

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vegzelma 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af bevacízúmabi*.
Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízúmabi.
Hvert 16 ml hettuglas inniheldur 400 mg af bevacízúmabi.
Sjá leiðbeiningar um þynningu og aðra meðhöndlun í kafla 6.6.

*Bevacízúmab er raðbrigða, manngert, einstofna mótefni framleitt með DNA tækni í eggjastokkafrumum úr kínerskum hömstrum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 1,6 mg af pólýsorbati 20.
Hvert 16 ml hettuglas inniheldur 6,4 mg af pólýsorbati 20.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær eða örlítið mjólkurlitaður, litlaus eða fólbrúnn vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vegzelma ásamt krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímidínsamböndum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaþarmi með meinvörpum.

Vegzelma ásamt paklitaxeli er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar um vaxtarþáttarviðtaka þekjufruma af tegund 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) stöðu.

Vegzelma ásamt capecítabíni er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, þ.m.t. taxan- eða antrasýklínlyfjum, er ekki talin viðeigandi. Vegzelma ásamt capecítabíni á ekki að gefa sjúklingum, sem fengið hafa taxan- eða antrasýklínlyf sem viðbótarmeðferð á undanförunum 12 mánuðum. Sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar um HER2 stöðu.

Vegzelma, sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með plátínusamböndum, er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt langt gengið lungnakrabbamein með meinvörpum eða endurtekið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC). Þetta á samt ekki við ef um er að ræða krabbamein sem er aðallega af flöguþekjugerð.

Vegzelma ásamt erlótíníbi er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með

óskurðtækt, langt gengið lungnakrabbamein, endurkomið eða með meinvörpum, sem ekki er af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og er með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (epidermal growth factor receptor, viðtaki fyrir þekjufrumuvaxtarþátt) (sjá kafla 5.1).

Vegzelma ásamt interferón alfa-2a er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum.

Vegzelma ásamt carboplatíni og paklítaxeli er ætlað sem fyrsta meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu (af stigi III B, III C eða IV samkvæmt Alþjóðasamtökum kvensjúkdóma- og fæðingarlækna (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) (sjá kafla 5.1).

Vegzelma, ásamt carboplatíni og gemcítabíni eða ásamt carboplatíni og paklítaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með fyrstu endurkomu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og krabbameins í lífhimnu, sem eru næm fyrir platínusamböndum og hafa ekki áður fengið meðferð með bevacízumabi eða öðrum hemlum æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum.

Vegzelma, ásamt paklítaxeli, tópotekani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og krabbameins, sem eiga upptök í lífhimnu og eru ónæm fyrir platínusamböndum og hafa ekki áður fengið fleiri en tvær samsetningar krabbameinslyfjameðferðar og hafa ekki áður fengið meðferð með bevacízumabi eða öðrum VEGF hemlum eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum (sjá kafla 5.1).

Vegzelma, ásamt paklítaxeli og cisplatíni, eða paklítaxeli og tópotekani hjá sjúklingum sem ekki geta fengið meðferð með platínusamböndum, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt, endurkomið eða með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja verður að hafa umsjón með gjöf Vegzelma.

Skammtar

Krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Vegzelma gefinn sem innrennsli í bláæð er annaðhvort 5 mg/kg eða 10 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti eða 7,5 mg/kg eða 15 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 3 vikna fresti.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 10 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti eða 15 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð, ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd

Vegzelma er gefið sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum í allt að 6 meðferðarlotur fylgt eftir með Vegzelma einlyfja meðferð fram að versnun sjúkdóms.

Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 7,5 mg/kg eða 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Sýnt hefur verið fram á klínískan ávinning hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð bæði með skömmtunum 7,5 mg/kg og 15 mg/kg (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg.

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð og er með EGFR-virkjandi stökkbreytingar, ásamt erlótíníbi

Áður en samsett meðferð með Vegzelma og erlótíníbi er hafin á að kanna hvort stökkbreytingar eru í EGFR. Mikilvægt er að velja gildaðar og öruggar aðferðir til að forðast falskar neikvæðar eða falskar jákvæðar niðurstöður.

Ráðlagður skammtur af Vegzelma við notkun ásamt erlótíníbi er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Ráðlagt er að halda meðferð með Vegzelma ásamt erlótíníbi áfram þar til sjúkdómurinn versnar.

Sjá lyfjaupplýsingar erlótíníbs varðandi skömmtun og gjöf erlótíníbs.

Nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 10 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg.

Þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu

Fyrsta meðferð: Vegzelma er gefið ásamt carboplatíni og paklítaxeli í allt að 6 meðferðarlotur og síðan fylgt eftir með Vegzelma einu sér þar til sjúkdómurinn ágerist, eða að hámarki í 15 mánuði, eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg, hvert af þessu sem verður fyrst.

Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Meðhöndlun endurkomins sjúkdóms sem er næmur fyrir platínusamböndum: Vegzelma er gefið ásamt annað hvort carboplatíni og gemcitabíni í 6 meðferðarlotur og í allt að 10 meðferðarlotur eða ásamt carboplatíni og paklítaxeli í 6 meðferðarlotur og í allt að 8 meðferðarlotur og síðan fylgt eftir með Vegzelma einu sér þar til sjúkdómurinn ágerist. Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Meðhöndlun endurkomins sjúkdóms sem er ónæmur fyrir platínusamböndum: Vegzelma er gefið ásamt einu eftirtalinna lyfja – paklítaxeli, tópótekani (gefið einu sinni í viku) eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum. Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 10 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 2 vikna fresti sem innrennsli í bláæð. Þegar Vegzelma er gefið ásamt tópótekani (gefið á dögum 1-5 á 3 vikna fresti) er ráðlagður skammtur af Vegzelma 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð. Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.1, rannsókn MO22224).

Krabbamein í leghálsi

Vegzelma er gefið ásamt annarri hvorri eftirtalinni samsettri meðferðaráætlun: paklítaxeli ásamt cisplatíni eða paklítaxeli ásamt tópótekani.

Ráðlagður skammtur af Vegzelma er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 3 vikna fresti sem

innrennsli í bláæð.

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til eitúráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Öryggi og verkun hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bevacízúmabs hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Engin viðeigandi not eru fyrir bevacízúmab við ábendingunum krabbamein í ristli, endaparmi, brjóstum, lungum, eggjastokkum, eggjaleiðurum, lífhimnu, leghálsi eða nýrum hjá börnum.

Lyfjagjöf

Vegzelma er til notkunar í bláæð. Upphafsskammt á að gefa á 90 mínútum sem innrennsli í bláæð. Ef fyrsta innrennslið þolist vel, má gefa annað innrennslið á 60 mínútum. Ef 60 mínútna innrennslið þolist vel, má gefa öll síðari innrennsli á 30 mínútum.

Ekki má gefa lyfið með inndælingu (stökum skammti) í bláæð.

Ekki er ráðlagt að minnka skammta ef aukaverkanir koma fram. Ef tilefni er til á annaðhvort að hætta meðferð fyrir fullt og allt eða gera hlé á henni, eins og lýst er í kafla 4.4.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf. Vegzelma innrennsli á ekki að gefa með eða blanda í glúkósalausnir. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir frumuafurðum úr eggjastokkum kírnverskra hamstra (CHO) eða öðrum raðbrigða manna- eða mannaaðlöguðum mótefnum
- Þungun (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Rof og fistlar í maga og þörmum (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að rof komi á maga og þarma eða göt komi á gallblöðru þegar þeir fá meðferð með bevacízúmabi. Bólguástand í kviðarholi getur aukið hættu á rofi í maga og

þörmum hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, því skal gæta varúðar þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir. Fyrri geislameðferð er áhættuþáttur fyrir rof á maga eða þörmum hjá sjúklingum sem fá meðferð með bevacízumabi við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum og höfðu allir sjúklingar sem fengu rof á maga eða þörmum sögu um geislameðferð. Hætta á meðferð til frambúðar hjá sjúklingum sem fá rof á maga eða þarma.

Meltingarfæra- og leggangafistlar í GOG-0240 rannsókninni

Sjúklingar sem fá meðferð með bevacízumabi við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum eru í aukinni hættu á myndun fistla milli legganga og einhvers hluta meltingarvegjar (meltingarfæra- og leggangafistill). Fyrri geislameðferð er mikilvægur áhættuþáttur fyrir myndun meltingarfæra- og leggangafistla og höfðu allir sjúklingar sem fengu meltingarfæra- og leggangafistla sögu um geislameðferð. Endurkoma krabbameins á svæði sem áður hefur verið geislað er einnig mikilvægur áhættuþáttur fyrir myndun meltingarfæra- og leggangafistla.

Fistlar utan meltingarvegjar (sjá kafla 4.8)

Aukin hætta er á fistlamyndun hjá sjúklingum við meðferð með bevacízumabi. Hætta skal Vegzelma meðferð hjá sjúklingum með barka- og vélindisfistil eða 4. stigs fistil, af hvaða gerð sem er [Viðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (NCI-CTCAE), 3. útgáfa]. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áframhaldandi notkun bevacízumabs hjá sjúklingum með aðra fistla. Ef um er að ræða innvortis fistla utan meltingarvegjar, á að íhuga að hætta meðferð með Vegzelma.

Fylgikvillar tengdir græðingu sára (sjá kafla 4.8)

Bevacízumab getur haft neikvæð áhrif á að sár grói. Tilkynnt hefur verið um alvarlega fylgikvilla tengda græðingu sára, þ.m.t. samgötunarvandamál (anastomotic complications), sem leiddu til dauðsfalla. Ekki á að hefja meðferð fyrr en a.m.k. 28 dögum eftir stóra skurðaðgerð eða fyrr en skurðurinn er að fullu gróinn. Hjá sjúklingum með vandamál við að sár greru meðan á meðferð stóð á að gera hlé á meðferð þar til sárið er að fullu gróið. Gera á hlé á meðferð vegna ráðgerðar skurðaðgerðar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá sinafellsbólgu með drepi (necrotising fasciitis), þ.m.t. banvæn tilfelli, hjá sjúklingum sem hafa fengið bevacízumab. Þessi kvilli er yfirleitt afleiðing fylgikvilla vegna græðingar sára, rofs á maga eða þörmum eða fistlamyndunar. Hætta á meðferð með Vegzelma hjá sjúklingum sem fá sinafellsbólgu með drepi og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð eins fljótt og kostur er.

Háþrýstingur (sjá kafla 4.8)

Vart varð við aukna tíðni háþrýstings hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með bevacízumabi. Klínískar öryggisupplýsingar gefa til kynna að tíðni háþrýstings sé líklega skammtaháð. Áður en meðferð með Vegzelma hefst þarf að ná nægilegri stjórn á fyrirbyggjandi háþrýstingi. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif bevacízumabs á sjúklinga með illa stjórnaðan háþrýsting við upphaf meðferðar. Yfirleitt er mælt með því að fylgst sé með blóðþrýstingi meðan á meðferð stendur.

Yfirleitt náðist nægileg stjórn á háþrýstingi með því að nota hefðbundna meðferð við háþrýstingi sem hentaði viðkomandi sjúklingi í hverju tilviki fyrir sig. Ekki er ráðlagt að nota þvagræsilyf til að meðhöndla háþrýsting hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð með císplatínsamböndum. Hætta á Vegzelma meðferð til frambúðar ef ekki næst nægileg stjórn á háþrýstingi með meðferð við háþrýstingi eða ef sjúklingur fær háþrýstingskreppu eða háþrýstingsheilakvilla.

Afturkræfur aftari heilakvilli (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (sjá kafla 4.8)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að sjúklingar á meðferð með bevacízumabi hafi þróað með sér einkenni sem eru í samræmi við PRES, mjög sjaldgæfan taugasjúkdóm, sem getur meðal annars komið fram með eftirfarandi einkennum: Flog, höfuðverkur, breytt andlegt ástand, sjóntruflanir eða barkarblindu, með eða án tengds háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES með myndgreiningu á heila, helst með segulómun (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Hjá sjúklingum sem þróa með sér PRES er meðferð einstakra einkenna ráðlögð þ.m.t. stjórnun á háþrýstingi ásamt því að hætta á Vegzelma. Öryggi þess að hefja aftur meðferð með bevacízumabi hjá sjúklingum sem hafa

fengið PRES er ekki þekkt.

Prótein í þvagi (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar með sögu um háþrýsting geta verið í aukinni hættu á að fram komi prótein í þvagi þegar þeir eru meðhöndlaðir með bevacízumabi. Vísbendingar eru um að öll stig [Viðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir ([NCI-CTCAE, 3. útgáfa)] próteins í þvagi geti verið skammtaháð. Ráðlegt er að fylgjast með próteini í þvagi með strimlagreiningu á þvagi áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. 4. stigs prótein í þvagi (nýrungaheilkenni) sást hjá allt að 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með bevacízumabi. Stöðva á varanlega meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér nýrungaheilkenni (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Segarek í slagæðum (sjá kafla 4.8)

Í klínískum rannsóknum var tíðni segareksáfalla í slagæðum að meðtöldu heilablóðfalli (CVA, cerebrovascular accident), skammvinnu blóðþurrðarkasti (TIA, transient ischemic attack) og hjartadrepri (MI, myocardial infarction) hærri hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð en hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferðina eina sér.

Ef sjúklingar sem fá bevacízumab auk krabbameinslyfjameðferðar eru með fyrri sögu um segarek í slagæðum, sykursýki eða eru eldri en 65 ára, eru þeir í aukinni hættu á að fá segareksáföll í slagæðum meðan á meðferð stendur. Fara á varlega í að meðhöndla slíka sjúklinga með Vegzelma.

Hætta á meðferð alfarið hjá sjúklingum sem fá segareksáföll í slagæðum.

Segarek í bláæðum (sjá kafla 4.8)

Sjúklingar á meðferð með bevacízumabi geta átt á hættu að fá segareksáföll að meðtöldu lungnablóðreki. Sjúklingar sem fá meðferð með bevacízumabi ásamt paklitaxeli og cisplatíni við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum geta verið í aukinni hættu á segareki í bláæðum.

Stöðva skal meðferð með Vegzelma hjá sjúklingum með lífshættulegt (4. stig) segarek, þ.m.t. lungnablóðrek (NCI-CTCAE, 3. útg.). Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum með segarek sem er ≤3. stig (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Blæðing

Sjúklingar sem fá bevacízumab eru í aukinni hættu á blæðingu, einkum æxlistengdri blæðingu. Hætta á alfarið að nota Vegzelma hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs blæðingu (NCI-CTCAE, 3. útg.) meðan á Vegzelma meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi voru kerfisbundið útilokaðir frá klínískum rannsóknum á bevacízumabi á grundvelli myndgreiningar eða einkenna. Því hefur hættan á blæðingu í miðtaugakerfi hjá slíkum sjúklingum ekki verið metin framvirkt í slembiröðuðum klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með einkennum blæðingar í miðtaugakerfi hjá sjúklingum og stöðva meðferð með Vegzelma, komi til innankúpublæðingar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggisnið bevacízumabs hjá sjúklingum með meðfædda blæðingarhneigð, áunninn storkukvilla eða sjúklingum sem fá fullan skammt af segavarnarlyfjum til meðferðar við segareki áður en meðferð með bevacízumabi hefst, þar sem slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Því á að gæta varúðar áður en meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum. Sjúklingar sem mynduðu sega í bláæðum meðan þeir fengu meðferð virtust þó ekki fá 3. stigs blæðingu eða verri í auknum mæli þegar þeir fengu fullan skammt af warfaríni og bevacízumab samhliða (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Lungnablæðing/Blóðspýting

Ef sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð fá bevacízumab, geta þeir átt á hættu alvarlega og stundum banvæna lungnablæðingu/blóðspýtingu. Sjúklingum með nýlega lungnablæðingu/blóðspýtingu (> 2,5 ml af rauðu blóði) á ekki að gefa bevacízumab.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Vegzelma er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Hjartabilun (sjá kafla 4.8)

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um atvik sem koma heim og saman við hjartabilun. Þau voru allt frá einkennalausum minnkunum á tæmingarhlutfalli (ejection fraction) vinstri slegils yfir í hjartabilun með einkennum sem kallaði á meðferð eða sjúkráhusinnlögn. Gæta skal varúðar þegar bevacízumab er gefið sjúklingum með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm eins og fyrirbyggjandi kransæðasjúkdóm eða hjartabilun.

Flestir sjúklinganna sem fengu hjartabilun voru með brjóstakrabbamein með meinvörpum og höfðu áður fengið meðferð með antracyklínunum, geislameðferð á vinstri hluta brjóstakassa eða voru með aðra áhættuþætti hjartabilunar.

Hjá sjúklingum í AVF3694g-rannsókninni, sem fengu antracyklín meðferð en höfðu ekki áður fengið antracyklín, sást ekki aukin tíðni neins kyns hjartabilana í hópnum sem fékk antracyklín ásamt bevacízumabi, borið saman við hópinn sem fékk antracyklín eingöngu. Tilvik 3. stigs hjartabilunar eða þar yfir voru nokkru tíðari hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab ásamt öðrum krabbameinslyfjum en hjá sjúklingum sem fengu hin krabbameinslyfin eingöngu. Þetta er í samræmi við niðurstöður hjá sjúklingum í öðrum rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum, sem ekki fengu samhliða meðferð með antracyklíni (NCI-CTCAE, 3. útg.) (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð og sýkingar (sjá kafla 4.8)

Vart hefur orðið við aukna tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar, daufkyrningafæðar með hita eða sýkingar með eða án alvarlegrar daufkyrningafæðar (að meðtöldum nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð með eitiráhrif á mergfrumur ásamt bevacízumabi samanborið við krabbameinslyfjameðferð eina sér. Þetta hefur einkum sést í samsettri meðferð með platínusamböndum eða taxan, við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð, brjóstakrabbameini með meinvörpum og ásamt paklítaxeli og tóþótekani við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmislost)/innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.8)

Hætta getur verið á að innrennslis- eða ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmislost) komi fram hjá sjúklingum. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum meðan á gjöf bevacízumabs stendur og eftir að henni er lokið, eins og gera má ráð fyrir í tengslum við innrennslis allra mannngerðra, einstofna mótefna sem notuð eru í lækningaskyni. Ef viðbrögð koma fram skal stöðva innrennslid og veita viðeigandi meðferð. Ekki er talin þörf á reglubundinni forgjöf lyfja.

Beindrep í kjálka (sjá kafla 4.8)

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með krabbamein sem fengið hafa bevacízumab. Meirihluti þeirra fékk samhliða eða hafði áður fengið meðferð með bisfosfónötum í bláæð, sem er þekktur áhættuþáttur fyrir beindrepi í kjálka. Gæta skal varúðar þegar bevacízumab og bisfosfónöt í bláæð eru gefin samhliða eða hvort á eftir öðru.

Einnig hefur verið sýnt fram á að ífarandi tannaðgerðir séu áhættuþáttur. Íhuga skal að framkvæma tannskoðun og viðeigandi fyrirbyggjandi tannaðgerðir áður en meðferð með Vegzelma hefst. Ef hægt er skal forðast ífarandi tannaðgerðir hjá sjúklingum sem fá eða hafa fengið bisfosfónöt í bláæð.

Notkun í glerhlaup

Vegzelma er ekki ætlað til notkunar í glerhlaup.

Augu

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á augu, bæði stök tilvik og fleiri tengd tilvik, eftir að bevacízumab, sem blandað er úr hettuglösum sem ætluð eru til lyfjagjafar í æð hjá krabbameinssjúklingum, er notað með ósamþykktum hætti í glerhlaup. Meðal þessara aukaverkana eru

innri augnknattarbólga af völdum sýkingar (infectious endophthalmitis), innri augnbólga svo sem innri augnknattarbólga án sýkingar, æðahjúpsbólga (uveitis) og glerhlaupsbólga (vitritis), sjónulos, rof í sjónulitþekjuvef (retinal pigment epithelial tear), hækkaður augnþrýstingur, innri blæðing í auga, svo sem blæðing í glerhlaupi eða sjónu og tárublæðing. Sumar þessara aukaverkana hafa leitt til sjóntaps í mismiklum mæli, þ.m.t. varanlegrar blindu.

Almenn einkenni eftir notkun í glerhlaup

Sýnt hefur verið fram á minnkaða þéttni VEGF (vascular endothelial growth factor) í blóðrás eftir notkun mótefna gegn VEGF í glerhlaup í meðferðarskyni. Tilkynnt hefur verið um almennar aukaverkanir, þ.m.t. blæðingar annars staðar en í auga og slagæðasegarek, eftir inndælingu mótefna gegn VEGF í glerhlaup.

Skert starfsemi eggjastokka/frjósemi

Bevacízumab getur haft áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 4.6 og 4.8). Því ætti að ræða hvernig viðhalda má frjósemi við konur á barneignaraldri áður en meðferð með Vegzelma er hafin.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,4 mg af pólýsorbati 20 í hverjum ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir pólýsorbati mega ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif æxlishefjandi lyfja á lyfjahvörf bevacízumabs

Samkvæmt niðurstöðum þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hefur samhliða krabbameinslyfjameðferð engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf bevacízumabs. Hvorki tölfraðilega marktækur né klínískt mikilvægur munur var á úthreinsun bevacízumabs hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab eitt sér samanborett við sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt interferón alfa-2a, erlótíníbi eða krabbameinslyfjameðferð (IFL, 5-FU/LV, karbóplatín/paklitaxel, kapecítabín, doxórúbicín eða cisplatín/gemcitabín).

Áhrif bevacízumabs á lyfjahvörf annarra æxlishefjandi lyfja

Ekki sást nein klínískt mikilvæg áhrif bevacízumabs á lyfjahvörf interferóns alfa 2a, erlótíníbs (eða virka umbrotsefnisins OSI-420) eða krabbameinslyfjanna írínótekans (eða virka umbrotsefnisins SN38), capecítabíns, oxaliplatíns (ákvarðað með mælingum á þéttni frírrar platínu og heildarþéttni platínu) eða cisplatíns þegar þessi lyf voru gefin samtímis. Ekki er hægt að draga ályktanir um áhrif bevacízumabs á lyfjahvörf gemcitabíns.

Samhliða notkun bevacízumabs og sunitinib malats

Tilkynnt var um rauðalosblóðleysi í smáæðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tveimur klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum, hjá 7 af 19 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bevacízumab (10 mg/kg á tveggja vikna fresti) ásamt sunitinib malat (50 mg á dag).

Rauðalosblóðleysi í smáæðum er rauðkornarjúfandi sjúkdómur sem getur lýst sér sem rauðkornatvístrun, blóðleysi og blóðflagnafæð. Auk þess kom einnig fram háþrýstingur (þ.m.t. blóðþrýstingskreppa), hækkað kreatínín og einkenni frá taugakerfi hjá sumum þessara sjúklinga. Öll þessi einkenni gengu til baka þegar meðferð með bevacízumab og sunitinib malati var hætt (sjá *Háþrýstingur, Prótein í þvagi og Afturkræfur aftari heilakvilli (PRES)* í kafla 4.4).

