezelést bevacizumabbal kombinálva kapta, ahol a bevacizumabot 7,5 vagy 15 mg/ ttkg iv. infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumabot tartalmazó kezelésben részesülő betegek tovább kaphatták a bevacizumabot, monoterápiában, 3 hetente egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazva. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a beválasztott betegek 94%-a (296 beteg közül 277) folytatta a bevacizumab monoterápiát a 7. ciklusban. A betegek nagy része (kb. 62%) kapott a továbbiakban a protokollban meghatározottól eltérő daganat-ellenes kezelést, ami befolyásolhatta a teljes túlélés analízisét.

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja.

**13. táblázat. Hatásossági eredmények a BO17704-vizsgálatban**

	<b>Ciszplatin/ Gemcitabin + placebo</b>	<b>Ciszplatin/Gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/ttkg 3 hetente</b>	<b>Ciszplatin/Gemcitabin + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente</b>
A betegek száma	347	345	351
Progressziómentes túlélés			
Medián (hónapok)	6,1	6,7 ( $p = 0,0026$ )	6,5 ( $p = 0,0301$ )
Relatív hazard		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Legjobb teljes válasz arány <sup>a</sup>	20,1%	34,1% ( $p < 0,0001$ )	30,4% ( $p = 0,0023$ )

<sup>a</sup> A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek.

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

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

#### JO25567

A Japánban lefolytatott JO25567 nyílt, randomizált, multicentrikus fázis II vizsgálatban a bevacizumab és az erlotinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták EGFR aktiváló mutációval (19-es exon deléció vagy 21-es exon L858R mutáció) együtt járó, olyan nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek esetében, akik IIIB-IV stádiumú vagy kiújuló betegségükre korábban nem kaptak szisztémás kezelést.

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló értékelésén alapuló progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés, a válaszadási arány, a betegség megfékezésének aránya, a válaszreakció időtartama és a biztonságosság.

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

A hatásossági eredményeket a 14. táblázat mutatja.

#### 14. táblázat Hatásossági eredmények a JO25567 vizsgálatban

	<b>Erlotinib</b> N = 77#	<b>Erlotinib + bevacizumab</b> N = 75#
PFS (Progressziómentes túlélés)^ (hónapok)		
Medián	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-érték	0,0015	
Teljes válaszarány		
Arány (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-érték	0,4951	
Teljes túlélés* (hónapok)		
Medián	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-érték	0,3267	

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

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

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

CI: konfidencia intervallum; HR: relatív házard a nem stratifikált Cox-féle regresszióanalízisből; NR: not reached (nem került elézésre)

#### Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma

##### *A bevacizumab és interferon alfa-2a kombináció az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma elsővonalbeli kezelésére (BO17705)*

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

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

A hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja be.

**15. táblázat. A BO17705-vizsgálat hatásossági eredményei**

	<b>BO17705</b>	
	<b>Placebo + interferon<sup>a</sup></b>	<b>Bevacizumab<sup>b</sup> + interferon<sup>a</sup></b>
A betegek száma	322	327
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	5,4	10,2
Relatív hazard 95% CI	0,63 0,52; 0,75 ( <i>p</i> -érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány (%) mérhető betegséggel bíró betegeknél		
N	289	306
Válaszarány	12,8%	31,4%
	(p-érték < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 millió NE 3×/hét.

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/ttkg 2 hetente.

Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	21,3	23,3
Relatív hazard 95% CI	0,91 0,76; 1,10 ( <i>p</i> -érték = 0,3360)	

Egy feltáró, többváltozós, fordított lépésenkénti regressziót alkalmazó Cox regressziós modell azt mutatta, hogy a következő kiindulási prognosztikai faktorok szorosan összefüggtek a túléléssel a kezeléstől függetlenül: nem, fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám, testtömeg csökkenés a vizsgálatba történő belépést megelőző 6 hónapban, a metasztázisok száma, a target léziók összesített legnagyobb átmérője, Motzer-pontszám. Ezekhez a kiindulási faktorokhoz való igazodás 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], *p* = 0,0219) kezelési relatív hazardot eredményezett, a halálozási kockázat 22%-os csökkenését mutatva a bevacizumab és IFN alfa-2a-karon, az IFN alfa-2a-karhoz hasonlítva.