Samhliða meðferð með platínu- eða taxansamböndum (sjá kafla 4.4 og 4.8)

Vart hefur orðið við aukna tíðni alvarlegrar daufkýrningafæðar, daufkýrningafæðar með hita eða sýkingar með eða án alvarlegrar daufkýrningafæðar (að meðtöldum nokkrum dauðsföllum) aðallega hjá sjúklingum sem fengu meðferð með platínu- eða taxansamböndum, við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð og brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Geislameðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun geislameðferðar samhliða bevacízumabi.

Samhliða meðferð með einstofna mótefnum gegn viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt (EGFR) og krabbameinsmeðferð sem inniheldur bevacízumab

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum. Ekki má að gefa einstofna mótefni gegn EGFR samhliða krabbameinsmeðferð sem inniheldur bevacízumab til meðhöndlunar krabbameins í ristli eða endaparmi með meinvörpum. Niðurstöður úr slembiröðuðu III. stigs klínískum rannsóknunum PACCE og CAIRO-2, á sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, benda til þess að notkun einstofna EGFR-mótefnisins panitumumab, samhliða bevacízumabi og annarri krabbameinslyfjameðferð, tengist minni lifun án versunar sjúkdóms og/eða heildarlifun, og að notkun einstofna EGFR-mótefnisins cetuximab, samhliða bevacízumabi og annarri krabbameinslyfjameðferð, tengist auknum eituráhrifum borið saman við bevacízumab og aðra krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur (og í allt að 6 mánuði) eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar úr klínískum rannsóknum um áhrif bevacízumabs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, að meðtöldum vansköpunum (sjá kafla 5.3). Vitað er að immúnóglóbúlín G (IgG) fer yfir fylgju og bevacízumab getur hamlað æðamyndun hjá fósturinu, og er því talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést óeðlileg fóstur hjá konum sem fengu bevacízumab eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum sem hafa þekkt eituráhrif á fóstur (sjá kafla 4.8). Meðganga er frábending (sjá kafla 4.3) við notkun bevacízumab.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort bevacízumab skilst út í brjóstamjólki. Þar sem IgG móður skilst út í mjólk og bevacízumab gæti haft skaðleg áhrif á vöxt og þroska ungabarna (sjá kafla 5.3), verða konur að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og hafa ekki börn á brjósti í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af bevacízumabi.

Frjósemi

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá dýrum hafa sýnt að bevacízumab getur haft neikvæð áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3). Í III. stigs klínískri rannsókn á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli sýndi undirrannsókn á konum á barneignaraldri hærri tíðni nýrra tilfella af skertri starfsemi eggjastokka hjá hópnum sem fékk bevacízumab en hjá samanburðarhópnum. Meirihluti sjúklinga endurheimti virkni eggjastokka eftir að meðferð með bevacízumabi var hætt. Langtímaáhrif meðferðar með bevacízumabi á frjósemi eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bevacízumab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um svefndruna og yfirlið í tengslum við notkun bevacízumabs (sjá töflu 1 í kafla 4.8). Ef sjúklingar finna fyrir einkennum sem hafa áhrif á sjón þeirra, einbeitingu eða viðbragðsgetu á að ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en einkennin ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggissnið bevacízumabs byggist á upplýsingum frá yfir 5.700 sjúklingum með ýmsa illkynja

sjúkdóma, einkum þeim sem fengu bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í klínískum rannsóknum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru:

- Rof á maga og þörmum (sjá kafla 4.4).
- Blæðing, að meðtalinni lungnablæðingu/blóðspýtingu sem er algengari hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (sjá kafla 4.4).
- Segarek í slagæðum (sjá kafla 4.4).

Þær aukaverkanir sem oftast komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab voru háþrýstingur, þreyta eða þróttleysi, niðurgangur og kviðverkir.

Greiningar á klínískum öryggisupplýsingum gefa til kynna að tíðni háþrýstings og próteins í þvagi við meðferð með bevacízumabi sé líklega skammtaháð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum í þessum kafla er skipt í eftirtalda tíðniflokka: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Í töflum 1 og 2 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun bevacízumabs ásamt ýmsum krabbameinslyfjameðferðum við mörgum ábendingum, eftir MedDRA líffæraflokkum.

Í töflu 1 eru allar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni sem voru taldar hafa orsakasamhengi við notkun bevacízumabs vegna:

- sambærilegar tíðni milli meðferðarhópa í klínískum rannsóknum, (með a.m.k. 10% mun miðað við samanburðarhópinn fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 1-5 eða a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhópinn fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5),
- rannsókna sem gerðar voru á öryggi lyfsins eftir að því var veitt markaðsleyfi,
- aukaverkanatilkynninga við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna,
- faraldsfræðirannsókna/rannsókna án inngripa eða þar sem fylgst var með sjúklingum,
- eða vegna mats á einstökum aukaverkanatilkynningum.

Í töflu 2 eru alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni. Alvarlegar aukaverkanir eru skilgreindar sem aukaverkanir með a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhóp í klínískum rannsóknum fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5. Í töflu 2 eru einnig aukaverkanir sem markaðsleyfishafi telur klínískt mikilvægar eða alvarlegar.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar með í töflum 1 og 2 þar sem það á við. Ítarlegar upplýsingar um aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins eru í töflu 3.

Aukaverkanir eru flokkaðar í viðeigandi tíðniflokk í eftirfarandi töflum eftir hæstu tíðni sem vart varð við notkun við einhverri ábendingu.

Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað þannig að þær alvarlegustu koma fyrst.

Sumar aukaverkanirnar eru algengar í krabbameinslyfjameðferð; bevacízumab getur valdið versnun þessara viðbragða ef lyfið er gefið ásamt krabbameinslyfjum. Dæmi um þetta eru handa-fóta heilkenni með pegýleruðu doxórubicíni í lípósómum eða capecítabíni, útlægur skyntaugakvilli með paclítaxeli eða oxalíplatíni, naglakvillar eða hárlos með paclítaxeli og naglgerðisbólga (paronychia) með erlótíníbi.

Tafla 1: Aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni

Líffæra- flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjald- gæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Blóðsýking ígerð ^{b,d} húðbeðs- bólga, sýking þvagfærasýk- ing		Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis) ^a		
Blóð og eitlar	Daufkyrninga- fæð með hita, hvítfrumna- fæð, daufkyrninga- fæð, ^b blóðflagnafæð	Blóðleysi, eitilfrumnaf- æð				
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, innrennslis- viðbrögð ^{a,b,d}		Bráðafnæmi slost		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi, magnesium- lækkun í blóði, natríumlækkun í blóði	Ofþornun				
Taugakerfi	Útlægur skyntauga- kvilli, ^b tormæli, höfuðverkur, bragðtruflanir	Heilaæða- áfall, yfirlið, svefntruungi		Afturkræft aftara heilakvilla- heilkenni (posterior reversible encephalopat- hy syndrome) ^{a,b} , ^d	Háþrýstings- heilakvilli (hypertensive encephalopath- y) ^a	
Augu	Augnkvillar, aukin táraseyting					
Hjarta		Blóðríkis- hjärtabilun, ^b ^d ofanslegla- hraðsláttur				
Æðar	Háþrýstingur, ^b ^d segarek í bláæðum ^{b,d}	Segarek (í slagæðum), ^{b,d} blæðing, ^{b,d} segamyndun í djúp- bláæðum				Blóðstorku- smáæðakvilli í nýrum (renal thrombotic microangiopa- thy) ^{a,b} , hýjalíntéppandi smáæðakvilli í gauklum (hyaline occlusive glomerular microangiopath- y) ^a , slagæðar- gúlpur og flýsjun slagæðar
Öndunarfæri,	Mæði,	Lungna-				Lungna-

Líffæra- flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjald- gæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
brjósthol og miðmæti	nefslímubólga, blóðnasir, hósti	blæðing/ blóðhósti, ^{b,d} lungna- segarek, súrefnis- skortur, taltruflanir ^a				háþrýstingur, ^a rof á miðsnesi ^a
Meltingarfær- i	Blæðing frá endaþarmi, munnbólga, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir	Rof á meltingar- vegi ^{b,d} rof á þörmum, garnastífla, garnateppa, endaþarms- legganga- fistlar, ^{d,e} meltingar- færakvillar, bakraufar- verkur				Sár í meltingarvegi ^a
Lifur og gall						Rof á gallblöðru ^{a,b}
Húð og undirhúð	Vandamál við sáragræðslu, ^{b,d} skinnflagnings bólga, þurr húð, litabreytingar á húð	Handa-föta heilkenni				
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, vöðvaverkir	Fistill, ^{b,d} vöðva- slappleiki, bakverkur				Beindrep í kjálka, ^{a,b} beindrep annars staðar en í kjálka ^{a,f}
Nýru og þvægfæri	Prótein í þvagi ^{b,d}					
Æxlunarfæri og brjóst	Skert starfsemi eggjastokka ^{b,c,d}	Verkir í grindarholi				
Meðfætt og fjölskyldu- b undið/arf- ge- ngt ástand						Óeðlileg fóstur ^{a,b}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta, hiti, verkur, slímhúðar- bólga	Svefnhöfgi				
Rannsóknar- niðurstöður	Þyngdartap					

Ef aukaverkanir voru taldar upp bæði meðal aukaverkana af öllum alvarleikastigum og aukaverkana af alvarleikastigum 3-5 í klínískum rannsóknum er skráð tíðni sú hæsta sem sést hefur hjá sjúklingum. Gögnin hafa ekki verið leiðrétt fyrir mismunandi meðferðarlengd.

^a Sjá frekari upplýsingar í töflu 3 'Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu'.

^b Skráðar aukaverkanir eiga við flokk tilvika sem lýsa læknisfræðilegum hugtökum, frekar en stökum kvillum eða hugtökum samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Hver slíkur flokkur læknisfræðilegra hugtaka getur byggt á sömu undirliggjandi lífeðlisfræðilegri meingerð (t.d. sameinaðir slagðasegarekssjúkdómar, þar á meðal heilablóðfall, hjartadrep, skammvinnt blóðþurrðarkast og önnur segarekstilvik í slagæðum).

^c Byggt á undirrannsókn NSABP C-08 rannsóknarinnar, með 295 sjúklingum.

^d Sjá frekari upplýsingar í kaflanum " Frekari upplýsingar um valdar alvarlegar aukaverkanir " hér fyrir neðan.

^e Endaþarms-leggangafistlar eru algengustu fistlar í flokki meltingarfæra- og leggangafistla.

^f Hefur eingöngu sést hjá börnum.

Tafla 2: Alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni

Líffæra- flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Blóðsýking, húðbeðsbólga, ígerð, ^{a,b} sýking, þvagfærasýking				Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis) ^c
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, ^a blóðflagnafæð	Blóðleysi, eítílfrumnafæð				
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, innrennslisviðbrögð ^{a,b,c}		Bráðaofnæmislost		
Efnaskipti og næring		Vessaburrð natriumlækkun í blóði				
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli ^a	Heilablóðfall, yfirlið, svefndrungi, höfuðverkur				Afturkræft aftara heilakvillaheil kenni (posterior reversible encephalopathy syndrome), ^{a,b,c} háþrýstingsheilakvilli (hypertensive encephalopathy) ^c
Hjarta		Blóðríkishjartabilun, ^{a,b} ofansleglahraðtakur				
Æðar	Háþrýstingur ^{a,b}	Segarek í slagæðum, ^{a,b} blæðing, ^{a,b} segarek í bláæðum, ^{a,b} segamyndun í djúpbláæðum				Blóðstorkusmáæðakvilli í nýrum (renal thrombotic microangiopathy) ^{b,c} , hýjalínteppandi smáæðakvilli í gauklum (hyaline occlusive glomerular microangiopathy) ^c , slagæðargúlpu og flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Lungnablæðing/blóðhósti, ^{a,b} lungnasegarek, blóðnasir, mæði, vefildisskortur				Lungnaháþrýstingur, ^c rof á miðsnesi ^c

Líffæra- flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir	Rof á þörmum, garnastífla, þarmateppa, endaparmslegga ngafistlar, ^{c,d} meltingarfærakvillar, munnbólga, bakraufarverkur				Rof á meltingarvegi, ^{a,b} sár í meltingarvegi, ^c blæðing frá endaparmi
Lifur og gall						Rof á gallblöðru ^{b,c}
Húð og undirhúð		Vandamál við sáragræðslu, ^{a,b} handa-fóta heilkenni				
Stoðkerfi og bandvefur		Fistill, ^{a,b} vöðvaverkir, liðverkir, vöðvaslappleiki, bakverkur				Beindrep í kjálka ^{b,c}
Nýru og þvaggfæri		Prótein í þvagi ^{a,b}				
Æxlunarfæri og brjóst		Verkir í grindarholi				Skert starfsemi eggjastokka ^{b,c,d}
Meðfætt og fjölskyldu- bundið/arfgengt ástand						Óeðlileg föstur ^{a,c}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta	Verkur, svefndrungi, slímhúðarbólga				

Í töflu 2 eru alvarlegar aukaverkanir, flokkaðar eftir tíðni. Alvarlegar aukaverkanir eru skilgreindar sem aukaverkanir með a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhóp í klínískum rannsóknum fyrir aukaverkanir af NCI-CTCAE stigi 3-5. Í töflu 2 eru einnig aukaverkanir sem markaðsleyfishafi telur klínískt mikilvægar eða alvarlegar. Tilkynnt var um þessar klínískt mikilvægu aukaverkanir í klínískum rannsóknum, en þær þessara aukaverkana sem voru af alvarleikastigi 3-5 uppfylltu ekki skilyrðið um a.m.k. 2% mun miðað við samanburðarhópinn. Í töflu 2 eru einnig klínískt mikilvægar aukaverkanir sem eingöngu sáust eftir markaðssetningu lyfsins og því eru tíðni og NCI-CTCAE alvarleikastig ekki þekkt. Þessar klínískt mikilvægu aukaverkanir hafa því verið teknar með í töflu 2, í dálkunum "Tíðni ekki þekkt".

^a Skráðar aukaverkanir eiga við flokk tilvika sem lýsa læknisfræðilegum hugtökum, frekar en stökum kvillum eða hugtökum samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Hver slíkur flokkur læknisfræðilegra hugtaka getur byggt á sömu undirliggjandi lífeðlisfræðilegri meingerð (t.d. sameinaðir slagðasegarekssjúkdómar, þar á meðal heilablóðfall, hjartadrep, skammvinnt blóðþurrðarkast og önnur segarekstilvik í slagæðum).

^b Sjá frekari upplýsingar í kaflanum " Frekari upplýsingar um valdar alvarlegar aukaverkanir " hér fyrir neðan.

^c Sjá frekari upplýsingar í töflu 3, „Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu“.

^d Endaparms-leggangafistlar eru algengustu fistlar í flokki meltingarfæra- og leggangafistla.

Lýsing valinna alvarlegra aukaverkana

Rof og fistlar í maga og þörmum (sjá kafla 4.4)

Bevacízumab hefur tengst alvarlegum tilvikum um rof á maga og þörmum.

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um rof á maga og þörmum með minna en 1% tíðni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var hvorki af flöguþekju- né smáfrumugerð, allt að 1,3% hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, allt að 2,0% hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum og sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum og allt að

2,7% (þ.m.t. fistlar og ígerð í maga og þörmum) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-0240 rannsóknin), var tilkynnt um rof á meltingarvegi (af öllum alvarleikastigum) hjá 3,2% sjúklinga og höfðu þeir allir áður fengið geislameðferð á grindarholssvæði.

Áföll þessi voru af ýmsum gerðum og alvarleika, allt frá því að loft sást á venjulegri röntgenmynd af kviðarholi sem hjaðnaði án meðferðar til þess að rof kom á þarma með ígerð í kviðarholi og banvænum afleiðingum. Í sumum tilvikum var um að ræða undirliggjandi bólgu í kviðarholi, annaðhvort frá magasári, æxlisdrepi, sarpbólgu eða ristilbólgu í tengslum við krabbameinslyfjameðferðina.

Tilkynnt var um dauða í um þriðjung alvarlegra tilvika rofs á maga og þörmum, en það er 0,2%-1% allra sjúklinga sem fengu bevacízumab.

Í klínískum rannsóknum á bevacízumabi hefur verið tilkynnt um fistla í meltingarvegi (af öllum alvarleikastigum) hjá allt að 2% sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaparmi eða krabbamein í leghálsi með meinvörpum, en einnig með minni tíðni hjá sjúklingum með aðrar tegundir krabbameina.

Meltingarfæra- og leggangafistlar í GOG-0240 rannsókninni

Í rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum var tíðni meltingarfæra- og leggangafistla 8,3% hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab en 0,9% hjá samanburðarsjúklingum, en allir þessir sjúklingar höfðu áður fengið geislameðferð á grindarholssvæði. Tíðni meltingarfæra- og leggangafistla hjá hópnum sem fékk bevacízumab ásamt krabbameinslyfjum var meiri hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein á svæði sem áður hafði fengið geislameðferð (16,7%) en hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið geislameðferð og/eða voru ekki með endurkomið krabbamein innan svæðis sem áður hafði fengið geislameðferð (3,6%). Sambærileg tíðni hjá samanburðarhópnum sem eingöngu fékk krabbameinslyf var 1,1% og 0,8%. Sjúklingar sem fá meltingarfæra- og leggangafistla gætu einnig verið með þarmateppu og þarfnast skurðaðgerðar og stóma.

Fistlar utan meltingarvegjar (sjá kafla 4.4)

Notkun bevacízumabs hefur tengst alvarlegum tilfellum af fistlum að meðtöldum tilvikum sem leiddu til dauða.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-240) var tilkynnt um fistla í leggöngum, þvagblöðru eða kynfærum kvenna sem ekki tengdust meltingarfærum hjá 1,8% sjúklinga sem fengu bevacízumab en 1,4% hjá samanburðarsjúklingum.

Sjaldgæfar ($\geq 0,1\%$ til $< 1\%$) tilkynningar um fistla sem ná til annarra svæða líkamans heldur en meltingarvegjar (t.d. berkjufleiðru- og gallfistlar) komu fram við ýmsar ábendingar. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um fistla.

Tilkynnt var um tilvikin á mismunandi tímapunktum meðferðarinnar, allt frá einni viku upp í yfir 1 ár frá því að meðferð með bevacízumabi hófst, en flest tilfelli komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar.

Sáragræðsla (sjá kafla 4.4)

Þar sem bevacízumab getur haft óæskileg áhrif á að sár grói, voru sjúklingar sem farið höfðu í stóra skurðaðgerð á undangengnum 28 dögum útilokaðir frá þátttöku í III. stigs klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum varð ekki vart við aukna hættu á blæðingu eftir uppskurð eða fylgikvilla tengda græðingu sára hjá sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð 28-60 dögum áður en meðferð með bevacízumabi hófst. Vart varð við aukna tíðni blæðingar eftir uppskurð eða fylgikvilla tengda græðingu sára sem komu fram innan 60 daga frá stórrí

skurðaðgerð ef sjúklingurinn var á meðferð með bevacízumabi þegar skurðaðgerðin var gerð. Tíðnin var á bilinu 10% (4/40) til 20% (3/15).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg vandamál við sárgræðslu, þ.m.t. samgötunarvandamál (anastomotic complications), sem stundum hafa verið banvæn.

Í rannsóknum á endurteknu staðbundnu brjóstakrabbameini og brjóstakrabbameini með meinvörpum varð vart við 3.-5. stigs vandamál við að sár gréru hjá allt að 1,1% sjúklinga sem fengu bevacízumab samanborið við allt að 0,9% sjúklinga í samanburðarhópum (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Í klínískum rannsóknum á krabbameini í eggjastökkum varð vart við 3.-5. stigs vandamál við að sár gréru hjá allt að 1,8% sjúklinga sem fengu bevacízumab, borið saman við 0,1% sjúklinga í samanburðarhópum (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Háþrýstingur (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum, að frátalinni JO25567-rannsókninni, var heildartíðni háþrýstings (öll stig) allt að 42,1% hjá hópum sem fengu bevacízumab, samanborið við allt að 14% í samanburðarhópunum. Heildartíðni 3. og 4. stigs háþrýstings (NCI-CTC) hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab var á bilinu 0,4% til 17,9%. 4. stigs háþrýstingur (háþrýstingskreppa) kom fyrir hjá allt að 1,0% sjúklinga sem fengu bevacízumab og krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,2% sjúklinga sem fengu sömu krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Í JO25567-rannsókninni sást háþrýstingur á einhverju stigi hjá 77,3% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt erlótíníbi sem fyrstu meðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og var með virkjandi stökkbreytingar í EGFR, samanborið við 14,3% sjúklinga sem fengu erlótíníb eingöngu. Háþrýstingur á stigi 3 sást hjá 60,0% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt erlótíníbi, samanborið við 11,7% sjúklinga sem fengu erlótíníb eingöngu. Ekki sáust nein tilvik háþrýstings á stigi 4 eða 5.

Háþrýstingi var yfirleitt vel stjórnað með blóðþrýstingslækkandi lyfjum til inntöku, svo sem ACE- hemlum, þvagræsilyfjum og kalsíumgangalokum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum leiddi þetta til rofs á meðferð með bevacízumabi eða innlagnar á sjúkrahús.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um tilfelli af háþrýstingsheilakvilla, sem sum voru banvæn.

Ekki var fylgni milli hættu á háþrýstingi sem tengdist bevacízumabi og upphafseinkenna sjúklinga, sjúkdómsins sem verið var að meðhöndla eða samhliða meðferðar.

Afturkræfur aftari heilakvilli (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (sjá kafla 4.4)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að sjúklingar á bevacízumab meðferð hafi þróað með sér einkenni sem eru í samræmi við PRES, mjög sjaldgæfan taugasjúkdóm. Einkenni hans geta meðal annars verið flog, höfuðverkur, breytt andlegt ástand, sjóntruflanir eða barkarblinda, með eða án tengds háþrýstings. Klínísk birtingarmynd PRES er oft ósértæk og því þarf að staðfesta greiningu PRES með myndgreiningu á heila, helst með segulómum (MRI).

Hjá sjúklingum sem þróa með sér PRES, er ráðlagt að greina einkenni strax og hefja tafarlaust meðferð einstakra einkenna, þ.m.t. stjórnun á háþrýstingi (ef kvillinn tengist alvarlegum ómeðhöndluðum háþrýstingi), ásamt því að hætta meðferð með bevacízumabi. Einkenni hverfa yfirleitt eða batna innan nokkurra daga eftir að meðferð er hætt, þótt nokkrir sjúklingar hafi fengið afleidda taugakvilla. Öryggi þess að hefja aftur meðferð með bevacízumabi hjá sjúklingum sem hafa fengið PRES er ekki þekkt.

Átta tilvik PRES hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum. Tvö þessara átta tilvika voru ekki staðfest með MRI.

Prótein í þvagi (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um prótein í þvagi hjá milli 0,7% og 54,7% sjúklinga sem

fá bevacízúmab.

Prótein í þvagi var misalvarlegt, allt frá því að vera einkennalaust, tímabundið, örlítið prótein í þvagi til þess að valda nýrungaheilkenni, en hjá miklum meirihluta var þetta 1. stigs prótein í þvagi (NCI-CTCAE, 3. útg.). Hjá allt að 10,9% sjúklinga á meðferð var tilkynnt um 3. stigs prótein í þvagi. Vart varð við 4. stigs prótein í þvagi (nýrungaheilkenni) hjá allt að 1,4% sjúklinga á meðferð. Mælt er með að mæla prótein í þvagi áður en meðferð með Vegzelma hefst. Í flestum klínískum rannsóknum leiddu próteingildi í þvagi sem námu ≥ 2 g/24 klst. til þess að meðferð með bevacízúmabi var stöðvuð þar til bata upp á < 2 g/24 klst. var náð.

Blæðing (sjá kafla 4.4)

Í klínískum rannsóknum á öllum ábendingum var heildartíðni á NCI-CTCAE, 3. útg. 3.-5. stigs blæðingartilvikum á bilinu 0,4% til 6,9% hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab, samanborið við allt að 4,5% sjúklinga í samanburðarhópi á krabbameinslyfjameðferð.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-240 rannsóknin) var tilkynnt um blæðingar af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 8,3% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt paklítaxeli og tópotekani en allt að 4,6% hjá sjúklingum sem fengu eingöngu paklítaxel og tópotekan.

Þau blæðingartilvik sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum hafa aðallega verið æxlistengd blæðing (sjá hér að aftan) og minni háttar blæðing á húð og slímhúðum (t.d. blóðnasir).

Æxlistengd blæðing (sjá kafla 4.4)

Vart hefur orðið við meiri háttar eða kröftuga blæðingu/blóðspýtingu, einkum í rannsóknum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð. Hugsanlegir áhættuþættir eru flöguþekjukrabbamein, meðferð með gigtarlyfjum/bólguþeyðandi efnum, meðferð með segavarnarlyfjum, fyrri geislameðferð, meðferð með bevacízúmabi, saga um fituhrörnun (atherosclerosis), miðlægt æxli og holmyndun í æxlum fyrir og meðan á meðferð stóð. Einu breyturarnar með tölfraðilega marktæka fylgni við blæðingu voru meðferð með bevacízúmabi og flöguþekjukrabbamein. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og af þekktri flöguþekjugerð eða af blandaðri frumugerð þar sem flöguþekjufrumur eru ríkjandi voru útilokaðir frá frekari III. stigs rannsóknum en sjúklingar með óþekktan æxlisvef voru teknir með.

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð að undanskildum þeim með ríkjandi flöguþekjugerð sáust öll stig með tíðni allt að 9,3% þegar meðhöndlað var með bevacízúmabi ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 5% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. 3.-5. stigs atvik komu fram hjá allt að 2,3% sjúklinga sem fengu bevacízúmab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við $< 1\%$ hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér (NCI-CTCAE, 3. útg.). Meiri háttar eða kröftug blæðing/blóðspýting getur komið fram skyndilega og allt að tveir þriðjuhlutar alvarlegra lungnablæðinga leiddu til dauða.

Tilkynnt hefur verið um blæðingar í meltingarvegi, að meðtalinni blæðingu frá endaparmi og sortusaur (melen) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi og hafa þær verið metnar sem æxlistengdar blæðingar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum sást einnig æxlistengd blæðing við aðrar gerðir æxla og annars staðar, að meðtöldum tilvikum um blæðingu í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi (sjá kafla 4.4).

Tíðni blæðingar í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi sem fá bevacízúmab hefur ekki verið metin framvirkt í slembiröðuðum klínískum rannsóknum. Í afturvirkri rannsóknargreiningu á upplýsingum úr 13 slembiröðuðum rannsóknum sem var lokið, hjá sjúklingum með ýmsar æxlisgerðir, kom fram blæðing í miðtaugakerfi (í öllum tilvikum 4. stig) hjá 3 sjúklingum af 91 (3,3%) með meinvörp í heila þegar þeir fengu meðferð með bevacízúmabi samanborið við 1 tilvik (5. stig) af 96 sjúklingum (1%) sem fengu ekki bevacízúmab. Í tveimur síðari rannsóknum hjá

sjúklingum með meðhöndluð meinvörp í heila (u.p.b. 800 sjúklingar samtals) var tilkynnt um eitt 2. stigs tilvik blæðingar í miðtaugakerfi meðal 83 einstaklinga sem fengu bevacízumab (1,2%) á þeim tíma sem milliöryggisgreining var gerð (NCI-CTCAE, 3. útg.).

Í öllum klínískum rannsóknum hefur orðið vart við blæðingu í húð og slímhúð hjá allt að 50% sjúklinga sem fengu meðferð með bevacízumabi. Algengast var að þetta væru 1. stigs blóðnasir skv. flokkun NCI-CTCAE, 3. útg., sem stóðu skemur en 5 mínútur, hjöðnuðu án læknismeðferðar og kölluðu ekki á breytingar á meðferðaráætlun með bevacízumabi. Klínískar öryggisupplýsingar benda til þess að tilvik smávægilegra slímu- og húðarblæðinga (t.d. blóðnasir) geti verið skammtaháð.

Einnig hafa komið upp sjaldgæfari tilvik minni háttar blæðinga í húð og slímhúð á öðrum svæðum, svo sem blæðingar í tannholdi eða frá leggöngum.

Segarek (sjá kafla 4.4)

Segarek í slagæðum: Vart varð við aukna tíðni segareks í slagæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bevacízumabi við hvaða ábendingu sem er, að meðtöldu heilablóðfalli, hjartadrep, skammvinnnum blóðþurrðarköstum og öðrum segarekssjúkdómum í slagæðum.

Í klínískum rannsóknum var heildartíðni segareks í slagæðum allt að 3,8% hjá sjúklingahópum sem fengu meðferð sem innihélt bevacízumab samanborið við allt að 2,1% hjá samanburðarhópum á krabbameinslyfjameðferð. Tilkynnt var um dauðsföll hjá 0,8% sjúklinga sem fengu bevacízumab samanborið við 0,5% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Tilkynnt var um heilablóðfall (að meðtöldum skammvinnnum blóðþurrðarköstum) hjá allt að 2,7% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,5% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Tilkynnt var um hjartadrep hjá allt að 1,4% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við allt að 0,7% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Í einni klínískri rannsókn sem metur bevacízumab ásamt 5-flúoróúracíl/fólínínsýru, AVF2192g, voru rannsakaðir sjúklingar með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum þar sem meðferð með írínótekani hentaði ekki. Í þeirri rannsókn varð vart við segarek í slagæðum hjá 11% (11/100) sjúklinga samanborið við 5,8% (6/104) í samanburðarhópi á krabbameinslyfjameðferð.

Segarek í bláæðum: Tíðni segarekssjúkdóma í bláæðum í klínískum rannsóknum var svipuð hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð eina sér. Til segarekssjúkdóma í bláæðum heyra segamyndun í djúpum bláæðum, lungnablóðrek og segabláæðabólga.

Í klínískum rannsóknum á hvaða ábendingu sem er var heildartíðni segareks í bláæðum á bilinu 2,8% til 17,3% sjúklinga á meðferð með bevacízumabi samanborið við 3,2% til 15,6% hjá samanburðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um 3.-5. stigs segarekssjúkdóma (NCI-CTCAE, 3. útg.) í bláæðum hjá allt að 7,8% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð auk bevacízumabs samanborið við allt að 4,9% hjá sjúklingum á krabbameinslyfjameðferð einni sér (við öllum ábendingum, að undanskildu krabbameini í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-240 rannsóknin) var tilkynnt um segarek í bláæðum af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 15,6% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt paklítaxeli og cisplatíni en allt að 7,0% hjá sjúklingum sem fengu eingöngu paklítaxel og cisplatín.

Sjúklingar sem hafa fengið segarekssjúkdóm í bláæðum geta verið í meiri hættu á að sjúkdómurinn taki sig upp að nýju ef þeir fá bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð miðað við krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Hjartabilun (CHF)

Í klínískum rannsóknum á bevacízumabi varð vart við hjartabilun við allar tegundir krabbameins sem rannsakaðar hafa verið fram að þessu, en hún kom aðallega fram hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Í fjórum III. stigs rannsóknum (AVF2119g, E2100, BO17708 og AVF3694g) á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var tilkynnt um á 3. stigs hjartabilun eða þar yfir (NCI-CTCAE, 3. útg.) hjá allt að 3,5% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með bevacízumabi ásamt öðrum krabbameinslyfjum, samanborið við allt að 0,9% hjá samanburðarhópum. Hjá sjúklingum í AVF3694g-rannsókninni, sem fengu antracýklín ásamt bevacízumabi, var tíðni 3. stigs hjartabilunar eða þar yfir í bevacízumab-hópnum og viðmiðunarhópnum svipuð og í sambærilegum hópum í öðrum rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum: 2,9% í hópnum sem fékk antracýklín ásamt bevacízumabi og 0% í hópnum sem fékk antracýklín ásamt lyfleysu. Að auki var tíðni hvers kyns hjartabilana svipuð í hópnum sem fékk antracýklín ásamt bevacízumabi (6,2%) og í hópnum sem fékk antracýklín ásamt lyfleysu (6,0%) í AVF3694g-rannsókninni.

Flestir sjúklingar sem fengu hjartabilun meðan á þátttöku þeirra í rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum stóð fengu bót á einkennum og/eða starfsemi vinstri slegils eftir viðeigandi lækni meðferð.

Í flestum klínískum rannsóknum á bevacízumabi voru sjúklingar sem voru með hjartabilun NYHA (New York Heart Association) II-IV fyrir útilokaðir frá þátttöku og því liggja engar upplýsingar fyrir um hættu á hjartabilun hjá þessum sjúklingahópi.

Fyrri notkun antracýklína og/eða fyrri geislun á brjóstakassa geta verið hugsanlegir áhættuþættir fyrir þróun hjartabilunar.

Aukin tíðni hjartabilunar sást í klínískri rannsókn á sjúklingum með dreifð og stór B-eitilfrumuæxli þegar þeir fengu bevacízumab ásamt uppsöfnuðum skammti doxórubicíns sem var stærri en 300 mg/m². Í þessari III. stigs klínísku rannsókn var meðferð með rítúxímab/cýklófosfamíði/doxórubicíni/vinkristíni/prednisón (R-CHOP) ásamt bevacízumabi borin saman við meðferð með R-CHOP án bevacízumabs. Þó tíðni hjartabilunar í báðum hópum hafi verið hærri en áður hafði sést við meðferð með doxórubicíni, var hún hærri hjá hópnum sem fékk (R-CHOP) ásamt bevacízumabi en samanburðarhópnum. Þessar niðurstöður benda til þess að íhuga ætti að fylgjast náið með klínískum einkennum og framkvæma viðeigandi mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum sem fá uppsafnaða skammta doxórubicíns sem eru stærri en 300 mg/m² þegar lyfið er gefið samtímis bevacízumabi.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmislost)/innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4 og *Reynsla eftir markaðssetningu* hér að neðan)

Í sumum klínískum rannsóknum voru bráðafnæmisviðbrögð og bráðafnæmislík viðbrögð tíðari hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð sem fengu bevacízumab samhliða en hjá sjúklingum sem voru einvörðungu í krabbameinslyfjameðferð. Slík viðbrögð voru algeng í sumum klínískum rannsóknum á bevacízumabi (sáust hjá allt að 5% sjúklinga sem fengu bevacízumab).

Sýkingar

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum (GOG-240 rannsóknin) var tilkynnt um sýkingar af alvarleikastigi 3-5 hjá allt að 24% sjúklinga sem fengu bevacízumab ásamt paklítaxeli og tópótekani en allt að 13% hjá sjúklingum sem fengu eingöngu paklítaxel og tópótekan.

Skert starfsemi eggjastokka/frjósemi (sjá kafla 4.4 og 4.6)

Í NSABP C-08 rannsókninni, III. stigs klínískri rannsókn á bevacízumabi sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli, var tíðni nýrra tilfella af skertri starfsemi eggjastokka, sem skilgreind var sem tíðateppa í 3 mánuði eða lengur, FSH gildi ≥ 30 mIU/ml og neikvætt þungunarpróf sem byggði á mælingu β -HCG í sermi, metin hjá 295 konum á barneignaraldri. Tilkynnt var um ný tilfelli af skertri starfsemi eggjastokka hjá 2,6% sjúklinga í mFOLFOX-6 hópnum, borið saman við 39% hjá hópnum sem fékk mFOLFOX-6 ásamt bevacízumabi. Eftir að meðferð með bevacízumabi var hætt endurheimtist virkni eggjastokka hjá 86,2% þessara kvenna, sem hægt var að meta.

Langtímaáhrif meðferðar með bevacízúmabi á frjósemi eru ekki þekkt.

Rannsóknarstofufrávik

Fækkun daufkyrninga, hvítra blóðkorna og prótein í þvagi geta tengst meðferð með Vegzelma.

Í klínískum rannsóknum komu eftirfarandi 3. og 4. stigs (NCI-CTCAE, 3. útg.) rannsóknarstofufrávik fram hjá sjúklingum á meðferð með bevacízúmabi með a.m.k. 2% mun samanborið við samsvarandi samanburðarhópa: Hækkaður blóðsykur, blóðrauðalækkun, kalíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði, fækkun hvítra blóðkorna og lenging á INR (international normalised ratio).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að tímabundin aukning á kreatíníni í sermi (á bilinu 1,5-1,9 sinnum upphafsgildi), bæði með og án próteins í þvagi, tengist notkun bevacízúmabs. Sú aukning sem sást á kreatíníni í sermi tengdist ekki aukinni tíðni klínískra einkenna skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fengu bevacízúmab.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Í slembiröðuðum, klínískum rannsóknum voru sjúklingar > 65 ára í aukinni hættu á að fá segarek í slagæðum, að meðtöldu heilablóðfalli, skammvinnum blóðþurrðarköstum og hjartadrepum. Aðrar aukaverkanir með hærri tíðni sem komu fram hjá sjúklingum eldri en 65 voru 3.-4. stigs hvítkornafæð og blóðflagnafæð (NCI-CTCAE, 3. útg.); og af öllum stigum, daufkyrningafæð, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur og þreyta miðað við þá sem voru ≤ 65 ára þegar þeir fengu meðferð með bevacízúmabi (sjá kafla 4.4 og 4.8 undir *Segarek*). Í einni klínískri rannsókn var tíðni háþrýstings af stigi ≥ 3 tvöfalt hærri hjá sjúklingum > 65 ára en í yngri aldurshópnum (< 65 ára). Í rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum, sem ónæmt var fyrir platínusamböndum, var einnig tilkynnt um hárlos, bólgu í slímhúð, útlægan skyntaugakvilla, prótein í þvagi og háþrýsting og var tíðnin a.m.k. 5% meiri hjá sjúklingum ≥ 65 ára sem fengu bevacízúmab í CT + BV hópnum en hjá sjúklingum < 65 ára sem fengu bevacízúmab.

Ekki varð vart við aukna tíðni annarra aukaverkana, að meðtöldu rofi á maga og þörmum, sárgræðslukvillum, hjartabilun og blæðingu hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára) sem fengu bevacízúmab samanborið við þá sem voru ≤ 65 ára og fengu meðferð með bevacízúmabi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun bevacízúmabs hjá börnum yngri en 18 ára.

Í BO25041-rannsókninni á notkun bevacízúmabs ásamt geislameðferð eftir skurðaðgerð, auk temozolómíðs sem samhliða viðbótarmeðferð, hjá börnum með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) var öryggissnið svipað og sést hefur við meðferð með bevacízúmabi við öðrum tegundum krabbameins hjá fullorðnum.

Í BO20924-rannsókninni á notkun bevacízúmabs ásamt venjulegri meðferð við rákvöðvasarkmeini með meinvörpum og öðrum sarkmeinum í mjúkvefjum var öryggissnið hjá börnum sem fengu bevacízúmab sambærilegt og hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið bevacízúmab.

Vegzelma er ekki samþykkt til notkunar handa sjúklingum yngri en 18 ára. Í birtum vísindagreinum hefur verið lýst tilvikum beindreps annars staðar en í kjálka hjá sjúklingum yngri en 18 ára sem fengu meðferð með bevacízúmabi.

Reynsla eftir markaðssetningu

Tafla 3 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu

<i>Flokkun eftir líffærum</i>	<i>Viðbrögð (tíðni*)</i>
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	Sinafellsbólga með drepi (necrotising fasciitis), yfirleitt afleiðing fylgikvilla vegna græðingar sára, rofs á maga eða þörmum eða fistlamyndunar (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4)
<i>Ónæmiskerfi</i>	Ofnæmisviðbrögð og innrennslisviðbrögð (algeng); með eftirfarandi mögulegum einkennum: mæði/öndunarerfiðleikar, hitakóf/roði/útbrot, lágrýstingur eða háprýstingur, lág súrefnismettun, brjóstverkur, kuldahrollur og ógleði/uppköst (sjá einnig kafla 4.4 og <u><i>Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost) /innrennslisviðbrögð</i></u> hér að ofan). Bráðaofnæmislost (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4)
<i>Taugakerfi</i>	Háprýstingsheilakvilli (kemur örsjaldan fyrir) (sjá einnig kafla 4.4 og <u><i>Háprýstingur</i></u> í kafla 4.8) Afturkræfur aftari heilakvilli (PRES) (mjög sjaldgæft) (sjá einnig kafla 4.4)
<i>Æðar</i>	Nýrnasmáæðakvilli með segamyndun, með eða án notkunar sunitinibs samhliða, og hýjalínteppandi smáæðakvilli í gauklum sem getur verið klínískt greinanlegur sem prótein í þvagi (ekki þekkt). Frekari upplýsingar um prótein í þvagi er að finna í kafla 4.4 og <u><i>Prótein í þvagi</i></u> í kafla 4.8.
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Gat á miðnesi (ekki þekkt), háprýstingur í lungum (ekki þekkt), raddtruflanir (algengar)
<i>Meltingarfæri</i>	Sár í meltingarfærum (ekki þekkt)
<i>Lifur og gall</i>	Göt á gallblöðru (ekki þekkt)
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fengið hafa bevacízumab. Flest tilvikin komu fyrir hjá sjúklingum með þekkt áhættuþætti fyrir beindrepi í kjálka, einkum meðferð með bisfosfónötum í bláæð og/eða sögu um tannsjúkdóm sem krafðist ífarandi tannaðgerða (sjá einnig kafla 4.4) Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps annars staðar en í kjálka hjá börnum sem fengið hafa meðferð með bevacízumabi (sjá kafla 4.8, <u><i>Börn</i></u>).
<i>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</i>	Vart hefur orðið við óeðlileg fóstur hjá konum sem fengu bevacízumab eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum sem hafa þekkt eitúráhrif á fóstur (sjá kafla 4.6)

*Ef tíðni kemur fram er hún byggð á gögnum klínískra rannsókna

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærsti skammtur sem prófaður var hjá mönnum (20 mg/kg líkamsþyngdar, í bláæð, á 2 vikna fresti) tengdist alvarlegu mígreni hjá mörgum sjúklingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, æxlíshemjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC flokkur: L01FG01

Vegzelma er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Bevacízumab binst VEGF sem er aðalhvati æðanýmyndunar og hamlar þar með bindingu VEGF við viðtaka sína, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), á yfirborði innanþekjufrumna. Hlutleysing líffræðilegrar virkni VEGF dregur smám saman úr æðanýmyndun í æxlum, færir það æðanet sem fyrir er í æxlum í eðlilegt horf, hamlar myndun nýs æðanets í æxlum og hamlar þar með æxlisvexti.

Áhrif lyfhrifa

Þegar bevacízumab eða móðurmótefni þess úr músum var sett í ósamkynja krabbameinsgræðlingslíkön í skallamúsum, olli það umfangsmikilli hömlun á virkni krabbameins í mönnum, meðal annars í ristli, brjóstum, brisi og blöðruhálskirtli. Hömlun varð á framvindu meinvarpa og það dró úr gegndræpi smáæða.

Verkun

Krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum

Öryggi og verkun ráðlagðs skammts (5 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti) við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum voru rannsökuð í þremur slembiröðuðum, virkum klínískum samanburðarráðgjörðum ásamt krabbameinslyfjameðferð byggðri á flúorópýrimidíni sem fyrsta vali. Bevacízumab var gefið ásamt tvenns konar krabbameinslyfjameðferð:

- AVF2107g: Vikuleg gjöf írinótekan/5-flúoróúracíl/fólinínsýru í einni hraðri inndælingu (IFL) í samtals 4 vikur af hverri 6 vikna meðferðarloftu (Saltz meðferðaráætlun).
- AVF0780g: Ásamt einni hraðri inndælingu af 5-flúoróúracíl/fólinínsýru (5-FU/FA) í samtals 6 vikur af hverri 8 vikna meðferðarloftu (Roswell Park áætlun).
- AVF2192g: Ásamt einni hraðri inndælingu af 5-flúoróúracíl/fólinínsýru (5-FU/FA) í samtals 6 vikur af hverri 8 vikna meðferðarloftu (Roswell Park áætlun) hjá sjúklingum þar sem meðferð með írinótekani var ekki ákjósanleg sem fyrsta val.

Þrjár rannsóknir að auki hafa verið gerðar á meðferð með bevacízumabi hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum: sem fyrsta meðferð (NO16966), sem önnur meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízumab (E3200) og sem önnur meðferð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið bevacízumab eftir að sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð (ML18147). Í þessum rannsóknum var bevacízumab gefið samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlunum ásamt FOLFOX-4 (5FU/LV/oxalíplatín), XELOX (kapecítabín/oxalíplatín) ásamt flúorópýrimidíni/írinótekani eða flúorópýrimidíni/oxalíplatíni:

- NO16966: Bevacízumab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti ásamt kapecítabíni til inntöku og oxalíplatíni í bláæð (XELOX) eða bevacízumabi 5 mg/kg á 2 vikna fresti ásamt levkóvoríni og hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli, síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacízumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti ásamt levkóvoríni og hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli, síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízumab.
- ML18147: Bevacízumab 5,0 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti eða bevacízumab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti ásamt flúorópýrimidíni/írinótekani eða flúorópýrimidíni/oxalíplatíni hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með bevacízumabi. Skipt var á milli meðferðaráætlana sem innihéldu írinótekan eða oxalíplatín eftir því hvort írinótekan eða oxalíplatín hafði verið notað við fyrstu meðferð.