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

#### AVF2938

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

#### AVF0890

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

#### Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

##### *Petefészek karcinóma elsővonalbeli kezelése*

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

##### *GOG-0218*

A GOG-0218 egy fázis III, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, három-karú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab egy jóváhagyott kemoterápiás kezeléshez (karboplatin és paklitaxel) történő hozzáadásának hatását elemezték előrehaladott (a FIGO stádium beosztás 1988-as verziója szerinti IIIB, IIIC és IV stádium) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

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

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a második ciklustól kezdve) karboplatinnal (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m<sup>2</sup>) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig.
- CPB15-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/ttkg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatinnal (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m<sup>2</sup>) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig.
- CPB15+-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/ttkg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatinnal (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m<sup>2</sup>) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott bevacizumab követ (15 mg/ttkg háromhetente), összesen legfeljebb 15 hónapig.

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

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

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

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

A vizsgálat eredményének összefoglalása a 16. táblázatban látható.

### 16. táblázat. A GOG-0218 vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés <sup>1</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián PFS (hónapok)	10,6	11,6	14,7
Relatív hazard (95% CI) <sup>2</sup>		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
<i>p</i> -érték <sup>3,4</sup>		0,0437	< 0,0001
Objektív válaszarány <sup>5</sup>			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Objektív választ mutató betegek %-a	63,4	66,2	66,0
<i>p</i> -érték		0,2341	0,2041
Teljes túlélés <sup>6</sup>			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián teljes túlélés (hónapok)	40,6	38,8	43,8
Relatív hazard (95% CI) <sup>2</sup>		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
<i>p</i> -érték <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

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

<sup>2</sup> Kontroll-karhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazard.

<sup>3</sup> Egyoldalas lograng *p*-érték.

<sup>4</sup> *p*-érték határ 0,0116.

<sup>5</sup> A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegek.

<sup>6</sup> A végső teljes túlélés elemzését akkor végezték, amikor a betegek 46,9%-a elhalálozott.

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

- A vizsgáló által értékelt PFS protokoll által meghatározott elemzése során (a CA-125 által meghatározott progresszió vagy a nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard értéke 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, egyoldalas lograng *p*-érték < 0,0001) a CPP-karon a PFS medián értéke 10,4 hónap, míg a CPB15+-karon 14,1 hónap volt.



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

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

### 17. táblázat. PFS<sup>1</sup> eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a GOG-0218 vizsgálatban

III stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>2,3</sup>			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medián PFS (hónapok)	12,4	14,3	17,5
Relatív házárd (95% CI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
III stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>3</sup>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medián PFS (hónapok)	10,1	10,9	13,9
Relatív házárd (95% CI) <sup>4</sup>		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizált betegek IV stádiumú betegséggel			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medián PFS (hónapok)	9,5	10,4	12,8
Relatív házárd (95% CI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

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

<sup>2</sup> Jelentős reziduális betegséggel.

<sup>3</sup> A teljes randomizált betegpopuláció 3,7%-ának volt IIIB stádiumú betegsége.

<sup>4</sup> A kontroll-karhoz képest.

#### BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy fázis III, két-karú, multicentrikus, randomizált, kontrollós, nyílt vizsgálat volt, amelyben a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I vagy IIA (3. súlyossági fokozatú vagy csak világossejtes szövettani kép; n = 142) vagy FIGO IIB – IV stádiumú (minden súlyossági fokozat és szövettani típus, n = 1386) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő, műtetén átesett betegeknél (NCI-CTCAE v.3). Ebben a vizsgálatban a FIGO stádium beosztás 1988-as verzióját használták.

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

Összesen 1528 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi két karra:

- CP-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 háromhetes cikluson keresztül.
- CPB7,5+-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 háromhetes cikluson keresztül bevacizumabbal kiegészítve (7,5 mg/ttkg háromhetente) legfeljebb 12 hónapig (a bevacizumabot a kemoterápia második ciklusában adták először, ha a kezelést a műtétet követő 4 héten belül elkezdték vagy a kemoterápia első ciklusában, ha a kezelést több mint 4 héttel a műtét után kezdték el).

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

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

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 7,5 mg/ttkg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában 18 cikluson keresztül.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 18. táblázatban látható.

### 18. táblázat. A BO17707 (ICON7) vizsgálat hatásossági eredményei

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

<sup>1</sup> A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegeknél.