AVF2107g

Þetta var III. stigs, slembiröðuð, tvíblind, klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf, þar sem bevacízumab var metið í samsetningu með IFL sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum. Átta hundruð og þrettán sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá IFL + lyfleysu (hópur 1) eða IFL + bevacízumab (5 mg/kg á tveggja vikna fresti, hópur 2). Þriðji hópurinn með 110 sjúklingum fékk 5-FU/FA í einni hraðri inndælingu + bevacízumab (hópur 3). Þátttaka í hópi

3 var stöðvuð eins og ákveðið var fyrirfram þegar búið var að ganga úr skugga um öryggi bevacízumab með IFL skammtaáætluninni og það álitid áætlanlegt. Haldið var áfram með allar meðferðirnar þar til sjúkdómurinn versnaði. Meðalaldur var í heild 59,4 ár. Hjá 56,6% sjúklinga var ECOG færnesskala stig 0, hjá 43% var gildið 1 og hjá 0,4% var gildið 2. 15,5% höfðu áður fengið geislameðferð og 28,4% krabbameinslyfjameðferð.

Aðalmælikvarði á verkun í rannsókninni var heildarlífur. Þegar bevacízumabi var bætt við IFL olli það tölfræðilega marktækri aukningu á heildarlífur, lífur án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) og heildarsvörunarhlutfalli (sjá töflu 4). Klínískur ávinningur, mældur í heildarlífur, sást í öllum fyrirfram ákveðnum undirhópum sjúklinga, að meðtöldum þeim sem skilgreindir voru eftir aldri, kyni, heilsufari, staðsetningu frumæxlis, fjölda líffæra sem sjúkdómurinn náði til og hversu lengi sjúklingurinn hafði verið með meinvörp.

Niðurstöður um verkun bevacízumabs með IFL-krabbameinslyfjameðferð eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4 Niðurstöður um verkun úr AVF2107g rannsókninni

	AVF2107g	
	Hópur 1 IFL + lyfleysa	Hópur 2 IFL + bevacízumab ^a
Fjöldi sjúklinga	411	402
Heildarlífur		
Miðgildi (í mánuðum)	15,6	20,3
95% öryggisbil	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Áhættuhlutfall ^b	0,660 (p-gildi = 0,00004)	
Lífur án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (í mánuðum)	6,2	10,6
Áhættuhlutfall	0,54 (p-gildi < 0,0001)	
Heildarsvörunarhlutfall		
Hlutfall (%)	34,8	44,8
	(p-gildi = 0,0036)	

^a 5 mg/kg á 2 vikna fresti.

^b Í hlutfalli við samanburðarhóp.

Hjá þeim 110 sjúklingum sem slembiraðað var í hóp 3 (5-FU/FA + bevacízumab) áður en meðferð var stöðvuð hjá þessum hópi var miðgildi heildarlífunar 18,3 mánuðir og miðgildi lífunar án versnunar sjúkdóms 8,8 mánuðir.

AVF2192g

Þetta var II. stigs, slembiröðuð, tvíblind, klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf til að meta verkun og öryggi bevacízumabs ásamt 5-FU/FA sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem meðferð með írinótekan var ekki ákjósanleg sem fyrsta val. Eitt hundrað og fimm sjúklingum var slembiraðað í hópinn á 5-FU/FA + lyfleysu og 104 sjúklingum í hópinn á 5-FU/FA + bevacízumab (5 mg/kg á 2 vikna fresti). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði. Þegar bevacízumab 5 mg/kg var bætt við 5-FU/FA á tveggja vikna fresti, urðu tölur um hlutlæga svörun hærri, lífur án versnunar sjúkdóms varð marktækt lengri og tilhneiging til lengri lífunar samanborið við 5-FU/FA krabbameinslyfjameðferð eina sér.

AVF0780g

Þetta var II. stigs, slembiröðuð, opin, klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf þar sem bevacízumab var rannsakað í samsetningu með 5-FU/FA sem fyrsta val við meðferð á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum. Miðgildi aldurs var 64 ár. 19% sjúklinga höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð og 14% áður fengið geislameðferð. Sjötíu og einn sjúklingur var valinn af handahófi til þess að fá 5-FU/FA í einni hraðri inndælingu eða 5-FU/FA + bevacízumab (5 mg/kg á 2 vikna fresti). Þriðji hópurinn með 33 sjúklingum fékk í einni hraðri inndælingu 5-FU/FA + bevacízumab (10 mg/kg á 2 vikna fresti). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn versnaði.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru tölur yfir hlutlæga svörun og lifun án versnunar sjúkdóms. Þegar bætt var 5 mg/kg af bevacízumabi á tveggja vikna fresti við 5-FU/FA, urðu tölur yfir hlutlæga svörun hærri, lifun án versnunar sjúkdóms lengri og tilhneiging til lengri lifunar, samanborið við 5-FU/FA krabbameinslyfjameðferð eina sér (sjá töflu 5). Þessar upplýsingar um verkun eru í samræmi við niðurstöður úr rannsókninni AVF2107g.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun úr rannsóknunum AVF0780g og AVF2192g þar sem rannsakað var bevacízumab ásamt 5-FU/FA-krabbameinslyfjameðferð má sjá í töflu 5.

Tafla 5 Niðurstöður um verkun úr rannsóknunum AVF0780g og AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacízumab ^a	5-FU/FA + bevacízumab ^b	5-FU/FA + lyfleysa	5-FU/FA + bevacízumab
Fjöldi sjúklinga	36	35	33	105	104
Heildarlífur					
Miðgildi (í mánuðum)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% öryggisbil				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Áhættuhlutfall ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-gildi		0,073	0,978		0,16
Lifun án versnunar sjúkdóms					
Miðgildi (í mánuðum)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Áhættuhlutfall		0,44	0,69		0,5
p-gildi	-	0,0049	0,217		0,0002
Heildar svörunarhlutfall					
Hlutfall (í prósentum)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% bil milli vikmarka	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-gildi		0,029	0,43		0,055
Tímalengd svörunar					
Miðgildi (í mánuðum)	NE	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 hundraðsmark (í mánuðum)	5,5 – NE	6,1 – NE	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg á 2 vikna fresti.

^b 10 mg/kg á 2 vikna fresti.

^c Í hlutfalli við samanburðarhóp. NE = Náðist ekki.

NO16966

Þetta var III. stigs, slembiröðuð, tvíblind (fyrir bevacízumab), klínísk rannsókn þar sem bevacízumab 7,5 mg/kg var rannsakað í samsetningu með kapecítabíni til inntöku og oxalíplatíni á bláæð (XELOX) á 3 vikna fresti; eða bevacízumab 5 mg/kg ásamt levkóvoríni með 5-flúoróúracíl hleðsluskammti, síðan 5- flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4) gefið á 2 vikna fresti. Rannsóknin skiptist í 2 hluta: óblindan, tveggja hópa upphafshluta (I. hluti) þar sem sjúklingum var slembiraðað í tvo mismunandi meðferðarhópa (XELOX og FOLFOX-4) og síðan fjögurra hópa 2 x 2 þátta hluta (II. hluta) þar sem sjúklingum var slembiraðað í fjóra meðferðarhópa (XELOX + lyfleysu, FOLFOX-4 + lyfleysu, XELOX + bevacízumab, FOLFOX-4 + bevacízumab). Í II. hluta var útfærsla meðferðar tvíblind með tilliti til bevacízumabs.

Um 350 sjúklingum var slembiraðað í hvern af rannsóknarhópunum 4 í II. hluta rannsóknarinnar.

Tafla 6 Meðferðaráætlanir í rannsókn NO16966

	Meðferð	Upphafsskammtur	Áætlun
FOLFOX-4 eða FOLFOX-4 + bevacízumab	Oxalíplatín	85 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi
	Levkóvorín	200 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Levkóvorín á 1. og 2. degi
	5-flúoróúracíl	400 mg/m ² hleðsluskammtur í bláæð, 600 mg/m ² í bláæð á 22 klst.	5- flúoróúracíl hleðsluskammtur í bláæð/innrennsli, hvort um sig á 1. og 2. degi
	Lyfleysa eða bevacízumab	5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi, á undan FOLFOX-4, á 2 vikna fresti
XELOX eða XELOX+ bevacízumab	Oxalíplatín	130 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi
	Kapecítabín	1000 mg/m ² til inntöku tvisvar á dag	Kapecítabín til inntöku tvisvar á dag (og síðan 1 viku meðferðarhlé)
	Lyfleysa eða bevacízumab	7.5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi á undan XELOX, á 3 vikna fresti
5- flúoróúracíl: Hleðsluskammtur með inndælingu í bláæð strax á eftir levkóvoríni.			

Aðalverkunarbreyta rannsóknarinnar var lengd lifunar án versnunar sjúkdóms. Í þessari rannsókn var um tvö aðalmarkmið að ræða: að sýna fram á að XELOX væri ekki verra en FOLFOX-4 og að sýna fram á að bevacízumab ásamt FOLFOX-4 eða XELOX krabbameinslyfjameðferð væri betra en krabbameinslyfjameðferð ein sér. Báðum aðalmarkmiðum var náð:

- Sýnt var fram á að meðferð hópanna á XELOX skilaði ekki verri árangri en meðferð hópanna á FOLFOX-4 í heild hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá hópnum sem kom til greina samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun.
- Sýnt var fram á að meðferð hópanna á lyfjum sem innihéldu bevacízumab skilaði betri árangri en meðferð hópanna á krabbameinslyfjameðferð einni sér hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms hjá þýði sem átti að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) (tafla 7).

Aukagreiningar á lifun án versnunar sjúkdóms, byggðar á mati á svörun þeirra sem voru í meðferð, staðfestu að marktækt betri klínískur ávinningur hefði náðst hjá sjúklingum sem fengu bevacízumab (greiningar má sjá í töflu 7) og kemur það heim og saman við þann tölfræðilega marktæka ávinning sem vart varð við í úrtaksgreiningunni.

Tafla 7 Helstu niðurstöður um verkun úr greiningunni á yfirburðum (þýði sem átti að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (ITT), rannsókn NO16966)

Endapunktur (mánuðir)	FOLFOX-4 eða XELOX + lyfleysa (n=701)	FOLFOX-4 eða XELOX + bevacízumab (n=699)	p-gildi
Aðalendapunktur			
Miðgildi tíma fram að versnun sjúkdóms**	8,0	9,4	0,0023
Áhættuhlutfall (97,5% CI)a	0,83 (0,72–0,95)		
Aukaendapunktur			
Miðgildi tíma fram að versnun sjúkdóms (í meðferð)**	7,9	10,4	< 0,0001
Áhættuhlutfall (97,5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Heildarsvörunarhlutfall (Mat rannsóknaraðila)**	49,2%	46,5%	
Miðgildi heildarlifunar*	19,9	21,2	0,0769
Áhættuhlutfall (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Greining á heildarlifun við “clinical cut-off” 31. janúar 2007

** Aðalgreining við “clinical cut-off” 31. janúar 2006

^a miðað við samanburðarhóp

Í FOLFOX meðferðar undirhópnum var miðgildi tíma fram að versnun sjúkdóms 8,6 mánuðir fyrir lyfleysu og 9,4 mánuðir fyrir bevacízumab meðhöndlaða sjúklinga, áhættuhlutfall = 0,89, 97,5% öryggisbil = [0,73 ; 1,08]; p-gildi = 0,1871, samsvarandi niðurstöður úr XELOX meðferðar undirhópnum voru 7,4 á móti 9,3 mánuðir, áhættuhlutfall = 0,77, 97,5% öryggisbil = [0,63; 0,94]; p-gildi = 0,0026.

Miðgildi heildarlifunar var 20,3 mánuðir fyrir lyfleysu og 21,2 mánuðir fyrir bevacízumab meðhöndlaða sjúklinga í FOLFOX meðferðar undirhópnum, áhættuhlutfall = 0,94, 97,5% öryggisbil = [0,75 ; 1,16]; p-gildi = 0,4937, samsvarandi niðurstöður úr XELOX meðferðar undirhópnum voru 19,2 á móti 21,4 mánuðir, áhættuhlutfall = 0,84, 97,5% öryggisbil = [0,68 ; 1,04]; p-gildi = 0,0698.

ECOG E3200

Þetta var III. stigs slembiröðuð, virk, opin samanburðarrannsókn þar sem rannsakað var bevacízumab 10 mg/kg ásamt levkóvoríni með hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli og síðan 5-flúoróúracíl innrennsli, ásamt oxalíplatíni í bláæð (FOLFOX-4), gefið á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (annað val) við langt gengnu krabbameini í ristli og endaþarmi. Í lyfjameðferðarhópnum voru notaðir sömu skammtar og áætlun í FOLFOX-4 meðferðaráætluninni og fram komu í töflu 6 fyrir rannsóknina NO16966.

Aðalverkunarbreyta rannsóknarinnar var heildarlifun, skilgreind sem tíminn frá slembiröðun fram að dauða af hvaða orsök sem er. Áttahundruð tuttugu og níu sjúklingum var slembiraðað (292 á FOLFOX-4, 293 á bevacízumabi + FOLFOX-4 og 244 á bevacízumab einlyfjameðferð). Ef bevacízumab var bætt við FOLFOX-4 olli það tölfræðilega marktækt lengri lifun. Einnig varð vart við tölfræðilega marktæka framför í lifun án versunar sjúkdóms og hlutlægu heildarsvörunarhlutfalli (sjá töflu 8).

Tafla 8 Niðurstöður um verkun í rannsókn E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacízumab ^a
Fjöldi sjúklinga	292	293
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	10,8	13,0
95% öryggisbil	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Áhættuhlutfall ^b	0,751 (p-gildi = 0,0012)	
Lifun án versunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,5	7,5
Áhættuhlutfall	0,518 (p-gildi < 0,0001)	
Hlutlægt svörunarhlutfall		
Hlutfall	8,6%	22,2%
	(p-gildi < 0,0001)	

^a 10 mg/kg á 2 vikna fresti

^b miðað við samanburðarhóp

Ekki varð vart við neinn marktækan mun á tímalengd heildarlifunar milli sjúklinga sem fengu bevacízumab einlyfjameðferð og þeirra sem fengu FOLFOX-4. Lifun án versunar sjúkdóms og hlutlægt svörunarhlutfall voru lægri hjá hópnum sem fékk bevacízumab einlyfjameðferð samanborið við hópinn á FOLFOX-4.

ML18147

Þetta var slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn þar sem meðferð með bevacízumabi 5,0 mg/kg á 2 vikna fresti og 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð sem byggðist

á flúorópýrimidíni var borin saman við krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni eingöngu, hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízumab. Sjúklingum með vefjafræðilega staðfest krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað, var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni/oxaliplatíni eða flúorópýrimidíni/írínótekani (skipt var á milli meðferðaráætlana eftir því hvaða lyf höfðu verið notuð við fyrstu meðferð), með eða án bevacízumabs, innan 3 mánaða eftir að fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízumab var hætt. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Aðalmælikvarði á árangur var heildarlífur, skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að dauðsfalli af hvaða ástæðu sem var.

Alls var 820 sjúklingum slembiraðað. Viðbót bevacízumabs við krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni leiddi til tölfræðilega marktækt lengri lifunar sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrstu meðferð með meðferðaráætlun sem innihélt bevacízumab (ITT = 819) (sjá töflu 9).

Tafla 9 Niðurstöður um verkun í rannsókn ML18147 (þýði sem til stóð að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun; ITT)

	ML18147	
	Krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni/írínótekani eða flúorópýrimidíni/oxaliplatíni	Krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni/írínótekani eða flúorópýrimidíni/oxaliplatíni + bevacízumab ^a
Fjöldi sjúklinga	410	409
Heildarlífur		
Miðgildi (mánuðir)	9,8	11,2
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,81 (0,69; 0,94) (p-gildi = 0,0062)	
Lífur án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,1	5,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,68 (0,59; 0,78) (p-gildi <0,0001)	
Hlutlægt svörunarhlutfall		
Sjúklingar sem voru teknir með í greiningu	406	404
Hlutfall	3,9%	5,4%
	(p-gildi = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg á 2 vikna fresti eða 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti

Einnig sást tölfræðilega marktækur ávinningur varðandi lífun án versnunar sjúkdóms. Hlutlægt svörunarhlutfall var lágt í báðum meðferðarhópum og munur milli þeirra var ekki marktækur.

Í E3200-rannsókninni var sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið bevacízumab gefinn skammtur af bevacízumab sem jafngildi 5 mg/kg/viku, en í ML18147-rannsókninni var sjúklingum sem áður höfðu fengið bevacízumab gefinn skammtur af bevacízumab sem jafngildi 2,5 mg/kg/viku. Erfitt er að bera saman gögn um verkun og öryggi úr þessum rannsóknum vegna þess hver þær eru ólíkar, sérstaklega með tilliti til sjúklingahópa, fyrri meðferðar með bevacízumabi og krabbameinslyfjameðferðar. Bæði skammturinn sem jafngildi 5 mg/kg/viku af bevacízumabi og skammturinn sem jafngildi 2,5 mg/kg/viku af bevacízumabi leiddu til tölfræðilega marktæks ávinnings með tilliti til heildarlifunar (áhættuhlutfall 0,751 í E3200-rannsókninni; áhættuhlutfall 0,81 í ML18147-rannsókninni) og lifunar án versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,518 í E3200-rannsókninni; áhættuhlutfall 0,68 í ML18147-rannsókninni). Hvað öryggi varðaði var heildartíðni aukaverkana af stigi 3-5 meiri í E3200-rannsókninni en í ML18147-rannsókninni.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Tvær stórar III. stigs rannsóknir voru gerðar til að kanna meðferðaráhrif bevacízúmabs í samsettri meðferð með tveimur öðrum krabbameinslyfjum, þar sem aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms. Í báðum rannsóknunum sást tölfræðilega marktæk lenging á lifun án versnunar sjúkdóms, sem hafði klínísku þýðingu.

Hér að neðan eru teknar saman niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms fyrir einstök krabbameinslyf sem getið er í ábendingunni:

- E2100-rannsóknin (paklítaxel)
 - Lenging miðgildis lifunar án versnunar sjúkdóms 5,6 mánuðir, áhættuhlutfall 0,421 ($p < 0,0001$, 95% öryggisbil 0,343 ; 0,516)
- AVF3694g-rannsóknin (capecitabín)
 - Lenging miðgildis lifunar án versnunar sjúkdóms 2,9 mánuðir, áhættuhlutfall 0,69 ($p = 0,0002$, 95% öryggisbil 0,56 ; 0,84) Frekari upplýsingar um hverja rannsókn og niðurstöður þeirra eru hér að neðan.

ECOG E2100

Rannsókn E2100, var opin, slembiröðuð, fjölsetra klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf þar sem bevacízúmab var metið í samsetningu með paklítaxeli við endurteknu staðbundnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við endurteknum staðbundnum sjúkdómi og með meinvörpum. Sjúklingum var slembiraðað til að fá paklítaxel eitt sér (90 mg/m^2 í bláæð á 1 klukkustund einu sinni í viku í þrjár vikur af fjórum) eða ásamt bevacízúmabi (10 mg/kg innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti). Leyfilegt var að hormónameðferð við sjúkdómi með meinvörpum hefði átt sér stað. Leyfilegt var að stuðningsmeðferð með taxan hefði átt sér stað að því tilskildu að henni hefði verið lokið a.m.k. 12 mánuðum áður en rannsóknin hófst. Af þeim 722 sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni var meiri hlutinn með HER2-neikvæðan sjúkdóm (90%), en nokkrir sjúklinganna með óþekkta (8%) eða staðfesta HER2-jákvæða stöðu (2%) og höfðu þá áður verið meðhöndlaðir með trastúzúmabi eða slík meðferð ekki talin henta. Ennfremur höfðu 65% sjúklinga fengið stuðningsmeðferð með krabbameinslyfjum og höfðu 19% þeirra áður fengið taxan og 49% antracýklín. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi, að meðtöldum þeim með heilaskemmd sem áður höfðu verið meðhöndlaðir eða gengist undir skurðaðgerð, voru útilokaðir frá þátttöku.

Í rannsókn E2100 fengu sjúklingar meðferð fram að versnun sjúkdóms. Í þeim tilvikum þar sem snemma þurfti að stöðva krabbameinslyfjameðferð, var meðferð með bevacízúmabi sem einlyfja meðferð haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði. Einkenni sjúklinganna voru svipuð hjá rannsóknarhópunum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)), byggt á mati rannsóknaraðila á versnun sjúkdómsins. Enn fremur fór fram óháð endurskoðun á aðalendapunktinum. Niðurstöður rannsóknarinnar eru kynntar í töflu 10.

Tafla 10 Rannsókn E2100 Niðurstöður um verkun:

Lifun án versnunar sjúkdóms				
	Mat rannsóknaraðila*		IRF mat	
	Paklítaxel (n=354)	Paklítaxel/bevací zúmab (n=368)	Paklítaxel (n=354)	Paklítaxel/bevací zúmab (n=368)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,8	11,4	5,8	11,3
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Svörunarhlutfall (hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm)				
	Mat rannsóknaraðila		IRF mat	
	Paklítaxel (n=273)	Paklítaxel/bevací zúmab (n=252)	Paklítaxel (n=243)	Paklítaxel/bevací zúmab (n=229)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	23,4	48,0	22,2	49,8
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
* aðalgreining				
Heildarlifun				
	Paklítaxel (n=354)		Paklítaxel/bevacízúmab (n=368)	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	24,8		26,5	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,869 (0,722 ; 1,046)			
p-gildi	0,1374			

Klínískur ávinningur af bevacízúmabi mældur út frá lifun án versnunar sjúkdóms kom í ljós hjá öllum forskilgreindum undirhópum sem prófaðir voru (þar með talið sjúkdómslaust bil, fjöldi meinvarpastaða, fyrri stuðningsmeðferð með krabbameinslyfjum og staða estrógenviðtaka (ER, estrogen receptor).

AVF3694g

AVF3694g var fjölsetra, slembiröðuð III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, gerð til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, samanborið við sömu krabbameinslyf ásamt lyfleysu, sem fyrstu meðferð fyrir sjúklinga með HER2-neikvætt brjóstakrabbamein, með meinvörpum eða sem tók sig aftur upp á sama stað.

Þátttakendur fengu krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda og var síðan slembiraðað í hlutfallinu 2:1 í hópa sem fengu annaðhvort krabbameinslyfjameðferð ásamt bevacízúmabi eða sömu krabbameinslyfjameðferð ásamt lyfleysu. Meðal krabbameinslyfja sem til greina komu voru capecitabín, taxan (próteinbundið paklítaxel, dócetaxel), efni byggð á antracyklíni (doxórubicín, cýklófosfamíð, epirubicín/cýklófosfamíð, 5-flúoróúracíl/doxórubicín/cýklófosfamíð, 5-flúoróúracíl/epirubicín/cýklófosfamíð), gefin á þriggja vikna fresti. Þátttakendur fengu 15 mg/kg bevacízúmab eða lyfleysu á þriggja vikna fresti.

Rannsóknin samanstóð af blinduðu meðferðartímabili, valfrjálsu tímabili með opinni meðferð (open-label) eftir versnun sjúkdóms og eftirfylgnitímabili til að meta lifun. Á blindaða meðferðartímabilinu fengu þátttakendur krabbameinslyf og annað lyf (bevacízúmab eða lyfleysu) á þriggja vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði, fram komu eitúráhrif sem gerðu að verkum að hætta þurfti meðferð, eða þátttakandi lést. Þegar staðfest var að sjúkdómur hafði versnað, gátu sjúklingar sem tóku þátt í valfrjálsu tímabili með opinni meðferð fengið bevacízúmab ásamt marghátuðum frekari meðferðarúræðum sem reynd eru ef fyrsta meðferð bregst.

Óháð tölfræðileg greining var framkvæmd fyrir 1) þátttakendur sem fengu capecítabín ásamt bevacízumabi eða lyfleysu, 2) þátttakendur sem fengu taxan- eða antracýklínlyf ásamt bevacízumabi eða lyfleysu. Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda. Að auki var aðalendapunkturinn metinn af óháðri matsnefnd.

Niðurstöður lokagreininga samkvæmt rannsóknaráætlun á hópnum sem fékk capecítabín í AVF3694g rannsókninni, varðandi lifun án versnunar sjúkdóms og tíðni svörunar við meðferð, eru sýndar í töflu 11. Niðurstöður úr könnunargreiningu á heildarlifun, sem tók að auki til 7 mánaða eftirfylgnitímabils (u.p.b. 46% sjúklinganna hafði látist), eru einnig sýndar. Hlutfall sjúklinga sem fékk bevacízumab í opinni meðferð var 62,1% í hópnum sem fékk capecítabín + lyfleysa og 49,9% í hópnum sem fékk capecítabín + bevacízumab.

Tafla 11 Niðurstöður AVF3694g-rannsóknarinnar varðandi verkun: – Capecítabín^a og bevacízumab/lyfleysa (Cap+ bevacízumab/Pl)

Tími fram að versnun ^b				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Cap + Pl (n= 206)	Cap + bevacízumab (n=409)	Cap + Pl (n= 206)	Cap + bevacízumab (n=409)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,7	8,6	6,2	9,8
Áhættuhlutfall, borið saman við lyfleysu (95% öryggisbil)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-gildi	0,0002		0,0011	
Tíðni svörunar við meðferð (fyrir sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm) ^b				
	Cap + Pl (n= 161)		Cap + bevacízumab (n=325)	
% sjúklinga með hlutlæga svörun	23,6		35,4	
p-gildi	0,0097			
Heildarlifun ^b				
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-gildi (könnunar)	0,33			

^a1000 mg/m² til inntöku tvisvar á dag í 14 daga á 3 vikna fresti

^bLagskipt greining sem náði til allra tilvika um versnun og dauða nema þar sem búið var að koma á meðferð utan aðferðarlýsingar (NPT, non-protocol therapy) áður en versnun var staðfest; þeir sjúklingar voru ekki teknir með þegar æxli voru metin í síðasta skipti áður en NPT hófst.

Ólagskipt greining var gerð á lifun án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati rannsakanda), þar sem sjúklingar sem fengu meðferð utan aðferðarlýsingar (NPT, non-protocol therapy) áður en versnun var staðfest voru ekki útilokaðir. Niðurstöður þeirrar greiningar voru mjög svipaðar niðurstöðum úr frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjurgerð, ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd

Öryggi og verkun bevacízumabs sem viðbót við krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val við meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem hvorki er af flöguþekju- né smáfrumugerð var rannsakað í rannsóknum E4599 og BO17704. Í rannsókn E4599 var ávinningur heildarlifunar skoðaður þegar gefið var 15 mg/kg af bevacízumabi á þriggja vikna fresti. Rannsókn BO17704 leiddi í ljós að bæði 7,5 mg/kg og 15 mg/kg gefið einu sinni á 3 vikna fresti jók lifun án versnunar sjúkdóms og svörunarhlutfall.

E4599

E4599 var opin, slembiröðuð, fjölsetra, klínísk, virk samanburðarrannsókn þar sem bevacízumab var metið sem fyrsta val við meðferð á sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem er staðbundið (stig IIIb með illkynja fleiðruvökva) með meinvörpum eða endurtekið og er ekki af smáfrumugerð, að undanskildum þeim með ríkjandi flöguþekjugerð.

Sjúklingum var slembiraðað á krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum (paklítaxel 200 mg/m²) og karbóplatín AUC = 6,0, hvort tveggja með innrennsli í bláæð á 1. degi hvernar 3 vikna lotu í allt að 6 lotur eða paklítaxel og karbóplatín í samsetningu með bevacízumabi í skammti sem nam 15 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 1. degi hvernar 3 vikna lotu. Eftir að sex lotum var lokið af karbóplatín-paklítaxel krabbameinslyfjameðferð eða ef krabbameinslyfjameðferð var hætt fyrir tímann, héldu sjúklingar í hópnum sem fékk bevacízumab + karbóplatín-paklítaxel áfram að fá bevacízumab sem einlyfja meðferð á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms. 878 sjúklingum var slembiraðað í hópana tvo.

Meðan á rannsókninni stóð fengu 32,2% (136/422) sjúklinga á rannsóknarmeðferð 7-12 gjafir af bevacízumabi og 21,1% (89/422) sjúklinga fengu bevacízumab 13 sinnum eða oftar.

Aðalendapunkturinn var tímalengd lifunar. Niðurstöður eru kynntar í töflu 12.

Tafla 12 Niðurstöður um verkun úr rannsókn E4599

	Hópur 1	Hópur 2
	Karbóplatín/ paklítaxel	Karbóplatín/ paklítaxel + bevacízumab 15 mg/kg á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	444	434
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir)	10,3	12,3
Áhættuhlutfall	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Lifun án versunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	4,8	6,4
Áhættuhlutfall	0,65 (p< 0,0001) 95% CI (0,56, 0,76)	
Heildarsvörunarhlutfall		
Hlutfall (prósent)	12,9	29,0 (p< 0,0001)

Í rannsóknargreiningu, var ávinningur bevacízumabs fyrir heildarlifun minna greinilegur í undirhópi sjúklinga sem ekki voru með kirtilkrabbamein.

BO17704

Rannsókn BO17704 var slembiröðuð, tvíblind, III. stigs rannsókn á bevacízumabi ásamt císplatíni og gemcítabíni á móti lyfleysu, císplatíni og gemcítabíni hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem er staðbundið (stig IIIb með meinvörpum í eitlum ofan viðbeins eða illkynja fleiðru- eða gollurshússvökva) með meinvörpum eða endurtekið og er ekki af smáfrumugerð, sem hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms, en lengd heildarlifunar var einn af aukaendapunktum rannsóknarinnar.

Sjúklingum var slembiraðað á krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, císplatín 80 mg/m² innrennsli í bláæð á 1. degi og gemcítabíni 1250 mg/m² innrennsli í bláæð á 1. og 8. degi hvernar 3 vikna lotu í allt að 6 lotur ásamt lyfleysu eða císplatín og gemcítabín ásamt bevacízumabi í skammti sem nam 7,5 eða 15 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 1. degi hvernar 3 vikna lotu. Í hópnum sem fékk bevacízumab gátu sjúklingar fengið bevacízumab sem einlyfja meðferð á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eituráhrifum. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að 94% (277 / 296) sjúklinga fóru á einlyfja meðferð með bevacízumabi í 7. lotu. Stór hluti sjúklinga (um 62%) fór á ýmiskonar krabbameinsmeðferðir utan rannsóknaráætlunar sem kann að hafa haft áhrif á greiningu heildarlifunar.

Niðurstöður um verkun eru kynntar í töflu 13.

Tafla 13 Niðurstöður um verkun úr rannsókn BO17704

	Císplatín/ gemcítabín + lyfleysa	Císplatín/gemcítabín + bevacízumab 7,5 mg/kg á 3 vikna fresti	Císplatín/gemcítabín + bevacízumab 15 mg/kg á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	347	345	351
Lifun án versnunar sjúkdóms			
Miðgildi (mánuðir)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Áhættuhlutfall		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Heildarsvörunarhlutfall ^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)
Heildarlifun			
Miðgildi (mánuðir)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Áhættuhlutfall		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

^a sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar

Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjugerð og er með EGFR-virkjandi stökkbreytingar, ásamt erlótíníbi

JO25567

JO25567-rannsóknin var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn á stigi II sem gerð var í Japan til að meta verkun og öryggi bevacízumabs við notkun ásamt erlótíníbi til meðferðar sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki var af flöguþekjugerð eða smáfrumugerð og var með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (úrfelling í útröð (exon) 19 eða stökkbreyting í útröð 21 L858R), sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi á stigi IIIB/IV eða endurkomnum sjúkdómi.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar. Meðal aukaendapunkta voru heildarlifun, svörunarhlutfall, tíðni sjúkdómshömlunar (disease control rate), lengd svörunar og öryggi.

Stökkbreytingar í EGFR voru kannaðar hjá öllum sjúklingum áður en metið var hvort þeir væru gjaldgengir í rannsóknina og 154 sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort erlótíníb + bevacízumab (erlótíníb 150 mg til inntöku á dag + bevacízumab [15 mg/kg í æð á 3 vikna fresti]) eða erlótíníb einlyfjameðferð (150 mg til inntöku á dag) þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Ef sjúkdómur versnaði ekki var hægt að hætta notkun annars hvors rannsóknarlyfsins hjá hópnum sem fékk erlótíníb + bevacízumab án þess að einnig þyrfti að hætta notkun hins rannsóknarlyfsins samkvæmt rannsóknaráætluninni.

Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 14.

Tafla 14 Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn JO25567

	Erlótíníb N = 77 [#]	Erlótíníb+ bevacízúmab N = 75 [#]
Lifun án versnunar sjúkdóms[^] (mánuðir)		
Miðgildi	9,7	16,0
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-gildi	0,0015	
Heildarsvörunartíðni		
Tíðni (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-gildi	0,4951	
Heildarlifun* (mánuðir)		
Miðgildi	47,4	47,0
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-gildi	0,3267	

Alls var 154 sjúklingum (ECOG færnistuðull 0 eða 1) slembiraðað. Tveir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað hættu þó þátttöku í rannsókninni áður en þeir fengu rannsóknarlyf

[^] Blindað og óháð mat (frumgreining samkvæmt rannsóknaráætlun)

* Könnunargreining; lokagreining á heildarlifun miðuð við lokadag gagnasöfnunar 31. október 2017, þá höfðu u.þ.b. 59% sjúklinganna látist.

Áhættuhlutfall er reiknað með ólagskiptri Cox aðhvarfsgreiningu

Nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum

Bevacízúmab ásamt interferón alfa-2a sem fyrsta val við meðferð hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem er langt gengið og/eða með meinvörpum (BO17705)

Þetta var III. stigs slembiröðuð, tvíblind rannsókn sem gerð var til að meta verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt interferón alfa-2a á móti interferón alfa-2a einu sér sem fyrsta val við meðferð á nýrnafrumukrabbameini sem var langt gengið og/eða með meinvörpum. Af 649 (641 meðhöndlaðir) slembiröðuðum sjúklingum höfðu $\geq 70\%$ Karnofsky hæfnisstöðu (KPS, Karnofsky Performance Status), engin meinvörp í miðtaugakerfi og líffærarstarfsemi var fullnægjandi. Sjúklingar gengust undir nýrnanám vegna frumkomins nýrnafrumukrabbameins. Bevacízúmab 10 mg/kg var gefið á 2 vikna fresti þar til sjúkdómurinn ágerðist. Interferón alfa-2a var gefið í allt að 52 vikur eða þar til sjúkdómurinn ágerðist í ráðlögðum upphafsskammti sem nam 9 milljónum a.e. þrisvar sinnum í viku þar sem hægt var að minnka skammt í 3 milljónir a.e. þrisvar í viku í 2 áföngum. Sjúklingum var lagskipt eftir þjóðerni og Motzer stigum og gott jafnvægi reyndist vera milli meðferðarhópa varðandi þá þætti sem höfðu áhrif á batahorfur.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlifun og aukaendapunktur voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms. Með því að bæta bevacízúmabi við interferón alfa-2a jókst lifun án versnunar sjúkdóms marktækt og hlutlægt æxlissvörunarhlutfall. Þessar niðurstöður hafa verið staðfestar í óháðri skoðun á myndgreiningu. Aukningin í heildarlifun, aðalendapunktinum, um 2 mánuði var þó ekki marktæk (áhættuhlutfall= 0,91). Hátt hlutfall sjúklinga (um 63% interferón/lyfleysa; 55% bevacízúmab/interferón) fengu ýmsar ótilgreindar krabbameinsmeðferðir eftir rannsókna, að meðtöldum æxlishefjandi lyfjum, en það getur hafa haft áhrif á greiningu heildarlifunar.

Niðurstöður um verkun eru kynntar í töflu 15.

Tafla 15 Verkunarniðurstöður úr rannsókn BO17705

	BO17705	
	Lyfleysa + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Fjöldi sjúklinga	322	327
Lifun án versnunar sjúkdóms Miðgildi (mánuðir)	5,4	10,2
Áhættuhlutfall 95% CI	0,63 0,52, 0,75 (p-gildi < 0,0001)	
Hlutlægt svörunarhlutfall (%) hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm N Svörunarhlutfall	289 12,8%	306 31,4%
	(p-gildi < 0,0001)	
Heildarlifun Miðgildi (mánuðir) Áhættuhlutfall 95% CI	21,3	23,3
	0,91 0,76, 1,10 (p-gildi 0,3360)	

^a Interferón alfa-2a 9 milljón a.e. 3x/viku^b Bevacizumab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti

Fjölbreytu Cox rannsóknaraðhvarfslíkan þar sem afturvirkir val var notað gaf til kynna að eftirfarandi grunnþættir um batahorfur tengdust eindregið lifun, hver svo sem meðferðin var: Kyn, fjöldi hvítkorna, blóðflögur, þyngdartap síðustu 6 mánuðina áður en rannsókn hófst, fjöldi staða með meinvörpum, summa lengsta þvermáls markvefskemmda, Motzer stig. Þegar búið var að aðlaga að þessum grunnþáttum varð áhættuhlutfall meðferðar 0,78 (95% CI [0,63;0,96], $p = 0,0219$), sem gefur til kynna 22% minni hættu á dauða hjá sjúklingum í hópnum sem fékk bevacizumab+interferón alfa-2a samanborið við hópinn sem fékk interferón alfa-2a.

Níutíu og sjö (97) sjúklingar í hópnum sem fékk interferón alfa-2a og 131 sjúklingur í hópnum á bevacizumabi minnkaði skammt interferón alfa-2a úr 9 milljónum a.e. í annaðhvort 6 eða 3 milljónir a.e. þrisvar í viku eins og skilgreint hafði verið í rannsóknaráætluninni. Minnkun skammta interferón alfa-2a virtist ekki hafa áhrif á verkun samsetningarinnar bevacizumab og interferón alfa-2a miðað við hlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms eins og sýnt er fram á í greiningu á undirhópi. Sá 131 sjúklingur í bevacizumab + interferón alfa-2a hópnum sem minnkuði og viðhélt interferón alfa-2a skammti í 6 eða 3 milljón a.e. meðan á rannsókninni stóð, sýndi eftir 6, 12 og 18 mánuði hlutfall tíma fram að lifun án versnunar sjúkdóms sem nam 73, 52 og 21% í sömu röð, samanborið við 61, 43 og 17% í sjúklingahópnum í heild sem fékk bevacizumab + interfón alfa-2a.

AVF2938

Þetta var slembiröðuð, tvíblind, II. stigs klínísk rannsókn þar sem rannsakað var bevacizumab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti og sami skammtur af bevacizumabi ásamt 150 mg af erlótíníbi á dag hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum. Samtals 104 sjúklingum var slembiraðað á meðferð í rannsókninni, 53 fengu bevacizumab 10 mg/kg á 2 vikna fresti auk lyfleysu og 51 fékk bevacizumab 10 mg/kg á tveggja vikna fresti auk erlótíníbs 150 mg á dag. Í greiningu á aðalendapunkti kom ekki fram neinn munur á hópnum sem fékk bevacizumab + lyfleysu og hópnum sem fékk bevacizumab + erlótíníb (miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 8,5 á móti 9,9 mánuðum). Sjö sjúklingar úr hvorum hópi voru með hlutlæga svörun. Það að bæta erlótíníbi við bevacizumab bætti ekki heildarlifun (áhættuhlutfall = 1,764; $p=0,1789$), tímalengd hlutlægrar svörunar (6,7 á móti 9,1 mánuði) eða tíma fram að versnun einkenna (áhættuhlutfall = 1,172; $p=0,5076$).

AVF0890

Þetta var slembiröðuð, tvíblind, II. stigs klínísk rannsókn þar sem verkun og öryggi bevacizumabs var borið saman við lyfleysu. Samtals 116 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með bevacizumabi 3 mg/kg á 2 vikna fresti ($n=39$), 10 mg/kg á 2 vikna fresti; ($n=37$) eða lyfleysu ($n=40$). Í bráðabirgðagreiningu kom fram marktæk lenging á tíma fram að versnun sjúkdóms í 10 mg/kg hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (áhættuhlutfall, 2,55; $p<0,001$). Það var lítill munur, á

mörkum þess að vera marktækur, á tíma fram að versnun sjúkdóms í 3 mg/kg hópnum og lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall, 1,26; $p < 0,053$). Fjórir sjúklingar voru með hlutlæga (að hluta) sjúkdómssvörun og höfðu þeir allir fengið 10 mg/kg skammt af bevacízumabi; hlutlægt svörunarhlutfall fyrir 10 mg/kg skammtinn var 10%.

Þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu

Fyrsta meðferð við krabbameini í eggjastokkum

Öryggi og verkun fyrstu meðferðar með bevacízumabi hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og krabbamein í lífhimnu var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (GOG-0218 og BO17707), þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízumabi við meðferð með carboplatíni og paklítaxeli, borið saman við hin krabbameinslyfin eingöngu.

GOG-0218

GOG-0218 rannsóknin var III. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind þriggja hópa rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízumabi við samþykktu krabbameinslyfjameðferð (carboplatín og paklítaxel) hjá sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu (stig IIIB, IIIC og IV samkvæmt FIGO-stigun frá 1988).

Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með bevacízumab, sjúklingar sem áður höfðu fengið altæka (systemic) meðferð við krabbameini í eggjastokkum (t.d. krabbameinslyfjameðferð, meðferð með einstofna mótefnum, meðferð með týrosín kínasa hemlum eða hormónameðferð) og sjúklingar sem áður höfðu fengið geislameðferð á kviðarhol eða mjaðmargrind voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Alls var 1.873 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda þrjá hópa:

- CPP hópur: Fimm lotur af lyfleysu (hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paklítaxeli (175 mg/m²) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með lyfleysu einni sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.
- CPB15 hópur: Fimm lotur af bevacízumabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti, hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paklítaxeli (175 mg/m²) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með lyfleysu einni sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.
- CPB15+ hópur: Fimm lotur af bevacízumabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti, hófst í meðferðarlotu 2) ásamt carboplatíni (AUC 6) og paklítaxeli (175 mg/m²) í 6 meðferðarlotum, fylgt eftir með bevacízumabi (15 mg/kg á þriggja vikna fresti) einu sér þannig að heildarmeðferðarlengd var 15 mánuðir.

Meirihluti sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni var af hvítum kynstofni (87% í öllum þremur meðferðarhópum); miðgildi aldurs var 60 ár í CPP og CPB15 hópnum og 59 ár í CPB15+ hópnum; 29% sjúklinga í CPP og CPB15 hópnum og 26% sjúklinga í CPB15+ hópnum voru eldri en 65 ára. Alls voru u.þ.b. 50% sjúklinga á GOG PS stigi 0 við upphaf rannsóknar, um 43% voru á GOG PS stigi 1 og um 7% voru á GOG PS stigi 2. Flestir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum (82% í CPP og CPB15 hópnum, 85% í CPB15+ hópnum) en færri voru með krabbamein í lífhimnu (16% í CPP hópnum, 15% í CPB15 hópnum og 13% í CPB15+ hópnum) og krabbamein í eggjaleiðurum (1% í CPP hópnum, 3% í CPB15 hópnum og 2% í CPB15+ hópnum). Vefjafræðileg flokkun æxla hjá meirihluta sjúklinga var blöðrumyndandi kirtilæxli (serous adenocarcinoma) (85% í CPP og CPB15 hópnum, 86% í CPB15+ hópnum). Alls voru æxli hjá u.þ.b. 34% sjúklinga á FIGO stigi III þar sem meirihluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð (optimally debulked) með talsverðum eftirstöðvum sjúkdóms, hjá 40% sjúklinga voru æxli á FIGO stigi III þar sem hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð og hjá 26% sjúklinga voru æxli á FIGO stigi IV.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda á versnun sjúkdóms sem byggt var á sneiðmyndum eða CA 125 mæligildum, eða versnun einkenna samkvæmt

rannsóknaráætlun. Að auki var framkvæmd fyrirfram skilgreind greining á gögnum um framvindu samkvæmt CA 125 mæligildum og óháð matsnefnd fór yfir niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt sneiðmyndum.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist. Hjá sjúklingum sem fengu bevacizumab 15 mg/kg á þriggja vikna fresti ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu áfram að fá bevacizumab eitt sér (CPB15+) sást tölfraðilega marktækt lengri lifun án versnunar sjúkdóms, sem hafði klínísku þýðingu, borið saman við sjúklinga sem aðeins fengu önnur krabbameinslyf (carboplatín og paklitaxel) sem fyrstu meðferð.

Hjá sjúklingum sem aðeins fengu bevacizumab ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu ekki áfram að fá bevacizumab eitt sér (CPB15) sást enginn ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms sem hafði klínísku þýðingu.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 16.

Tafla 16 Niðurstöður varðandi verkun úr GOG-0218 rannsókninni

Lifun án versnunar sjúkdóms ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,6	11,6	14,7
Áhættuhlutfall (95% CI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p –gildi ^{3, 4}		0,0437	< 0,0001
Hlutlægt svörunarlutfall ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	63,4	66,2	66,0
p –gildi		0,2341	0,2041
Heildarlifun ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	40,6	38,8	43,8
Áhættuhlutfall (95% CI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
p –gildi ³		0,2197	0,0641

¹ Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun GOG- rannsóknarinnar (hvorki leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda né meðferðar utan rannsóknaráætlunar fyrir versnun sjúkdóms), lokadagur gagnasöfnunar 25. febrúar 2010.

² Borið saman við samanburðarhópinn; lagskipt áhættuhlutfall (stratified hazard ratio).

³ Einhliða log-rank p-gildi

⁴ Miðað við að mörk p-gildis (p-value boundary) séu 0,0116

⁵ Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknar

⁶ Endanleg greining á heildarlifun, gerð þegar 46,9% sjúklinganna höfðu látist.