<sup>2</sup> Vizsgáló által értékelt PFS elemzés, 2010. november 30-i adatzárással.

<sup>3</sup> A végső teljes túlélés elemzése, 2013. március 31-i adatzárással, akkor készült, amikor a betegek kb. 46,7%-a elhalálozott.

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

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

**19. táblázat. PFS<sup>1</sup> eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtétet követő státusz alapján az BO17707 (ICON7) vizsgálatban**

III stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>2,3</sup>		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medián PFS (hónapok)	17,7	19,3
Relatív hazárd (95% CI) <sup>4</sup>	0,89 (0,74; 1,07)	
III stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>3</sup>		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medián PFS (hónapok)	10,1	16,9
Relatív hazárd (95% CI) <sup>4</sup>	0,67 (0,52; 0,87)	
Randomizált betegek IV stádiumú betegséggel		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (hónapok)	10,1	13,5
Relatív hazárd (95% CI) <sup>4</sup>	0,74 (0,55; 1,01)	

<sup>1</sup> A vizsgáló által értékelt PFS analízis 2010. november 30-i adatzárással.

<sup>2</sup> Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

<sup>3</sup> A teljes randomizált betegpopuláció 5,8%-ának volt IIIB stádiumú betegsége.

<sup>4</sup> A kontroll-karhoz képest.

*Kiújult petefészek karcinóma*

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

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

### AVF4095g

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

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

Összesen 484 beteget randomizáltak mérhető megbetegedéssel egyenlő arányban:

- Karboplatin (AUC 4, 1. nap) és gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. és 8. napokon) egyidejűleg placebóval kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit (3 hetente) önmagában adott placebo követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.
- Karboplatin (AUC 4, 1. nap) és gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. és 8. napokon) egyidejűleg bevacizumab (15 mg/ttkg 1. nap) kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit önmagában adott bevacizumab (15 mg/ttkg 3 hetente) követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.

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

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 20. táblázatban található.

### 20. táblázat. AVF4095g vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)
Nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív házárd (95% CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálták				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív házárd (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	

Objektív válasz aránya				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)
Objektív választ mutató betegek %-a	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
<i>p</i> -érték	< 0,0001		< 0,0001	
Teljes túlélés				
	Placebo + K/G (n = 242)		Bevacizumab + K/G (n = 242)	
Medián teljes túlélés (hónapok)	32,9		33,6	
Relatív házárd (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
<i>p</i> -érték	0,6479			

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

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

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

**GOG-0213**

A GOG-0213 fázis III, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat a bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek kezelése során, akik a kiújult betegségükre korábban nem kaptak kemoterápiát. A korábbi angiogenezis-gátló-terápia nem volt kizáró ok. A vizsgálat a karboplatin plusz paklitaxel mellé adott bevacizumab, majd ezt követően a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig monoterápiában folytatott bevacizumab hatásosságát értékelte az önmagában alkalmazott karboplatin plusz paklitaxel kezeléshez képest.

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

- CP-kar: karboplatin (AUC 5) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> iv.) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül.
- CPB-kar: karboplatin (AUC 5) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> iv.) valamint egyidejűleg alkalmazott bevacizumab (15 mg/ttkg) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül, melyet bevacizumab monoterápia (15 mg/ttkg 3 hetente) követ a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

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

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt (OS). A fő másodlagos hatásossági végpont a progressziómentes túlélés volt (PFS). Az eredményeket a 22. táblázat mutatja.

## 22. táblázat. A GOG-0213 vizsgálat hatásossági eredményei<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup> Végső elemzés.

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

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

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

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, az OS javulását. A kemoterápiával kombináltan (karboplatin és paklitaxel), 15 mg/ttkg dózisban, 3 hetente, 6, legfeljebb 8 cikluson keresztül alkalmazott bevacizumab-kezelés, melyet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig bevacizumab monoterápia követett, az eCRF-ből származó adatok alapján klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a teljes túlélés tekintetében a csak karboplatin- és paklitaxel-kezeléssel összehasonlítva.

### MO22224

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

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

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

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

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpontok az objektív válaszarány és a teljes túlélés voltak. Az eredményeket a 23. táblázat mutatja.

### 23. táblázat. Az MO22224 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

A táblázatban szereplő összes elemzés rétegzett elemzés.

\* Az elsődleges elemzést 2011. november 14-i adatszárassal végezték.