Fyrirfram skilgreindar greiningar voru framkvæmdar á lifun án versnunar sjúkdóms og voru þær allar gerðar á gögnum fram til 29. september 2009. Niðurstöður þeirra voru sem hér segir:

- Í greiningu á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun (án leiðréttingar með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda eða meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt áhættuhlutfall (stratified hazard ratio) 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópin, og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 10,4 mánuðir hjá CPP hópnum en 14,1 mánuður hjá CPB15+ hópnum.
- Í frumgreiningu á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms (leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda og meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt

áhættuhlutfall 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópinn, og var miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms 12,0 mánuðir hjá CPP hópnum en 18,2 mánuðir hjá CPB15+ hópnum.

- Í greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðri matsnefnd (leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar) var lagskipt áhættuhlutfall 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, einhliða log-rank p-gildi < 0,0001) þegar CPB15+ hópurinn var borinn saman við CPP hópinn, og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 13,1 mánuður hjá CPP hópnum en 19,1 mánuður hjá CPB15+ hópnum.

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum, sem skilgreindir voru eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð, er sýnd í töflu 17. Niðurstöðurnar sýna styrk greiningar á lifun án versnunar sjúkdóms sem sýnd er í töflu 16.

Tafla 17 Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms¹ í GOG-0218 rannsókninni, sundurliðaðar eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð

Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem meirihluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	12,4	14,3	17,5
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem hluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	10,9	13,9
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	9,5	10,4	12,8
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt rannsóknaráætlun GOG- rannsóknarinnar (hvorki leiðrétt með tilliti til framvindu CA-125 mæligilda né meðferðar utan rannsóknaráætlunar fyrir versnun sjúkdóms), lokadagur gagnasöfnunar 25. febrúar 2010

² Með talsverðum eftirstöðvum sjúkdóms.

³ 3,7% af öllum slembiröðuðum sjúklingum voru með sjúkdóm á stigi IIIB.

⁴ Miðað við samanburðarhópinn.

BO17707 (ICON7)

BO17707 rannsóknin var III. stigs, fjölsetra, slembiröðuð tveggja hópa opin samanburðarrannsókn, þar sem lagt var mat á áhrif þess að bæta bevacízúmabi við carboplatín ásamt paklítaxeli hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum á FIGO stigi I eða IIA (3. gráðu eða eingöngu af tærfrumugerð (clear cell histology); n = 142) eða á FIGO stigi IIB - IV (allar gráður og vefjagerðir, n = 1.386), krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu, eftir skurðaðgerð (NCI-CTCAE, 3. útg.).

FIGO-stigun frá 1988 var notuð í þessari rannsókn.

Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með bevacízúmab, sjúklingar sem áður höfðu fengið almenna (systemic) meðferð við krabbameini í eggjastokkum (t.d. krabbameinslyfjameðferð, meðferð með einstofna mótefnum, meðferð með týrosín kínasa hemlum eða hormónameðferð) og sjúklingar

sem áður höfðu fengið geislameðferð á kviðarhol eða mjaðmargrind voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Alls var 1.528 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda tvo hópa:

- CP hópur: Carboplatín (AUC 6) ásamt paklitaxeli (175 mg/m²) í 6 meðferðarlotum sem hver stóð í 3 vikur
- CPB7,5+ hópur: Carboplatín (AUC 6) ásamt paklitaxeli (175 mg/m²) í 6 þriggja vikna meðferðarlotum, ásamt bevacizumabi (7,5 mg/kg á þriggja vikna fresti) í allt að 12 mánuði (gjöf bevacizumabs hófst í 2. lotu krabbameinslyfjameðferðar ef meðferð hófst innan 4 vikna frá skurðaðgerð, en í 1. lotu ef meðferð hófst meira en 4 vikum eftir skurðaðgerð).

Meirihluti sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni voru af hvítum kynstofni (96%); miðgildi aldurs var 57 ár í báðum meðferðarhópunum; 25% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru 65 ára eða eldri, u.þ.b. 50% sjúklinga voru á ECOG PS stigi 1, 7% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru á ECOG PS stigi 2. Flestir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum (87,7%) en færri voru með krabbamein í lifhimnu (6,9%), krabbamein í eggjaleiðurum (3,7%) eða æxli af blönduðum uppruna þessara þriggja tegunda (1,7%). Hjá flestum sjúklingum voru æxli á FIGO stigi III (68% í báðum hópum) en færri voru með æxli á FIGO stigi IV (13% í CP hópnum, 14% í CPB7.5 hópnum), FIGO stigi II (10% í CP hópnum, 11% í CPB7.5 hópnum) og FIGO stigi I (9% í CP hópnum, 7% í CPB7,5 hópnum). Meirihluti sjúklinga í hvorum meðferðarhóp (74% í CP hópnum, 71% í CPB7,5 hópnum) hafði lítt sérhæfð (Stig 3) frumkomin æxli við upphaf rannsóknar. Tíðni vefjafræðilegra undirflokka þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum var svipuð í meðferðarhópunum, 69% sjúklinga í hvorum meðferðarhóp voru með blöðrumyndandi kirtilæxli.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, samkvæmt RECIST.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist.

Hjá sjúklingum sem fengu bevacizumab 7,5 mg/kg á þriggja vikna fresti ásamt öðrum krabbameinslyfjum og héldu áfram að fá bevacizumab í allt að 18 meðferðarlotur sást tölfræðilega marktækt lengri lifun án versnunar sjúkdóms, borið saman við sjúklinga sem aðeins fengu önnur krabbameinslyf (carboplatín og paklitaxel) sem fyrstu meðferð.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 18.

Tafla 18 Niðurstöður varðandi verkun úr BO17707 (ICON7) rannsókninni

Lifun án versnunar sjúkdóms		
	CP (n= 764)	CPB7,5+ (n=764)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) ²	16,9	19,3
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-gildi = 0,0185)	
Hlutlægt svörunarhlutfall ¹		
	CP (n=277)	CPB7,5+ (n=272)
Svörunarhlutfall	54,9%	64,7%
	(p-gildi = 0,0188)	
Heildarlifun ³		
	CP (n= 764)	CPB7,5+ (n=764)
Miðgildi (mánuðir)	58,0	57,4
Áhættuhlutfall [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-gildi = 0,8910)	

¹ Hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknar

² Greining á lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, lokadagur gagnasöfnunar 30. nóvember 2010

³ Lokagreining á heildarlifun framkvæmd þegar 46,7% sjúklinganna höfðu látist, lokadagur gagnasöfnunar 31. mars 2013.

Í frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda, sem gerð var á gögnum með lokadag gagnasöfnunar 28. febrúar 2010, var ólagskipt áhættuhlutfall (unstratified hazard ratio)

0,79 (95% CI: 0,68-0,91, tvíhliða log-rank p-gildi < 0,0010) og var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 16,0 mánuðir hjá CP hópnum en 18,3 mánuðir hjá CPB7,5+ hópnum.

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum, sem skilgreindir voru eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð, er sýnd í töflu 19. Niðurstöðurnar sýna styrk frumgreiningar á lifun án versnunar sjúkdóms sem sýnd er í töflu 18.

Tafla 19 Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms¹ í BO17707 (ICON7) rannsókninni, sundurliðaðar eftir stigun sjúkdóms og hve mikill hluti æxla hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð

Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem meirihluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	17,7	19,3
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,89 (0,74; 1,07)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi III þar sem hluti æxlis hafði verið fjarlægður með skurðaðgerð ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	16,9
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,67 (0,52; 0,87)
Slembiraðaðir sjúklingar með sjúkdóm á stigi IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,1	13,5
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

¹ Greining á mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms, lokadagur gagnasöfnunar 30. nóvember 2010

² Með eða án talsverðra eftirstöðva sjúkdóms.

³ 5,8% af öllum slembiröðuðum sjúklingum voru með sjúkdóm á stigi IIIB.

⁴ Miðað við samanburðarhópinn.

Endurkomið krabbamein í eggjastokkum

Öryggi og verkun bevacízúmabs í meðferð við endurkomnu þekjufrumukrabbameins í eggjastokkum, krabbameins í eggjaleiðurum og frumkomins krabbameins í lífhimnu var rannsakað í þremur III. stigs klínískum rannsóknum (AVF4095g, MO22224 og GOG-0213) með mismunandi sjúklingahópum og meðferðaráætlunum.

- Í AVF4095g-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt carboplatíni og gemcítabíni, sem fylgt var eftir með einlyfjameðferð með bevacízúmabi, hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og frumkomnu krabbameini í lífhimnu sem var næmt fyrir platínusamböndum.
- Í GOG-0213-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt carboplatíni og paklítaxeli, sem fylgt var eftir með einlyfjameðferð með bevacízúmabi, hjá sjúklingum með endurkomið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem var næmt fyrir platínusamböndum.
- Í MO22224-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízúmabs ásamt paklítaxeli, tópotekani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum og frumkomið krabbamein í lífhimnu sem var ónæmt fyrir platínusamböndum.

AVF4095g

Öruggi og verkun bevacízúmabs við meðferð sjúklinga með endurkomið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu, sem var næmt fyrir platínusamböndum, og sem hvorki höfðu fengið aðra krabbameinsmeðferð eftir að meinið tók sig upp á ný né fyrri meðferð með bevacízúmabi, var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AVF4095g). Í rannsókninni voru áhrif þess að bæta bevacízúmabi við krabbameinsmeðferð með carboplatíni og gemcítabíni og halda síðan áfram meðferð með bevacízúmabi eingöngu þar til vart varð við versnun sjúkdómsins borin saman við áhrif af krabbameinsmeðferð með carboplatíni og gemcítabíni eingöngu.

Gjaldgengir til þátttöku í rannsókninni voru eingöngu sjúklingar með vefjafræðilega staðfest krabbamein í eggjastokkum, lífhimnu eða eggjaleiðurum, sem hafði komið upp á ný > 6 mánuðum eftir krabbameinsmeðferð með platínusamböndum, og sem hvorki höfðu fengið aðra krabbameinsmeðferð eftir að meinið tók sig upp á ný né fyrri meðferð með bevacízúmabi eða öðrum VEGF hemlum eða lyfjum sem beinast að VEGF viðtökum.

Alls var 484 sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annað hvort:

- Carboplatín (AUC4, dagur 1) og gemcítabín (1000 mg/m² á dögum 1 og 8) ásamt lyfleysu á 3 vikna fresti í 6 og allt að 10 meðferðarlotur, sem síðan var fylgt eftir með lyfleysu (á þriggja vikna fresti) eingöngu þar til vart varð við versnun sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram
- Carboplatín (AUC4, dagur 1) og gemcítabín (1000 mg/m² á dögum 1 og 8) ásamt bevacízúmabi (15 mg/kg á degi 1) á 3 vikna fresti í 6 og allt að 10 meðferðarlotur, sem síðan var fylgt eftir með bevacízúmabi eingöngu (15 mg/kg á 3 vikna fresti) þar til vart varð við versnun sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, samkvæmt breyttu RECIST 1.0. Aðrir endapunktur voru m.a. hlutlæg svörun, lengd svörunar, heildarlifun og öryggi. Til viðbótar var óháð mat lagt á aðalendapunktinn.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru teknar saman í töflu 20.

Tafla 20 Niðurstöður varðandi verkun úr AVF4095 rannsókninni

Lifun án versnunar sjúkdóms				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Lyfleysa+ C/G (n = 242)	Bevacízumab + C/G (n = 242)	Lyfleysa + C/G (n = 242)	Bevacízumab + C/G (n = 242)
Ekki leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,4	12,4	8,6	12,3
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p-gildi	<0,0001		<0,0001	
Leiðrétt með tilliti til meðferðar utan rannsóknaráætlunar				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,4	12,4	8,6	12,3
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-gildi	<0,0001*		<0,0001	
Hlutlæg svörun				
	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	Lyfleysa + C/G (n = 242)	Bevacízumab + C/G (n = 242)	Lyfleysa + C/G (n = 242)	Bevacízumab + C/G (n = 242)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-gildi	<0,0001		<0,0001	
Heildarlifun				
	Lyfleysa + C/G (n = 242)		Bevacízumab + C/G (n = 242)	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	32,9		33,6	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-gildi	0.6479			

Greining á lifun án versnunar sjúkdóms eftir því hve langur tími leið frá síðustu meðferð með platínusamböndum þar til sjúkdómurinn tók sig upp á ný er tekin saman í töflu 21.

Tafla 21 Lifun án versnunar sjúkdóms eftir tíma frá síðustu meðferð með platínusamböndum til endurkomu sjúkdóms

	Mat rannsakanda	
	Lyfleysa + C/G (n = 242)	Bevacízumab + C/G (n = 242)
Tími frá síðustu meðferð með platínusamböndum þar til sjúkdómurinn tók sig upp á ný		
6 - 12 mánuðir (n=202)		
Miðgildi	8,0	11,9
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,41 (0,29 - 0,58)	
> 12 mánuðir (n=282)		
Miðgildi	9,7	12,4
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213 var slembiröðuð og opin III. stigs samanburðarrannsókn á öryggi og verkun bevacízumabs við meðferð hjá sjúklingum með endurkomið þekjufrumkrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu sem var næmt fyrir platínusamböndum, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við endurkomnu krabbameini. Sjúklingar voru ekki útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni þó þeir hefðu áður fengið meðferð sem beindist gegn nýmyndun

æða. Í rannsókninni voru metin áhrif af því að bæta bevacízumabi við carboplatín + paklítaxel og halda síðan áfram með einlyfjameðferð með bevacízumabi þar til sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif yrðu óásættanleg, borið saman við carboplatín + paklítaxel eingöngu.

Alls var 673 sjúklingum slembiraðað í jöfnum hlutföllum í eftirtalda meðferðarhópa:

- CP-hópur: Carboplatín (AUC5) og paklítaxel (175 mg/m² í bláæð) á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur.
- CPB-hópur: Carboplatín (AUC5) og paklítaxel (175 mg/m² í bláæð) ásamt bevacízumabi (15 mg/kg) á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur, fylgt eftir með bevacízumabi (15 mg/kg á 3 vikna fresti) einu sér þar til sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif yrðu óásættanleg.

Flestir sjúklingar í CP-hópnum (80,4%) og CPB-hópnum (78,9%) voru af hvítum kynstofni. Miðgildi aldurs var 60,0 ár í CP-hópnum og 59,0 ár í CPB-hópnum. Meirihluti sjúklinga (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) var <65 ára. Í upphafi rannsóknarinnar voru flestir sjúklingar í báðum hópnum með GOG færnistuðulinn 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) eða 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Tilkynnt var um GOG færnistuðulinn 2 í upphafi meðferðar hjá 0,9% sjúklinga í CP-hópnum og 1,2% sjúklinga í CPB-hópnum.

Aðalendapunktur fyrir verkun var heildarlifun. Helsti viðbótarendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms. Niðurstöður eru sýndar í töflu 22.

Tafla 22 Niðurstöður varðandi verkun^{1,2} úr GOG-0213 rannsókninni

Aðalendapunktur		
Heildarlifun	CP-hópur (n=336)	CPB-hópur (n=337)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	37,3	42,6
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) (eCRF) ^a	0,823 [öryggisbil: 0,680; 0,996]	
p-gildi	0,0447	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) (skráningarblað) ^b	0,838 [öryggisbil: 0,693; 1,014]	
p-gildi	0,0683	
Viðbótarendapunktur		
Lifun án versnunar sjúkdóms	CP-hópur (n=336)	CPB-hópur (n=337)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	10,2	13,8
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,613 [öryggisbil: 0,521; 0,721]	
p-gildi	<0.0001	

¹ Lokagreining

² Rannsakendur lögðu mat á æxli og svörun samkvæmt GOG RECIST viðmiðum (endurskoðaðar RECIST leiðbeiningar (útgáfa 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Áhættuhlutfall var metið á grundvelli Cox-líkana fyrir hlutfallslega áhættu, sem var lagskipt eftir lengd tímabils án lyfja sem innihéldu platínusambönd áður en þátttaka í rannsókninni var hafin samkvæmt rafrænni þátttökuskrá (electronic case report form, eCRF) og síðan eftir því hvort æxlið var minnkað með skurðaðgerð (debulking) Já/Nei (Já=slembiraðað til að gangast undir aðgerð til minnkunar á æxli (cytoreduction) eða ekki; Nei=aðgerð til minnkunar á æxli kom ekki til greina eða sjúklingur samþykkti hana ekki).

^b lagskipt eftir lengd tímabils án meðferðar áður en þátttaka í rannsókninni var hafin samkvæmt skráningarblaðinu og síðan eftir því hvort æxlið var minnkað með skurðaðgerð (debulking) Já/Nei.

Rannsóknin náði aðalmarkmiði sínu, sem var að sýna fram á bætta heildarlifun. Samkvæmt gögnum sem safnað var með rafrænni þátttökuskrá (eCRF) olli meðferð með bevacízumabi í skömmtum sem námu 15 mg/kg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð (carboplatín og paklítaxel) í a.m.k. 6 og allt að 8 meðferðarlotur, sem fylgt var eftir með bevacízumabi þar til sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif yrðu óásættanleg, tölfræðilega marktækri lengingu heildarlifunar, borið saman við carboplatín og paklítaxel eingöngu, sem hafði klínísku þýðingu.

MO22224

Í MO22224-rannsókninni var lagt mat á verkun og öryggi bevacízumabs ásamt

krabbameinslyfjameðferð við endurkomnu þekjufrumukrabbameini í eggjastokkum, krabbameini í eggjaleiðurum og frumkomnu krabbameini í lífhimnu sem var ónæmt fyrir platínusamböndum. Rannsóknin var opin, slembiröðuð, tveggja hópa III. stigs rannsókn sem hönnuð var til að bera saman bevacízumab ásamt krabbameinslyfjameðferð (CT+BV) og krabbameinslyfjameðferð eina sér (CT). Alls var 361 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina og fengu þeir ýmist krabbameinslyfjameðferð (paklítaxel, tópótekan eða pegýlerað doxórúbín í lípósómum (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) eina sér eða ásamt bevacízumabi:

- CT hópur (krabbameinslyfjameðferð ein sér):
- Paklítaxel 80 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund á dögum 1, 8, 15 og 22 á 4 vikna fresti.
- Tópótekan 4 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á dögum 1, 8 og 15 á 4 vikna fresti. Einng var hægt að gefa 1,25 mg/m² skammt á 30 mínútum á dögum 1–5 á 3 vikna fresti.
- PLD 40 mg/m² sem 1 mg/mín innrennsli í bláæð eingöngu á degi 1 á 4 vikna fresti. Eftir fyrstu meðferðarlotu var hægt að gefa lyfið sem innrennsli á 1 klukkustund.
- CT+BV hópur (krabbameinslyfjameðferð ásamt bevacízumabi):
- Valin krabbameinslyfjameðferð var gefin ásamt bevacízumabi 10 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (eða 15 mg/kg af bevacízumabi á 3 vikna fresti ef lyfið var gefið ásamt 1,25 mg/m² af tópótekani á dögum 1–5 á 3 vikna fresti).

Gjaldgengir sjúklingar voru með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu sem versnaði áður en 6 mánuðir voru liðnir frá fyrri krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd og samanstóð að lágmarki af 4 meðferðarlotum með platínusamböndum. Vænt lifun sjúklinga þurfti að vera ≥ 12 vikur og þeir máttu ekki hafa fengið geislameðferð á grindarhol eða kviðarhol. Flestir sjúklingar voru á FIGO stigi IIIC eða IV. Meirihluti sjúklinga í báðum meðferðarhópum var með ECOG færnistuðul 0 (CT: 56,4% borið saman við CT + BV: 61,2%). Hlutföll sjúklinga með ECOG færnistuðul 1 eða ≥ 2 voru 38,7% og 5,0% í CT-hópnum en 29,8% og 9,0% í CT + BV-hópnum. Upplýsingar um kynþátt lágu fyrir um 29,3% sjúklinga og nærri allir sjúklingar voru af hvítum kynstofni. Miðgildi aldurs sjúklinga var 61,0 ár (bil: 25–84). Alls voru 16 sjúklingar (4,4%) >75 ára að aldri. Heildartíðni þess að sjúklingar hættu þátttöku vegna aukaverkana var 8,8% í CT-hópnum og 43,6% í CT + BV-hópnum (aðallega vegna aukaverkana af alvarleikastigi 2–3) og var miðgildi tímalengdar þar til þeir hættu þátttöku 5,2 mánuðir í CT + BV-hópnum en 2,4 mánuðir í CT-hópnum. Tíðni þess að sjúklingar hættu þátttöku vegna aukaverkana í aldurshópnum > 65 ára var 8,8% í CT-hópnum en 50,0% í CT + BV-hópnum. Áhættuhlutfall fyrir lifun án versunar sjúkdóms var 0,47 (95% öryggisbil: 0,35; 0,62) í aldurshópnum < 65 ára en 0,45 (95% öryggisbil: 0,31; 0,67) í aldurshópnum ≥ 65 ára.

Aðalendapunkturinn var lifun án versunar sjúkdóms, en meðal aukaendapunkta voru hlutlægt svörunarhlutfall og heildarlifun. Niðurstöður eru sýndar í töflu 23.

Tafla 23 Niðurstöður varðandi verkun úr MO22224 rannsókninni

Aðalendapunktur		
Lifun án versnunar sjúkdóms*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Miðgildi (mánuðir)	3,4	6,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-gildi	<0,0001	
Aukaendapunktur		
Hlutlægt svörunarlutfall**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% sjúklinga með hlutlæga svörun	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p –gildi	0,0007	
Heildarlifun (lokagreining)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,3	16,6
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-gildi	0,2711	

Allar greiningar sem sýndar eru í þessari töflu eru lagskiptar.

*Aðalgreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 14. nóvember 2011.

**Slembiræðaðir sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar.

***Lokagreining á heildarlifun var gerð þegar 266 dauðsföll höfðu orðið, sem svarar til 73,7% sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina.

Meginmarkmið rannsóknarinnar, lengri lifun án versnunar sjúkdóms, náðist. Í samanburði við sjúklinga með endurkomu sjúkdóms sem ónæmur var fyrir platínusamböndum, sem fengu eingöngu krabbameinslyfjameðferð (paclítaxel, tópotekan eða PLD), var tölfræðilega marktækur munur á því hvað lifun án versnunar sjúkdóms var betri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg af bevacízumabi á 2 vikna fresti (eða 15 mg/kg á 3 vikna fresti ef lyfið var notað ásamt 1,25 mg/m² af tópotekani á dögum 1–5 á 3 vikna fresti) ásamt krabbameinslyfjameðferð og héldu áfram að fá bevacízumab þar til sjúkdómurinn ágerðist eða þar til eituráhrif urðu óásættanleg. Könnunargreining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun, sundurliðuð eftir meðferðarhópum (paclítaxel, tópotecan og PLD) eru teknar saman í töflu 24.