\*\* Kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező randomizált betegek.

\*\*\* A teljes túlélés végső elemzését akkor végezték el, amikor a beválasztott betegek 73,7%-ának megfelelő 266 haláleset megfigyelésre került.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Kiújult, platina-rezisztens betegségben a csak kemoterápiával (paklitaxel, topotekán vagy PLD) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik a kemoterápiával kombinálva 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot kaptak (vagy 3 hetente 15 mg/ttkg-ot, ha a bevacizumabot 3 hetente az 1-5. napokon adott, 1,25 mg/m<sup>2</sup> dózisu topotekánnal kombinálva alkalmazták), majd folyamatosan kapták a bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszokként elvégzett feltáró analízise valamennyi kohorszban (paklitaxel, topotekán és PLD) javulást mutatott bevacizumab hozzáadásával. Az eredmények a 24. táblázatban kerültek összefoglalásra.

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

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



## Cervix-karcinóma

### GOG-0240

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

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

- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. a második napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. a második napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. az első napon, 3 hetente
- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg iv. a második napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg iv. a második napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> iv. az első napon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg iv. az első napon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/m<sup>2</sup> 30 perces iv. infúzióban az 1-3. napokon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás iv. infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/m<sup>2</sup> 30 perces iv. infúzióban az 1-3. napokon, valamint bevacizumab 15 mg/ttkg iv. az első napon, 3 hetente

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

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

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

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

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

	<b>Kemoterápia (n = 225)</b>	<b>Kemoterápia + bevacizumab (n = 227)</b>
<b>Elsődleges végpont</b>		
<b>Teljes túlélés - Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b>		
Medián (hónapok) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Relatív hazárd (95% CI)	0,74 [0,58; 0,94] ( <i>p</i> -érték <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Teljes túlélés - Kontrollvizsgálati elemzés<sup>7</sup></b>		
Medián (hónapok) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Relatív hazárd (95% CI)	0,76 [0,62; 0,94] ( <i>p</i> -érték <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b>Másodlagos végpontok</b>		
<b>Progressziómentes túlélés - Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b>		
Medián PFS (hónapok) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Relatív hazárd (95% CI)	0,66 [0,54; 0,81] ( <i>p</i> -érték <sup>5</sup> < 0,0001)	
<b>Legjobb teljes válaszarány - Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b>		
Reagálók (Válaszarány) <sup>2</sup>	76 (33,8%)	103 (45,4%)
A válaszarányok 95% CI-a <sup>3</sup>	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Válaszarányok különbsége	11,60%	
A válaszarányok különbségének 95% CI-a <sup>4</sup>	[2,4%; 20,8%]	
<i>p</i> -érték (Khí-négyzet teszt)	0,0117	

<sup>1</sup> Kaplan-Meier-féle módszerrel becsült érték.

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

<sup>3</sup> 95% CI, egymintás binomiális Pearson-Clopper módszerrel meghatározott próba.

<sup>4</sup> A két arány közti különbségre Hauck-Anderson módszerrel meghatározott közelítő 95% CI.

<sup>5</sup> Lograng teszt (stratifikált).

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

<sup>7</sup> A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték.

<sup>8</sup> A *p*-érték kizárólag leíró céllal került feltüntetésre.

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

<b>Kezelés összehasonlítás</b>	<b>Egyéb tényező</b>	<b>Teljes túlélés - Elsődleges elemzés<sup>1</sup> Relatív hazárd (95% CI)</b>	<b>Teljes túlélés - Kontrollvizsgálati elemzés<sup>2</sup> Relatív hazárd (95% CI)</b>
Bevacizumab vs. bevacizumab nélkül	Ciszplatin + Paklitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs.14,3 hónap; <i>p</i> = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs.15,0 hónap; <i>p</i> = 0,0584)
	Topotekán + Paklitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 hónap; <i>p</i> = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 hónap; <i>p</i> = 0,1342)
Topotekán + Paklitaxel vs. Ciszplatin + Paklitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 hónap; <i>p</i> = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs 17,5 hónap; <i>p</i> = 0,3769)
	Bevacizumab nélkül	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs.14,3 hónap; <i>p</i> = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 hónap; <i>p</i> = 0,6267)

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

<sup>2</sup> A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték, az összes *p*-érték kizárólag leíró céllal került feltüntetésre.

### Gyermekek és serdülők

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

#### *„High-grade” glioma*

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

Egy egykarú vizsgálatban (PBTC-022), 18 kiújuló vagy progresszív, nem a hídban elhelyezkedő (non-pontine) „high-grade” gliomában (köztük 8 glioblastomában [WHO IV fokozat], 9 anaplasztikus astrocytomában [III fokozat] és 1 anaplasztikus oligodendrogliomában [III fokozat]) szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/ttkg) két hét különbséggel, majd bevacizumab és CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) kombinációjával kéthetente egyszer a progresszióig. Objektív radiológiai választ (részleges vagy teljes) nem tapasztaltak (MacDonald kritériumok). A toxicitás és mellékhatások között artériás hipertónia és fáradtság, valamint központi idegrendszeri ischaemia akut neurológiai deficittel fordult elő.

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

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

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

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

## Lágyrész sarcoma

Egy randomizált, fázis II, összesen 154, 6 hónapos vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO20924) a gyermekeket standard terápiával (IVADO/IVA indukciós kezelés +/- helyi kezelés, melyet vinorelbin és ciklofoszfamid fenntartó kezelés követ) kezelték bevacizumabbal vagy anélkül (2,5 mg/ttkg hetente), a kezelés teljes időtartama megközelítőleg 18 hónap volt. A végleges elsődleges analízisnél az elsődleges végpontban, az eseménymentes túlélésben (EFS) a független központi értékelés alapján nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két kezelési csoport között, 0,93 relatív hazard értékekkel (95% CI: 0,61; 1,41;  $p$ -érték = 0,72). A független központi értékelés alapján a teljes válaszarányban (ORR) mutatkozó eltérés 18% volt (CI: 0,6%; 35,3%) a két kezelési csoport között annál a néhány betegnek, akik a vizsgálat megkezdésekor értékelhető tumorral rendelkeztek, és bármilyen helyi kezelést megelőzően bizonyított választ mutattak: 75 betegből 27 beteg a kemoterápiás karon (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) és 63 betegből 34 beteg a bevacizumab + kemoterápiás karon (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%). Ebben a betegpopulációban a bevacizumab hozzáadása a kemoterápiához a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor nem mutatott szignifikáns klinikai előnyt.

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

A nemkívánatos reakciók előfordulásának gyakorisága, beleértve a 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú nemkívánatos reakciókat és súlyos nemkívánatos reakciókat, hasonló volt a két kezelési csoport esetében. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő halálos kimenetelű nemkívánatos reakció, a halálozás minden esetben a betegség progressziójával volt összefüggésbe hozható. Úgy tűnt, hogy a bevacizumab hozzáadása a standard kombinációs kezeléshez tolerálható volt a gyermekek számára.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

## Elimináció

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

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

## Farmakokinetika különleges populációk esetén

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

## Vesekárosodás

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

## Májkárosodás

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

## Gyermekek és serdülők

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

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

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Trehalóz-dihidrát  
Nátrium-foszfát  
Poliszorbát 20  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év.

#### Hígított gyógyszer

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 35 napig 2 °C-8 °C között, valamint 30 °C alatti hőmérsékleten tárolva további 48 órán keresztül megmaradt. Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelősségét képezik. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2 °C - 8 °C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aseptikus körülmények között végezték.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Nem fagyasztható!

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

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

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

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

Egy csomagolási egység 1 db injekciós üveget tartalmaz.

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

Ne rázza fel az injekciós üveget!

Az MVASI-t egészségügyi szakembernek, az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében aszeptikus technikát alkalmazva kell elkészítenie. Steril tűt és fecskendőt kell használni az MVASI elkészítéséhez.

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

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

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

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1246/001

EU/1/17/1246/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. szeptember 21.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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



## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Amgen Inc  
1 Amgen Center Drive  
91320 Thousand Oaks  
California  
Amerikai Egyesült Államok

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Amerikai Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott

frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bevacicumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 100 mg bevacicumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumban.

100 mg/4 ml

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1246/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

MVASI 25 mg/ml steril koncentrátum  
bevacizumab  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA**

100 mg/4 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bevacicumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 400 mg bevacicumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumban.