Tala 24: Könnunargreining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun, sundurliðuð eftir meðferðarhópum

	CT	CT+BV
Paclítaxel	n=115	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	3,9	9,2
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,47 [0,31; 0,72]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,2	22,4
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,64 [0,41; 0,99]	
Tópotecan	n=120	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	2,1	6,2
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,28 [0,18; 0,44]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	13,3	13,8
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n=126	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	3,5	5,1
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,53 [0,36; 0,77]	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	14,1	13,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,91 [0,61; 1,35]	

Krabbamein í leghálsi

GOG-0240

Í GOG-0240 rannsókninni, sem var slembiröðuð, fjögurra hópa, opin, fjölsetra III. stigs rannsókn var lagt mat á verkun og öryggi meðferðar með bevacízumabi ásamt krabbameinslyfjum (paklítaxeli og

cisplatíni eða paklítaxeli og tópotekani) hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.

Alls var 452 sjúklingum slembiraðað til að fá einhverja eftirtalinna meðferða:

- Paklítaxel 135 mg/m² í bláæð á 24 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 2, á 3 vikna fresti (q3w); eða
Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 2 (q3w); eða
Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 1 (q3w)
- Paklítaxel 135 mg/m² í bláæð á 24 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 2 ásamt bevacízumabi 15 mg/kg í bláæð á degi 2 (q3w); eða
Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 2 ásamt bevacízumabi 15 mg/kg í bláæð á degi 2 (q3w); eða
Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og cisplatín 50 mg/m² í bláæð á degi 1 ásamt bevacízumabi 15 mg/kg í bláæð á degi 1 (q3w)
- Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og tópotekan 0,75 mg/m² í bláæð á 30 mínútum á dögum 1-3 (q3w)
- Paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1 og tópotekan 0,75 mg/m² í bláæð á 30 mínútum á dögum 1-3 ásamt bevacízumabi 15 mg/kg í bláæð á degi 1 (q3w)

Gjaldgengir sjúklingar voru með flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma), þekju- og kirtilkrabbamein (adenosquamous carcinoma) eða kirtilkrabbamein (adenocarcinoma) í leghálsi, sem var þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum, sem ekki var unnt að meðhöndla með skurðaðgerð og/eða geislameðferð og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með bevacízumabi, öðrum VEGF- hemlum eða lyfjum sem beint er að VEGF-viðtakanum.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 46,0 ár (bil: 20–83) í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 48,0 ár (bil: 22–85) í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi; 9,3% sjúklinganna í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 7,5% sjúklinganna í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi voru eldri en 65 ára.

Af þeim 452 sjúklingum sem slembiraðað var við upphaf rannsóknarinnar var meirihlutinn af hvítum kynstofni (80,0% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 75,3% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi), meirihlutinn var með flöguþekjukrabbamein (67,1% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 69,6% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi), meirihlutinn var með þrálátt og endurkomið krabbamein (83,6% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 82,8% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi), meirihlutinn var með meinvörp á 1-2 stöðum (72,0% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 76,2% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi), meirihlutinn var með sjúkdóm í eitlum (50,2% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 56,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi) og meirihlutinn hafði gert hlé á notkun lyfja sem innihéldu platínusambönd í ≥ 6 mánuði (72,5% í hópnum sem fékk eingöngu krabbameinslyf og 64,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi).

Aðalendapunkturinn fyrir verkun var heildarlifun. Meðal aukaendapunkta fyrir verkun voru lifun án versunar sjúkdóms og hlutlægt svörunarhlutfall. Niðurstöður úr frumgreiningu og eftirfylgnigreiningu eru sundurliðaðar eftir meðferð með bevacízumabi í töflu 25 og eftir rannsóknarmeðferð í töflu 26.

Tafla 25 Niðurstöður varðandi verkun úr GOG-0240 rannsókninni, sundurliðaðar eftir meðferð með bevacízumabi

	Krabbameinslyf (n=225)	Krabbameinslyf + <u>Bevacizumab</u> (n=227)
<u>Aðalendapunktur</u>		
Heildarlífur - frumgreining⁶		
Miðgildi (mánuðir) ¹	12,9	16,8
Áhættuhlutfall [95% öryggisbil]	0,74 [0,58; 0,94] (p-gildi ⁵ = 0,0132)	
Heildarlífur – eftirfylgnigreining⁷		
Miðgildi (mánuðir) ¹	13,3	16,8
Áhættuhlutfall [95% öryggisbil]	0,76 [0,62; 0,94] (p-gildi ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Aukaendapunktur</u>		
Lífur án versnunar sjúkdóms – frumgreining⁶		
Miðgildi lífunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) ¹	6,0	8,3
Áhættuhlutfall [95% öryggisbil]	0,66 [0,54; 0,81] (p-gildi ⁵ <0,0001)	
Besta heildarsvörun – frumgreining⁶		
Sjúklingar sem svara (svörunarhlutfall ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% öryggisbil fyrir svörunarhlutföll ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Mismunur á svörunarhlutföllum	11,60%	
95% öryggisbil fyrir mismun á svörunarhlutföllum ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-gildi (chi-kvaðrat próf)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier mat

² Sjúklingar og hlutfall sjúklinga þar sem besta heildarsvörun var staðfest alger svörun (CR) eða staðfest hlutasvörun (PR); hlutfall var reiknað út frá sjúklingum sem voru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar

³ 95% öryggisbil fyrir tvíkostagreiningu með einu sýni (one sample binomial) með aðferð Pearson-Clopper

⁴ U.þ.b. 95% öryggisbil fyrir mismun á tveimur áhættuhlutföllum, með aðferð Hauck-Anderson

⁵ log-rank próf (lagskipt)

⁶ Frumgreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 12. desember 2012 og er talin vera lokagreining

⁷ Eftirfylgnigreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 7. mars 2014

⁸ p-gildi er eingöngu sýnt í lýsandi tilgangi

Tafla 26 Niðurstöður varðandi heildarlífur úr GOG-0240 rannsókninni, sundurliðaðar eftir rannsóknarmeðferð

Samanburður á meðferðum	Aðrir þættir	Heildarlífur – frumgreining ¹ Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	Heildarlífur – eftirfylgnigreining ² Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)
Bevacízumab borið saman við Ekki	Cisplatín + Paklítaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 eða 14,3 mánuðir; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 eða 15,0 mánuðir; p = 0,0584)
	Tópótekan + Paklítaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 eða 11,9 mánuðir; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 eða 12,0 mánuðir; p = 0,1342)
Tópótekan+P aklítaxel borið saman við Cisplatín+ Paklítaxel	Bevacízuma b	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 eða 17,5 mánuðir; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 eða 17,5 mánuðir; p = 0,3769)
	Ekki bevacízumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 eða 14,3 mánuðir; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 eða 15,0 mánuðir; p = 0,6267)

¹ Frumgreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 12. desember 2012 og er talin vera lokagreining

² Eftirfylgnigreining var gerð með lokadag gagnasöfnunar 7. mars 2014; öll p-gildi eru eingöngu sýnd í lýsandi tilgangi

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á bevacízumabi hjá öllum undirhópum barna fyrir brjóstakrabbamein, kirtilkrabbamein (adenocarcinoma) í ristli og endaparmi, lungnakrabbamein (bæði af smáfrumugerð og sem ekki er af smáfrumugerð), krabbamein í nýrum eða nýrnaskjóðum (renal pelvis) (að undanskildu nýrnakímfrumnaæxli (nephroblastoma, Wilms æxli), nýrnakímfrumnaforstigsæxli

(nephroblastomatosis), glærufrumukrabbameini (clear cell sarcoma), nýrakirtilsarkmeini (mesoblastic nephroma), nýnamergskrabbameini (renal medullary carcinoma) og staffrumukrabbameini í nýrum (rhabdoid tumour of the kidney)), krabbamein í eggjastokkum (að undanskildum rákvöðvasarkmeinum og kímfrumuæxlum), krabbamein í eggjaleiðurum (að undanskildum rákvöðvasarkmeinum og kímfrumuæxlum), krabbamein í lífhimnu (að undanskildum kímfrumuæxlum (blastomas) og sarkmeinum (sarcomas)) og krabbamein í leghálsi og legi.

Efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma)

Í tveimur fyrri rannsóknum á alls 30 börnum eldri en 3 ára, með endurkomið eða illvígt efsta stigs tróðæxli sást engin æxlishefjandi virkni af meðferð með bevacízumabi og írínótekani (CPT-11). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að ákvarða öryggi og verkun bevacízumabs hjá börnum með nýgreint efsta stigs tróðæxli.

- Í rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu sömu meðhöndlun (PBTC-022) var 18 börnum með endurtekið eða illvígt efsta stigs tróðæxli annars staðar en í brú (non-pontine) (þ.á.m. 8 með nýgreind heilaæxli (glioblastoma) [WHO stig IV], 9 með stjarnfrumnæxli (anaplastic astrocytoma) [stig III] og 1 með griplufrumnæxli (anaplastic oligodendroglioma) [stig III]) gefið bevacízumab (10 mg/kg) með tveggja vikna millibili og síðan bevacízumab ásamt CPT-11 (125-350 mg/m²) einu sinni á tveggja vikna fresti fram að versnun sjúkdóms. Engin hlutlæg svörun (alger svörun eða hlutasvörun) sást með myndgreiningu (Macdonald viðmið). Meðal eituráhrifa og aukaverkana voru slagæðaháþrýstingur og þreyta ásamt minnkað blóðflæði (ischaemia) af völdum súrefnisskorts í miðtaugakerfi, með bráðum skorti á taugavirkni.
- Í afturskyggðri rannsókn á einni sjúkrastofnun voru 12 börn með endurkomið eða illvígt efsta stigs tróðæxli (3 með WHO stig IV, 9 með stig III) meðhöndluð hvert á eftir öðru (2005 til 2008) með bevacízumabi (10 mg/kg) og írínótekani (125 mg/m²) á tveggja vikna fresti. Engin alger svörun sást, en hlutasvörun sást hjá 2 sjúklingum (Macdonald viðmið).

Í slembiráðaðri II. stigs rannsókn (BO25041) fengu alls 121 sjúklingur á aldrinum ≥ 3 ára til <18 ára með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) geislameðferð (RT) eftir skurðaðgerð auk viðbótarmeðferðar með temozolómíði (T), með eða án bevacízumabs: 10 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti.

Rannsóknin náði ekki aðalendapunktinum, sem var að sýna fram á marktæka bætingu á lifun án meintilvika (event-free survival, EFS) (metið af miðlægi matsnefnd, Central Radiology Review Committee) þegar bevacízumabi var bætt við meðferð hjá hópnum sem fékk RT/T, borið saman við RT/T eingöngu (áhættuhlutfall = 1,44; 95% öryggisbil: 0,90; 2,30). Þessar niðurstöður voru í samræmi við niðurstöður ýmissa næmisgreininga hjá undirhópnum sem skipta máli klínískt. Niðurstöður varðandi alla aukaendapunkta (lifun án meintilvika að mati rannsakenda, hlutlægt svörunarhlutfall og heildarlifun) voru í samræmi að því leyti að þær sýndu enga bætingu sem tengdist því að bæta bevacízumabi við meðferð hjá hópnum sem fékk RT/T, borið saman við RT/T eingöngu.

Í BO25041-rannsókninni var ekki sýnt fram á klínískan ávinning af því að bæta bevacízumabi við RT/T- meðferð hjá 60 börnum sem unnt var að meta með nýgreint efsta stigs tróðæxli (high-grade glioma) ofan hnykiltjalds (supratentorial), neðan hnykiltjalds (infratentorial), í litla heila (cerebellar) eða í stoð (peduncular) (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

Sarkmein í mjúkvefjum

Í slembiráðaðri II. stigs rannsókn (BO20924) fengu alls 154 sjúklingar á aldrinum ≥ 6 mánaða til <18 ára, með nýgreint rákvöðvasarkmein með meinvörpum eða önnur sarkmein í mjúkvefjum venjulega meðferð (innleiðslumeðferð með IVADO/IVA $\pm$ staðbundin meðferð, sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð með vinorelbini og cýklófosfamíði), með eða án bevacízumabs (2,5 mg/kg/viku) og var heildarlengd meðferðar u.þ.b. 18 mánuðir. Þegar lokafrumgreining var gerð var ekki tölfraðilega marktækur munur á meðferðarhópnum tveimur með tilliti til aðalendapunktsins, lifunar án meintilvika (event-free survival, EFS) að mati óháðrar matsnefndar, og var áhættuhlutfallið 0,93 (95% öryggisbil: 0,61; 1,41; p-gildi = 0,72). Munur á hlutlægu svörunarhlutfalli milli

meðferðarhópanna tveggja, fyrir þá fáu sjúklinga sem voru með metanleg æxli í upphafi rannsóknarinnar og voru með staðfesta svörun áður en þeir fengu staðbundna meðferð, var 18% að mati óháðrar matsnefndar (öryggisbil: 0,6%; 35,3%): 27/75 sjúklingum í hópnum sem fékk krabbameinslyf (36,0%, 95% öryggisbil: 25,2%; 47,9%) og 34/63 sjúklingum í hópnum sem fékk krabbameinslyf ásamt bevacízumabi (54,0%, 95% öryggisbil: 40,9%; 66,6%). Lokagreining á heildarlífun sýndi engan marktækan klínískan ávinning af því að bæta bevacízumabi við krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingahóp.

Í klínísku rannsókninni BO20924, sem gerð var hjá 71 barni (frá 6 mánaða til innan við 18 ára að aldri) sem unnt var að meta og voru með rákvöðvasarkmein (rhabdomyosarcoma) með meinvörpum, eða önnur sarkmein í mjúkvefjum, var ekki sýnt fram á klínískan ávinning af því að bæta bevacízumabi við venjulega meðferð (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

Tíðni aukaverkana, þ.m.t. aukaverkana af alvarleikastigi ≥ 3 og alvarlegra aukaverkana, var svipuð í báðum meðferðarhópnum. Engar aukaverkanir leiddu til dauðsfalla í meðferðarhópnum; öll dauðsföll voru talin stafa af versnun sjúkdómsins. Hjá þessum hópi barna virtist þólast vel að bæta bevacízumabi við fjölþætta venjulega meðferð.

5.2 Lyfjahlvörf

Upplýsingar um lyfjahlvörf fyrir bevacízumab eru fáanlegar úr tíu klínískum rannsóknum á sjúklingum með föst æxli. Í öllum klínískum rannsóknum var bevacízumab gefið sem innrennsli í bláæð. Innrennslis hraðiinn byggðist á því hvernig lyfið þoldist og var byrjunarinnrennslistími 90 mínútur. Lyfjahlvörf bevacízumabs voru línuleg við skammta á bilinu 1 til 10 mg/kg.

Dreifing

Dæmigert rúmmál miðhólfs (V_c) var 2,73 l fyrir konur í sjúklingahóp og 3,28 l fyrir karla í sjúklingahóp, en það er innan þeirra marka sem lýst hefur verið fyrir IgG og önnur einstofna mótefni. Dæmigert rúmmál úthólfs (V_p) var 1,69 l fyrir konur í sjúklingahóp og 2,35 l fyrir karla í sjúklingahóp þegar bevacízumab er gefið samhliða æxlishefjandi lyfjum. Karlar í sjúklingahóp höfðu stærra V_c (+20%) en konur í sjúklingahóp, að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Umbrot

Mat á umbrotum bevacízumabs hjá kaninum eftir einn skammt af ¹²⁵I-bevacízumabi í bláæð gaf til kynna að umbrotasniðið væri svipað því sem búast má við fyrir upprunalega IgG sameind sem bindur ekki VEGF. Umbrot og brotthvarf bevacízumabs er svipað og fyrir innrænt IgG, þ.e. próteinsundrandi niðurbrot í gegnum líkamann, þar með taldar innanþekjufrumur, og byggir ekki aðallega á brotthvarfi um nýru og lifur. Binding IgG við FcRn viðtakann leiðir til varnar gegn umbroti í frumum og langs lokahelmingunartíma.

Brotthvarf

Úthreinsun nemur að meðaltali sem svarar 0,188 og 0,220 l/dag hjá hvorum um sig, konum og körlum í sjúklingahóp. Úthreinsun bevacízumabs hjá körlum í sjúklingahóp var hærra (+ 17%) en hjá konum í sjúklingahóp, að teknu tilliti til líkamsþyngdar. Samkvæmt tveggja hólfa líkaninu er helmingunartími brotthvarfs 18 dagar hjá dæmigerðri konu í sjúklingahóp og 20 dagar hjá dæmigerðum karli í sjúklingahóp.

Lágt albúmín og mikið æxlisálág gefa yfirleitt til kynna hversu alvarlegur sjúkdómurinn er. Úthreinsun bevacízumabs var um 30% hraðari hjá sjúklingum með lág gildi albúmíns í sermi og 7% hraðari hjá sjúklingum með meira æxlisálág samanborið við dæmigerðan sjúkling með miðgildi albúmíns- og æxlisálágs.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Gerð var þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum og börnum til þess að meta áhrif lýðfræðilegra einkenna. Hjá fullorðnum leiddu niðurstöðurnar ekki í ljós neinn marktækan mun á lyfjahlvörfum bevacízumabs með tilliti til aldurs.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum bevacízúmabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem nýrun eru ekki aðallíffærið fyrir umbrot eða útskilnað bevacízúmabs.

Skert lifrastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum bevacízúmabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi þar sem lifrin eru ekki aðallíffærið fyrir umbrot eða útskilnað bevacízúmabs.

Börn

Lyfjahvörf bevacízúmabs voru metin hjá 152 börnum, unglingum og ungum fullorðnum einstaklingum (á aldrinum 7 mánaða til 21 árs, 5,9 til 125 kg), í 4 klínískum rannsóknum, þar sem notuð var þýðisgreining á lyfjahvörfum. Niðurstöður varðandi lyfjahvörf sýna að úthreinsun og dreifingarrúmmál bevacízúmabs séu sambærileg hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum, að teknu tilliti til líkamsþyngdar og var tilhneiging til minni útsetningar með minnkandi líkamsþyngd. Ekki voru tengsl milli aldurs og lyfjahvarfa bevacízúmabs að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Lyfjahvörf bevacízúmabs voru vel skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá börnum, sem gerð var hjá 70 sjúklingum í BO20924-rannsókninni (1,4 til 17,6 ára; 11,6 til 77,5 kg) og 59 sjúklingum í BO25041-rannsókninni (1 til 17 ára; 11,2 til 82,3 kg). Í BO20924-rannsókninni var útsetning fyrir bevacízúmabi almennt minni en hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi sem fékk sama skammt. Í BO25041-rannsókninni var útsetning fyrir bevacízúmabi svipuð og hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi sem fékk sama skammt. Í báðum rannsóknum var tilhneiging til minni útsetningar fyrir bevacízúmabi með minnkandi líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á cýnómolgusöpum sem stóðu í allt að 26 vikur sást afbrigðilegur líkamsvöxtur hjá ungum dýrum með opnar vaxtarplötur við meðalsermispéttni bevacízúmabs undir þeirri meðal lækningalegu sermispéttni sem búast má við hjá mönnum. Í kaninum var sýnt fram á að bevacízúmab hamlaði því að sár gréru við skammta undir ráðlögðum meðferðarskammti. Sýnt var fram á að áhrif á að sár gréru gengu að fullu til baka.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar til þess að meta möguleikann á að bevacízúmab valdi stökkbreytingum og krabbameini.

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á dýrum til þess að meta áhrif á frjósemi. Þó má gera ráð fyrir óæskilegum áhrifum á frjósemi kvendýra þar sem rannsóknir á eituráhrifum við endurtekna skammta hjá dýrum hafa sýnt fram á hömlur á þroska eggbúa og minnkun/skort á gulbúum og lækkun á þyngd eggjastokka og legs sem því tengist, sem og fækkun tíðahringja.

Sýnt hefur verið fram á að bevacízúmab hefur eituráhrif á fósturvísa og er vansköpunarvaldandi þegar það er gefið kaninum. Meðal þeirra áhrifa sem komu fram var lækkun á líkamsþyngd móðurdýrs og fósturs, aukinn fjöldi fósturláta og aukin tíðni sértækra, sýnilegra vanskapana og vanskapana á beinagrind hjá fósturum. Óæskileg áhrif á fóstur komu fram við alla rannsóknarskammta, en minnsti skammturinn olli meðalsermispéttni sem var um þrisvar sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu 5 mg/kg á 2 vikna fresti. Upplýsingar um vanskapanir á fósturum sem sést hafa eftir markaðssetningu lyfsins eru í kafla 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf og kafla 4.8 Aukaverkanir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Trehalósa-dihýdrat

Natríumfosfat

Pólýsorbit 20

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Þéttniháð rýrnun á bevacízumabi kom fram þegar það var þynnt með glúkósalausnum (5%).

6.3 Geymslupól

Hettuglas (órofið)

4 ár (100 mg / 4 ml).

4 ár (400 mg / 16 ml).

Þynnt lyf

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í notkun í allt að 60 daga við 2°C til 8°C eftir þynningu og í allt að 7 daga við hitastig sem fer ekki yfir 30°C í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki gert, er geymslutími og aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og ætti yfirleitt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt undir eftirliti og við gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

4 ml af lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (klóróbútýlgúmmí) sem inniheldur 100 mg af bevacízumabi.

Pakkningar með 1 og 10 hettuglösum.

16 ml af lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (klóróbútýlgúmmí) sem inniheldur 400 mg af bevacízumabi.

Pakkningar með 1, 2 og 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Starfsfólk í heilbrigðisþjónustu á að undirbúa Vegzelma að viðhafðri smitgát til að gæta þess að tryggja að blönduð lausnin sé sæfð. Notaðu á sæfða nál og sprautu til að undirbúa Vegzelma.

Draga á upp það magn af bevacízumabi sem þarf og þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf að því rúmmáli sem ætlað er fyrir skammt. Styrkleiki endanlegrar bevacízumab lausnar á að vera á bilinu 1,4 mg/ml til 16,5 mg/ml. Í flestum tilvikum er hægt að þynna það magn af Vegzelma sem á að nota með 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf að heildarrúmmáli 100 ml.

Skoða á stungulyf með berum augum fyrir gjöf með tilliti til agna og upplitar.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Vegzelma og poka eða innrennslibúnaðar úr pólývínýl klóríði eða pólýólefini.

Vegzelma er einungis einnota þar sem lyfið inniheldur ekki rotvarnarefni. Farga skal öllum lyfjaleifum

og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Vegzelma 100 mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400 mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. ágúst 2022
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Suður-Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Spánn

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vegzelma 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bevacízumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Trehalós díhýdrat, natríum fosfat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 4 ml

10 hettuglös með 4 ml

100 mg/4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. (2°C-8°C)
Má ekki frjósa

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1667/001 1 hettuglas
EU/1/22/1667/003 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vegzelma 25 mg/ml Sæft þykkni
bevacízumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/4 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vegzelma 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bevacízumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg af bevacízumabi í 16 ml þykkni.