400 mg/16 ml

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1246/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

MVASI 25 mg/ml steril koncentrátum  
bevacizumab  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA**

400 mg/16 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az MVASI és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

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

Az MVASI-t előrehaladott, rosszindulatú vastagbél- vagy végbéldaganatban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. Az MVASI-t fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiás kezeléssel kombinálva adagolják.

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

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

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

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

Az MVASI-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott, hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges hashártyadaganat kezelésére is. Hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges

hashártyadaganatban szenvedő betegeknél az MVASI-t karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazzák.

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

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

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

## **2. Tudnivalók az MVASI alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza az MVASI-t**

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az MVASI alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Lehetséges, hogy az MVASI fokozza a bélfal kilyukadásának veszélyét. Ha olyan betegsége van, mely gyulladást okoz a hasüregben (pl. divertikulitisz, gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- Az MVASI megnövelheti annak a kockázatát, hogy két szerv vagy ér között abnormális kapcsolat vagy összeköttetés fejlődik ki. Amennyiben Ön fennmaradó-, kiújuló- vagy áttétet adó méhnyakrákban szenved, megnövekedhet annak kockázata, hogy a hüvely és a bél valamely szakasza között összeköttetés alakul ki.
- Az MVASI fokozhatja a vérzés veszélyét vagy a sebgyógyulási szövődmények előfordulását műtét után. Ha a közeljövőben műtéten fog átesni, vagy ha nagyobb műtétje volt az elmúlt 28 napban vagy ha a műtéti sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- Az MVASI megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha Önnél kilyukadt a bélfal, vagy sebgyógyulási zavara volt.
- Az MVASI növelheti a magasvérnyomás előfordulását. Ha magasvérnyomása van, mely vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy az MVASI-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.
- Az MVASI fokozhatja a fehérvérjelzés kockázatát, különösen ha már magas vérnyomása is van.
- A vérrögök kialakulásának kockázata az artériájában (ez egy értípus) megnövekedhet, ha Ön 65 évesnél idősebb, ha Ön cukorbeteg, vagy már előfordult Önnél, hogy vérrög képződött az artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és sztrókot okozhatnak.
- Az MVASI a vénákban (ez egy értípus) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.

- Az MVASI vérzést, különösen a rosszindulatú daganattal összefüggő vérzést okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek vagy családtagjainak vérzéssel kapcsolatos problémái vannak, vagy ha bármilyen okból vérhígító készítményt szed.
- Lehetséges, hogy az MVASI vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Konzultáljon kezelőorvosával amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.
- Lehetséges, hogy az MVASI megnövelheti a vérzés kockázatát a tüdőben, amely a köhögést vagy a véres köpetet is magába foglalja. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- Az MVASI fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának veszélyét. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápia, melyet egyes daganatok kezelésére alkalmaznak) vagy mellkas besugárzást kapott vagy szívbetegsége van.
- Az MVASI fertőzések kialakulását és a neutrofilek (egyfajta vérsajt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- Lehetséges, hogy az MVASI túlérzékenységet (beleértve az anafilaxiás sokkot) és/vagy infúzióval kapcsolatos (a gyógyszer infúzióban történő beadásával összefüggő) reakciót okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban már tapasztalt olyan problémákat injekció beadása után, mint szédülés/ájulásérzet, légszomj, duzzanat vagy bőrkiütés.
- Egy ritka ideggyógyászati mellékhatást, a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómát (PRES), összefüggésbe hoztak az MVASI-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása, zavartsága vagy görcsrohamai vannak, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- Ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

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

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

- ha fájdalmat érez, vagy érzett a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsát, vagy meglazul egy foga, azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának.
- ha a szöveteket is érintő, úgynevezett invazív fogászati vagy szájsebészeti beavatkozás előtt áll, mondja el fogorvosának, hogy MVASI (bevacizumab)-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe adott injekcióban biszfoszfonát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

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

### **Gyermekek és serdülők**

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

A csontszövet elhalását (oszteonekrózis) jelentették az állkapocscsonton kívüli csontokban 18 évesnél fiatalabb, MVASI-val kezelt betegeknél.

### **Egyéb gyógyszerek és az MVASI**

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

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

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

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

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Nem szabad alkalmaznia ezt a gyógyszert, ha terhes. Az MVASI károsíthatja a magzatot azzal, hogy meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon az MVASI-kezelés folyamán és még 6 hónapig az utolsó adag MVASI alkalmazása után.

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

Nem szoptathatja csecsemőjét az MVASI-kezelés során és még 6 hónapig az utolsó MVASI adag alkalmazása után, mert a készítmény hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

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

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

### **Az MVASI nátriumot tartalmaz**

#### MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (4 ml)

Ez a gyógyszer 5,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,3%-ának felnőtteknél.

#### MVASI 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (16 ml)

Ez a gyógyszer 21,7 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az MVASI-t?**

### **Adagolás és a beadás gyakorisága**

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



## **A beadás helye és módja**

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

### **Az MVASI-kezelést átmenetileg abba kell hagyni**

- ha súlyos magasvérnyomása alakul ki, melyet vérnyomáscsökkentő szerekkel szükséges kezelni,
- ha műtét után a sebe nem megfelelően gyógyul,
- ha Ön műtéten esik át.

### **Az MVASI-kezelést véglegesen abba kell hagyni**

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

### **Ha az előírtnál több MVASI-t adtak Önnek**

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

### **Ha kimarad az MVASI egy adagja**

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

### **Ha idő előtt abbahagyja az MVASI alkalmazását**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

### **Allergiás reakciók**

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

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

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

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

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

- bélperforáció,
- vérzés, ideértve a tüdővérzést is a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegeknél,
- vérrög okozta artéria-elzáródás,
- vérrög okozta véna-elzáródás,
- tüdőerek vérrög okozta elzáródása,
- a láb ereinek vérrög okozta elzáródása,
- szívelégtelenség,
- műtétet követő sebgyógyulási problémák,
- vörösség, hámlás, érzékenység, fájdalom vagy hólyagok kialakulása az ujjakon vagy a lábakon,
- a vörösvértestek számának csökkenése a vérben,
- gyengeség,
- gyomor- és bélbetegség,
- izom- és ízületi fájdalom, izomgyengeség,
- szomjúságérzéssel és/vagy csökkent vagy sötét vizelet ürítésével járó szájszárazság,
- a szájat, a beleket, a tüdőt, a légutakat, az ivarszerveket és a húgyutakat borító nyálkahártya gyulladása,
- sebek a szájban és a szájból a gyomorba vezető csőben, amely fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okoz,
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismencedei fájdalom és a végbél területének fájdalma,
- helyi genny felhalmozódás,
- fertőzés, és főleg a vérben vagy a húgyhólyagban jelentkező fertőzés,
- az agy vérellátásának csökkenése vagy agyi érkatasztrófa,
- álmoság,
- orrvérzés,
- szapora szívverés (pulzusszám emelkedés),
- bélelzáródás,
- kóros vizelet leletek (fehérje a vizeletben),

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

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

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

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakorisága nem ismert** (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem becsülhető):

- a bőr vagy bőr alatti mélyebb rétegek súlyos fertőzése, különösen, ha lyukak vannak a bélfalon vagy sebgyógyulási problémái vannak,
- negatív hatás a női fogamzóképessegre (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért),
- egy agyi megbetegedés, amely a következő tüneteket okozhatja: görcsrohamok, fejfájás, zavartság és látásromlás (poszterior reverzibilis enkefalopátiás szindróma vagy PRES),
- tünetek, amelyek a normál agyi funkciók változására utalnak (fejfájás, látás megváltozása, zavartság, vagy görcsök) és magas vérnyomás,
- a vesékben a nagyon kicsi erek (hajszálerek) eltömődése,
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, amely a szív jobb oldalának normálisnál nehezebb működését eredményezi,
- az orrlyukakat elválasztó csontlemez kilyukadása,
- a gyomor- vagy belek kilyukadása,
- a gyomor- vagy vékonybél nyálkahártyáján lévő nyílt seb vagy lyuk (ennek jelei a következők lehetnek: hasi fájdalom, puffadás érzés, fekete, kátrányszerű széklet vagy véres széklet, vagy véres hányás),
- a vastagbél alsó részének vérzése,
- nem gyógyuló léziók az ínyn állkapocscsont érintettséggel, amelyek a környező szövetek gyulladásával és fájdalmával együtt jelentkezhetnek (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért),
- epehólyag falának kilyukadása (az általa okozott tünetek lehetnek: hasi fájdalom, láz és hányinger/hányás),
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).