3. HJÁLPAREFNI

Trehalós díhýdrat, natríum fosfat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 16 ml

2 hettuglös með 16 ml

10 hettuglös með 16 ml

400 mg/16 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6 SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. (2°C-8°C)

Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Búdapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1667/002 1 hettuglas
EU/1/22/1667/004 10 hettuglös
EU/1/22/1667/005 2 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vegzelma 25 mg/ml Sæft þykkni
bevacízumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

400 mg/16 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vegzelma 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn bevacízúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vegzelma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vegzelma
3. Hvernig nota á Vegzelma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vegzelma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vegzelma og við hverju það er notað

Vegzelma inniheldur virka efnið bevacízúmab sem er manngert, einstofna mótefni (tegund próteína sem venjulega eru framleidd af ónæmiskerfinu til að aðstoða við varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini). Bevacízúmab binst sértækt próteini sem kallast vaxtarþáttur innanþekju æða í mönnum (VEGF, vascular endothelial growth factor) og er að finna í þekju blóð- og vessaæða líkamans. VEGF- próteinið veldur því að æðar í æxlum vaxa, en þær sjá æxlinu fyrir næringu og súrefni. Þegar bevacízúmab hefur bundist VEGF er komið í veg fyrir æxlisvöxt með því að hamlar vexti æðanna sem sjá æxlinu fyrir næringu og súrefni.

Vegzelma er lyf sem notað er hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið krabbamein í þörmum, þ.e. ristli eða endaparmi. Vegzelma er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín lyf.

Vegzelma er einnig notað til meðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar það er notað hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein er það gefið með krabbameinslyfjum sem kallast paklitaxel eða capecítabín.

Vegzelma er einnig notað til meðferðar við langt gengnu lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð hjá fullorðnum sjúklingum. Vegzelma er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platinum.

Vegzelma er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, þegar krabbameinsfrumurnar eru með tiltekna stökkbreytingar í próteini sem nefnist EGFR (epidermal growth factor receptor, viðtaki fyrir þekjufrumuvaxtarþátt). Vegzelma er þá gefið ásamt erlótíníbi.

Vegzelma er einnig notað til meðferðar við langt gengnu nýrnakrabbameini hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar það er notað hjá sjúklingum með nýrnakrabbamein er það gefið með annarri tegund af lyfi sem nefnist interferón.

Vegzelma er einnig notað til meðferðar við langt gengnu þekjufrumukrabbameini í eggjastokkum, krabbameini í eggjaleiðurum og krabbameini í lífhimnu hjá fullorðnum sjúklingum. Þegar lyfið er notað hjá sjúklingum með þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein í lífhimnu er það notað ásamt carboplatíni og paklítaxeli.

Þegar lyfið er notað handa fullorðnum sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein sem á upptök í lífhimnu þar sem sjúkdómur hefur komið upp aftur a.m.k. 6 mánuðum eftir síðustu krabbameinsmeðferð með lyfi sem inniheldur platínu, er Vegzelma gefið ásamt carboplatíni og gemcitabíni eða ásamt carboplatíni og paklítaxeli.

Þegar lyfið er notað handa fullorðnum sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, krabbamein í eggjaleiðurum eða krabbamein sem á upptök í lífhimnu þar sem sjúkdómur hefur komið upp aftur áður en 6 mánuðir eru liðnir frá síðustu krabbameinsmeðferð með lyfi sem inniheldur platínu, er Vegzelma gefið ásamt paklítaxeli, tópotekani eða pegýleruðu doxórúbicíni í lípósómum.

Vegzelma er einnig notað handa fullorðnum sjúklingum til meðferðar við krabbameini í leghálsi sem er þrálátt, endurkomið eða með meinvörpum. Vegzelma er gefið ásamt paklítaxeli og cisplatíni eða paklítaxeli og tópotekani hjá sjúklingum sem ekki geta fengið meðferð með platínusamböndum.

2. Áður en byrjað er að nota Vegzelma

Ekki má nota Vegzelma

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir Vegzelmai eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir frumuafurðum úr eggjastokkum kínaverskra hamstra (CHO) eða öðrum raðbrigða manna- eða mannaaðlöguðum mótefnum.
- ef þungun er til staðar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vegzelma er notað.

- Hugsanlegt er að Vegzelma auki hættu á því að fram komi rof í þarmavegg. Ef þú ert með sjúkdóma sem valda bólgu í kviðarholi (t.d. sarpbólgu, magasár, ristilbólgu sem tengist krabbameinslyfjameðferð) skaltu ræða við lækinn.
- Vegzelma getur aukið hættu á myndun afbrigðilegra tenginga eða ganga milli tveggja líffæra eða æða. Hætta á myndun tenginga milli legganga og einhvers hluta meltingarvegar getur verið aukin hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem er þrálátt og endurkomið eða með meinvörpum.
- Lyfið getur aukið hættuna á blæðingu eða að sár grói ekki eftir skurðaðgerð. Ef uppskurður er fyrirhugaður, ef stór skurðaðgerð hefur verið framkvæmd á síðastliðnum 28 dögum eða ef sár hafa enn ekki gróið eftir skurðaðgerð, á ekki að nota þetta lyf.
- Vegzelma getur aukið hættu á því að fram komi alvarlegar sýkingar í húð eða dýpri vefjalögum undir húð, einkum ef göt hafa komið á meltingarveg eða vandamál hafa verið með sáragræðslu.
- Vegzelma getur aukið líkur á háum blóðþrýstingi. Ef þú ert með háan blóðþrýsting sem er ekki haldið í skefjum með blóðþrýstingslyfjum skaltu ræða við lækinn, þar sem mikilvægt er að ganga úr skugga um að blóðþrýstingurinn sé í lagi áður en meðferð með Vegzelma er hafin.
- Ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.

- Lyfið eykur hættu á að prótein sé í þvagi, einkum ef þú ert með háan blóðþrýsting.
- Hætta á blóðtappa í slagæðum (ein gerð æða) getur aukist ef þú ert eldri en 65 ára, ef þú ert með sykursýki eða ef þú hefur áður fengið blóðtappa í slagæð. Ræddu við lækni þinn, þar sem blóðtappar í slagæð geta leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls
- Vegzelma getur einnig aukið hættu á blóðtappa í bláæðum (ein gerð æða).
- Lyfið getur valdið blæðingu, einkum æxlistengdri blæðingu. Ræddu við lækinn ef þú eða fjölskylda þín hafið tilhneigingu til blæðingavanda eða ef þú tekur blóðþynningarlyf af einhverjum ástæðum.
- Hugsanlegt er að Vegzelma geti valdið blæðingu í eða við heila. Ræddu þetta við lækinn ef þú ert með krabbamein með meinvörpum sem hefur áhrif á heilann.
- Hugsanlegt er að Vegzelma geti aukið hættu á blæðingum í lungum, þar með talið blóðhósta og blóðspýtingu. Ræddu við lækinn ef þú hefur tekið eftir slíku.
- Vegzelma getur aukið hættuna á hjartabilun. Mikilvægt er að lækinn viti hvort þú hefur nokkurn tíma fengið antracýklín (t.d. doxórúbín sem er sérstök gerð krabbameinslyfja, notuð til að meðhöndla sumar tegundir krabbameins) eða fengið geislameðferð á brjóstkassa eða ert með hjartasjúkdóm.
- Lyfið getur valdið sýkingum og fækkað daufkyrningum í blóði þínu (tegund blóðfrumna sem er mikilvæg fyrir varnir gegn bakteríum).
- Hugsanlegt er að Vegzelma geti valdið ofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmislosti) og/eða innrennslisviðbrögðum (viðbrögðum sem tengjast lyfjagjöfinni). Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur áður fundið fyrir vandamálum eftir inndælingu lyfja, svo sem sundli/yfirliðstilfinningu, andnað, þrota eða útbrotum á húð.
- Sjaldgæfur taugakvilli sem kallast, afturkræfur aftari heilakvilli (PRES), hefur verið tengdur meðferð með Vegzelma. Ef þú ert með höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða flog með eða án hækunar á blóðþrýstingi skalt þú hafa samband við lækinn.

Þetta á að ræða við lækinn, jafnvel þótt lýsingarnar hér að ofan eigi aðeins við um liðna atburði.

Áður en þú færð Vegzelma og meðan á meðferð með Vegzelma stendur:

- ef þú ert með eða hefur verið með verk í munni, tönnum og/eða kjálka, þrota eða sár í munni, dofa eða tilfinningu um aukna þyngd kjálka eða ef tennur losna skalt þú láta lækinn eða tannlækni vita tafarlaust,
- ef til stendur að þú gangist undir ífarandi tannmeðferð eða tannaðgerð; láttu tannlækinn vita að þú fáiir Vegzelma (bevacízumab), einkum ef þú færð samtímis eða hefur áður fengið bisfosfónöt með inndælingu í æð.

Hugsanlega verður þér ráðlagt að fara í skoðun hjá tannlækni áður en þú hefur meðferð með Vegzelma.

Börn og unglingar

Notkun Vegzelma handa börnum og unglingum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og ávinning hjá þessum sjúklingahópum.

Tilkynnt hefur verið um beindrep annars staðar en í kjálka hjá sjúklingum undir 18 ára aldri sem hafa

fengið meðferð með bevacízumabi.

Notkun annarra lyfja samhliða Vegzelma

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Gjöf Vegzelma samtímis öðru lyfi sem nefnist sunitiníb malat (notað við krabbameini í nýrum og meltingarfærum), getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Ræddu við lækninn til að ganga úr skugga um að þú fáið þessi lyf ekki samtímis.

Láttu lækninn vita ef þú færð meðferð sem byggir á platínusamböndum eða taxönum við lungnakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum. Slík meðferð ásamt Vegzelma getur aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum.

Láttu lækninn vita ef þú hefur nýverið fengið eða ert í geislameðferð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Þetta lyf má ekki nota á meðgöngu. Vegzelma getur skaðað ófætt barn þar sem það getur stöðvað myndun nýrra æða. Læknirinn á að gefa ráð varðandi notkun getnaðarvarna meðan á meðferð með Vegzelma stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af Vegzelma.

Láta skal lækninn vita tafarlaust ef um þungun er að ræða eða hún á sér stað meðan á meðferð með lyfi þessu stendur eða þungun er ráðgerð í nánustu framtíð.

Brjóstagjöf má ekki eiga sér stað meðan á meðferð með Vegzelma stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af Vegzelma þar sem lyfið getur truflað vöxt og þroska barnsins.

Vegzelma getur skert frjósemi kvenna. Ræddu við lækninn til að fá frekari upplýsingar. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að Vegzelma skerði hæfni til aksturs eða stjórnunar tækja eða véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um svefndrunga og yfirlið í tengslum við notkun Vegzelma. Ef þú finnur fyrir einkennum sem hafa áhrif á sjón þína, einbeitingu eða viðbragðsgetu skalt þú ekki aka eða stjórna vélum fyrr en einkennin ganga til baka.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,4 mg af pólýsorbati 20 í hverjum ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Vegzelma

Skömmtun og tíðni lyfjagjafar

Skammturinn af Vegzelma fer eftir líkamsþyngd og þeirri gerð krabbameins sem meðhöndla á. Ráðlagður skammtur er 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eða 15 mg á hvert kíló líkamsþyngdar sjúklings. Læknirinn ávísar þeim skammti af Vegzelma sem hentar hverjum og einum. Vegzelma er gefið einu sinni á 2 eða 3 vikna fresti. Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir svörun við meðferðinni, en meðferð með Vegzelma á að halda áfram þar til lyfið hættir að stöðva æxlisvöxtinn. Læknirinn ræðir þetta við sjúklinginn.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Vegzelma er innrennslisþykknir fyrir innrennslislyf. Í samræmi við ávísaðan skammt er allt innihald Vegzelma hettuglassins eða hluti þess þynnt með natríumklóríð lausn fyrir notkun. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þynnta Vegzelma lausnina með innrennsli í bláæð (um æðaslöngu). Fyrsta innrennslið er gefið á 90 mínútum. Ef það þolist vel, má gefa annað innrennslið á 60 mínútum. Síðari innrennsli má gefa á 30 mínútum.

Rjúfa á gjöf Vegzelma um hríð

- ef blóðþrýstingur verður verulega hár svo meðhöndla þarf með blóðþrýstingslyfjum,
- ef upp koma vandamál við að sár grói eftir skurðaðgerð,
- við skurðaðgerð.

Hætta á alveg að gefa Vegzelma ef fram kemur

- verulega hár blóðþrýstingur sem ekki nást tök á með blóðþrýstingslyfjum eða ef skyndilega verður mikil hækkun á blóðþrýstingi,
- prótein í þvagi ásamt bjúg í líkamanum,
- rof á þarmavegg,
- óeðlileg tenging eða göng milli barka og vélinda, milli innvortis líffæra og húðar, milli legganga og einhvers hluta meltingarvegjar eða milli annarra vefja sem almennt tengjast ekki (fistill), og læknirinn metur að sé alvarlegt,
- alvarleg sýking í húð eða dýpri vefjalögum undir húð,
- blóðtappi í slagæðum,
- blóðtappi í lungnaæðum,
- hvers kyns alvarleg blæðing.

Ef stærri skammtur af Vegzelma en mælt er fyrir um er gefinn

- getur komið fram alvarlegt mígreni. Ef slíkt gerist, á að tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust.

Ef Vegzelma skammtur gleymist

- ákveður læknirinn hvenær gefa á næsta skammt af Vegzelma. Þetta á að ræða við lækinn.

Ef meðferð með Vegzelma er hætt

Ef Vegzelma meðferð er stöðvuð, geta áhrif á æxlisvöxt stöðvast. Ekki á að stöðva Vegzelma meðferð án þess að það hafi verið rætt við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Neðangreindar aukaverkanir komu fram þegar Vegzelma var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Ekki er þar með sagt að þessar aukaverkanir hafi endilega verið af völdum Vegzelma.

Ofnæmisviðbrögð

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð skaltu gera læknum eða heilbrigðisstarfsmanni viðvart án tafar. Einkennin geta m.a. verið öndunarerfiðleikar eða verkur fyrir brjósti. Þú gætir einnig fundið fyrir roða eða hita í húð eða útbrotum, kuldahrolli og skjálfta, ógleði eða uppköstum, þrota, yfirliðstilfinningu, hröðum hjartslætti og meðvitundarleysi.

Leitið tafarlaust aðstoðar ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir.

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) eru:

- hár blóðþrýstingur,
- doði eða náladofi í höndum eða fótum,
- fækkun frumna í blóði, þar á meðal hvítu blóðkorna sem hjálpa við að vinna á sýkingum (þessu getur fylgt hiti) og frumna sem hjálpa til við storknun blóðsins,
- þróttleysis- og máttleysistilfinning,
- þreyta,
- niðurgangur, ógleði, uppköst og kviðverkir.

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:

- garnarof,
- blæðing, að meðtalinni blæðingu í lungum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð,
- stífla í slagæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í bláæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í lungnaæðum af völdum blóðtappa,
- stífla í bláæðum í fótleggjum af völdum blóðtappa,
- hjartabilun,
- erfiðleikar við að fá sár til að gróa eftir skurðaðgerð,
- roði, flögnun, eymsli, verkur eða blöðrumyndun á fingrum eða fótum
- fækkun rauðra blóðkorna í blóði,
- þróttleysi,
- kvillar í maga eða meltingarvegi,
- vöðvaþrautir og liðverkir, máttleysi í vöðvum,
- munnþurrkur ásamt þorsta og/eða minna eða dekkra þvag,
- bólga í slímhúð í munni eða meltingarvegi, lungum eða loftvegum, æxlunarfærum eða þvagrás,
- sár í munni eða vélinda, sem geta valdið verkjum og kyngingarerfiðleikum,
- verkur, að meðtöldum höfuðverk, bakverk og verk á grindarholssvæði eða endaparmssvæði,
- staðbundin uppsöfnun graftar,
- sýking, og einkum sýking í blóði eða blöðru,
- minnkað blóðstreymi til heila eða heilablóðfall,
- syfja,
- blóðnasir,
- aukinn hjartsláttur (púls),
- teppa í þörmum,
- óeðlilegar þvagprufur (prótein í þvagi),
- mæði eða lítið magn af súrefni í blóði,
- sýkingar í húð eða dýpri lögum undirhúðar,
- fistlar: óeðlileg tenging sem líkist röri milli innvortis líffæra og húðar eða annarra vefja sem almennt tengjast ekki, þ.m.t. tengingar milli legganga og meltingarvegjar hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi,
- ofnæmisviðbrögð (meðal einkenna geta verið öndunarerfiðleikar, roði í andliti, útbrot, lágur blóðþrýstingur eða hár blóðþrýstingur, lítill súrefnismettun í blóði, brjóstverkur eða ógleði/uppköst).

Meðal alvarlegra aukaverkana sem geta verið **mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af

hverjum 1.000) eru:

- skyndileg alvarleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, þrota, yfirliðstilfinningu, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðafnæmislost).

Meðal aukaverkana sem geta verið alvarlegar en **tíðni er ekki þekkt** (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) eru:

- alvarleg sýking í húð eða dýpri vefjalögum undir húð, einkum ef meltingarvegur hefur rofnað eða ef erfiðleikar hafa verið við að fá sár til að gróa,
- skert frjósemi hjá konum (sjá frekar í málsgreinunum fyrir neðan upptalningu aukaverkana),
- heilakvilli, meðal einkenna eru flog (kast), höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (afturkræfur aftari heilakvilli, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)),
- einkenni sem benda til breytinga á eðlilegri heilastarfsemi (höfuðverkur, sjóntruflanir, rugl eða flog), ásamt háum blóðþrýstingi,
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar),
- stífla í örmsmáum æðum í nýrum,
- óeðlilega hár blóðþrýstingur í lungnaæðum sem veldur auknu álagi á hægri helming hjartans,
- gat á brjósplötunni sem skilur að nasirnar (miðsnesi),
- gat á maga eða þörmum,
- opið sár eða gat á yfirborði maga eða smáparma (meðal einkenna geta verið kviðverkir, þembutilfinning, svartar og tjörukenndar hægðir eða blóð í hægðum eða blóðug uppköst),
- blæðing frá neðri hluta ristils,
- sár í tannholdi allt inn að kjálkabeini, sem gróa ekki og geta tengst verk og bólgu í nærliggjandi vefjum (sjá frekar í málsgreinunum fyrir neðan upptalningu aukaverkana),
- gat á gallblöðru (meðal einkenna geta verið kviðverkir, hiti eða ógleði/uppköst).

Leitið aðstoðar eins fljótt og hægt er ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) sem voru ekki alvarlegar eru meðal annars:

- hægðatregða,
- lystarleysi,
- hiti,
- augnkvillar (þar með talin aukin táraseyting),
- breyting á tali,
- breyting á bragðskyni,
- nefrennsli,
- húðþurrkur, flögnun og bólga í húð, breyting á litarafti,
- minnkuð líkamsþyngd,
- blóðnasir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) sem voru ekki alvarlegar eru meðal annars:

- raddbreytingar og hæsi.

Sjúklingar eldri en 65 ára eru í aukinni hættu á að fá eftirtaldar aukaverkanir:

- blóðtappi í slagæðum sem getur valdið heilablóðfalli eða hjartaslagi,
- fækkun hvítra blóðkorna í blóði og frumna sem hjálpa til við storknun blóðsins,
- niðurgangur,
- ógleði,
- höfuðverkur,
- þreyta,
- hár blóðþrýstingur.

Vegzelma getur einnig valdið breytingum á rannsóknarstofuprófum sem lækinn gerir. Meðal þeirra eru fækkun hvítra blóðkorna, einkum daufkyrninga (ein gerð hvítra blóðkorna sem stuðlar að vörnum

gegn sýkingum) í blóði, að prótein finnst í þvagi, lækkun á kalíum, natríum eða fosfór (steinefni) í blóði, hækkaður blóðsykur, hækkaður alkalískur fosfatasi (ensím), hækkað gildi kreatíníns í sermi (prótein sem mælt er í blóðsýnum til að athuga hversu vel nýru þín starfa); lækkun á blóðrauða (finnst í rauðum blóðkornum, sem súrefni berst með) sem getur verið alvarleg.

Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, þroti eða sár í munni, dofi eða tilfinning um aukna þyngd kjálka eða ef tennur losna, geta verið einkenni beinskemmda í kjálkanum (beindrep). Láttu lækinn eða tannlækni vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna.

Konur á barneignaraldri (konur sem hafa blæðingar) geta orðið varar við óreglulegar blæðingar eða að blæðingar falli úr og upplifað ófrjósemi. Konur sem hyggja á barneignir ættu að ræða þetta við lækinn áður en meðferð hefst.

Vegzelma hefur verið þróað og framleitt til meðferðar við krabbameini með innrennsli í blóðrás. Lyfið hefur ekki verið þróað og framleitt til inndælingar í auga. Slík notkun þess hefur því ekki verið samþykkt. Eftirtaldir aukaverkanir geta komið fram þegar bevacízúmabi er sprautað beint í auga (ósamþykkt notkun):

- sýking eða bólga í auganu sjálfu,
- rauð augu, litlar agnir eða blettir fyrir augum, augnverkur,
- blettir með leiftrum fyrir augum, sem geta leitt til sjónskerðingar,
- aukinn augnþrýstingur,
- blæðing í auga.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vegzelma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskju og merkimiða á hettuglasi á eftir skammstöfuninni EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Innrennslislausnir á að nota tafarlaust eftir þynningu. Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að geyma lausnina lengur en í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema innrennslislausnir hafi verið útbúnar í dauðhreinsuðu umhverfi. Ef lyfið hefur verið þynnt í dauðhreinsuðu umhverfi er Vegzelma stöðugt í 60 daga við 2°C til 8°C og 7 daga til viðbótar við 2°C til 30°C.

Ekki nota Vegzelma ef þú tekur eftir ögnum eða upplitun fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vegzelma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bevacízumab. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af bevacízumabi, sem samsvarar 1,4 til 16,5 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum. Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af bevacízumabi, sem samsvarar 1,4 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum. Hvert 16 ml hettuglas inniheldur 400 mg af bevacízumabi, sem samsvarar 16,5 mg/ml þegar þynnt er samkvæmt ráðleggingum.
- Önnur innihaldsefni eru trehalós díhýdrat, natríum fosfat, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Vegzelma og pakkingastærðir

Vegzelma er innrennslisþykkni, lausn. Þykknið er tær, litlaus eða fölbrúnn vökvi í glerhettuglasi með gúmmítappa. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af Vegzelmai í 4 ml af lausn eða 400 mg af Vegzelmai í 16 ml af lausn. Hver pakking af Vegzelma inniheldur 1 hettuglas, 2 hettuglös eða 10 hettuglös.

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Búdapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès
08290 Barcelona
Spánn

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir bevacizumab eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um hýalín teppandi smáæðakvilla í gauklum (hyaline occlusive glomerular microangiopathy) í birtum vísindagreinum, sem stundum gekk til baka þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og í ljósi þess að líklegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasamhengi milli notkunar bevacizumabs og hýjalínteppandi smáæðakvilla í gauklum sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda bevacizumab í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir bevacizumab telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjunum sem innihalda bevacizumab sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.