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

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

- székrekedés,
- étvágycsökkenés,
- láz,
- szemproblémák (beleértve a fokozott könnytermelést),
- változások a beszédben,
- változások az ízérzésben,
- orrfolyás,
- bőrszárazság, a bőr hámlása és gyulladása, a bőr elszíneződése,
- testtömeg-csökkenés,
- orrvérzés.

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

- a hang elváltozása és rekedtség.

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

- a vérrögök kialakulása az artériákban, amely agyvérzéshez vagy szívrohamhoz vezethet,
- a vérben csökken a fehérvérsejtszám és a véralvadásban szerepet játszó sejtek száma,
- hasmenés,
- hányinger,
- fejfájás,
- fáradtság,
- magas vérnyomás.

Az MVASI ezen kívül a kezelőorvos által végzett laboratóriumi tesztekben is okozhat változásokat. Ezek a következők lehetnek: csökkent fehérvérsejtszám a vérben, elsősorban csökkent neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely segít a fertőzések elleni védelemben); fehérje a vizeletben; csökkent vér-kálium, nátrium vagy foszfor (egy ásványi anyag); emelkedett vércukor; emelkedett alkalikus foszfatáz (egy enzim); emelkedett szérum kreatininszint (egy vérvizsgálattal meghatározott fehérje annak ellenőrzése céljából, hogy megfelelő-e a veseműködése); csökkent hemoglobinszint (a vörösvérsejtekben található vérfesték, ami az oxigént szállítja), mely súlyos is lehet.

Fájdalom a szájban, fogban és/vagy állkapocsban, duzzanatok vagy sebek a szájban, zsibbadt vagy nehéz állkapocs, foglazulás, az állkapocs-csont károsodás (oszteonekrózis) okozta panaszok és tünetek lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

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

Az MVASI daganatos betegségek kezelésére, vérkeringésbe történő befecskendezésre lett kifejlesztve és gyártva. Nem arra tervezték és készítették, hogy a szembe injekciózzák. Ezt az alkalmazási módot nem hagyták jóvá. Amikor a bevacizumabot közvetlenül a szembe adják be (nem jóváhagyott alkalmazás) a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

- a szemgolyó fertőzése vagy gyulladása,
- a szem vörössége, apró részecskék vagy foltok a látótérben (üvegtesti homály), szemfájdalom,
- fényfelvillanások homályos látással kísérvé, mely a látás egy részének elvesztéséhez vezet,
- megnövekedett szembelnyomás,
- vérzés a szemben.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az MVASI-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

Nem fagyasztható!

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

Az infúziós oldatot hígítás után azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszer nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, amely általában nem lehet több, mint 24 óra 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve ha a hígítást steril körülmények között végezték. Amennyiben a gyógyszer hígítását steril körülmények között végezték, az MVASI stabilitása 2 °C – 8 °C között 35 napig, valamint 30 °C alatti hőmérsékleten tárolva további 48 órán keresztül megmarad.

Ne használja az MVASI-t, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli.

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az MVASI?**

- A készítmény hatóanyaga a bevacizumab. 1 ml koncentrátum 25 mg bevacizumabot tartalmaz milliliterenként.  
A 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegek 100 mg bevacizumabot tartalmaznak, amely az ajánlás szerint hígítva 1,4 mg/ml-nek felel meg.  
A 16 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegek 400 mg bevacizumabot tartalmaznak, amely az ajánlás szerint hígítva 16,5 mg/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők: trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont – Az MVASI nátriumot tartalmaz).

### **Milyen az MVASI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
Írország

**Gyártó**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgium

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

**België/Belgique/Belgien**  
s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**  
Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**  
Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**  
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**  
Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**  
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**  
Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**  
Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**  
Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Lietuva**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**  
s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**  
Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**  
Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Nederland**  
Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**  
Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**  
Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**  
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**  
Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**  
AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**



## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a bevacizumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Az anafilaxiás és anafilaktoid típusú reakciókat az SmPC 4.8. pontja tartalmazza a „Túlérzékenységi reakciók/infúzióval kapcsolatos reakciók” alatt. Tekintettel azonban az anafilaxiás sokkra vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra és a spontán jelentésekre, beleértve a szoros időbeli összefüggést, a pozitív dechallenge-t és/vagy rechallenge-t, valamint tekintettel a valószínűnek tűnő hatásmechanizmusra, a PRAC véleménye szerint a bevacizumab és az anafilaxiás sokk közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bevacizumabot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A bevacizumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a bevacizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.