

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniams tirpalui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS**

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo\*.

Kiekviename 4 ml tūrio koncentrato flakone yra 100 mg bevacizumabo.

Kiekviename 16 ml tūrio koncentrato flakone yra 400 mg bevacizumabo.

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo rekomendacijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

\*Bevacizumabas yra rekombinacinis humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas pagal rekombinacinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

### **Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas**

Kiekviename 4 ml flakone yra 5,4 mg natrio.

Kiekviename 16 ml flakone yra 21,7 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniams tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis ar gelsvas skystis.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

MVASI derinant su chemoterapija, kurios pagrindas - fluoropirimidino dariniai, skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma, gydyti.

MVASI derinant su paklitakseliu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti. Kitos informacijos, pvz., apie žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*) rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

MVASI derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto gydyti metastazavusiu krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems kiti chemoterapijos preparatai, išskaitant taksanus ir antraciklinus, laikomi netinkamais. Pacientams, kurie per pastaruosius 12 mėnesių vartojo pagalbinę taksanų ir antraciklinų darinių chemoterapiją, neturėtų būti skiriamas gydymas MVASI derinyje su kapecitabinu. Kitos informacijos, pvz., apie HER2 rodmenį, prašome žiūrėti 5.1 skyriuje.

MVASI kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, skiriama pirmaeliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu nesmulkių ląstelinii plaučių vėžiu, kai histologiskai daugiausia kitokių nei plokščių ląstelių, gydymui.

MVASI derinant su erlotinibu skiriama pirmaeliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščių ląstelinii nesmulkių ląstelinii plaučių

vėžiu, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančią mutaciją, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

MVASI derinant su interferonu alfa-2a skiriamą kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusiu ir (arba) metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu.

MVASI derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skiriamą suaugusioms pacientėms pirmaeiliam progresavusio (III B, III C ir IV stadijų pagal Tarptautinę ginekologų ir akušerijų federacijos [FIGO] klasifikaciją) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplèvès vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių).

MVASI derinyje su karboplatina ir gemcitabinu arba derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skiriamą suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautraus epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplèvès vėžio recidyvas ir kurioms anksčiau nebuvu skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriais arba į KEAF receptorius veikiančiais preparatais, gydyti.

MVASI derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu skiriamą suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplèvès vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvu skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorius veikiančiais preparatais, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

MVASI derinyje su paklitakseliu ir cisplatiną arba alternatyviai derinyje su paklitakseliu ir topotekanu, jeigu negalima vartoti platinos preparatą, skiriamą suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

MVASI privalu vartoti prižiūrint priešnavikinių vaistinių preparatų vartojimo patirties turinčiam gydytojui.

### Dozavimas

#### *Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)*

Rekomenduojama MVASI dozė infuzuoti į veną yra 5 mg/kg ar 10 mg/kg kūno svorio kartą kas 2 savaites, arba 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg kūno svorio kartą kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

#### *Metastazavęs krūties vėžys (mKV)*

Rekomenduojama MVASI dozė – po 10 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 2 savaites, arba po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

#### *Nesmulkių ląstelinis plaučių vėžys (NSLPV)*

*Pirmaeilis gydymas neplokščiai ląsteliniu NSLPV sergantiems pacientams kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių*

MVASI skiriamą kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių iki 6 gydymo ciklų, po to skiriamą vien MVASI iki liga pradeda progresuoti.

Rekomenduojama MVASI dozė – po 7,5 mg/kg arba 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Klinikinis palankus poveikis NSLPV sergantiems pacientams įrodytas vartojant ir 7,5 mg/kg, ir 15 mg/kg dozes (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

*Pirmaeilis gydymas neplokšcialąsteliniu NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų*

EAFR mutacijos tyrimą reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą MVASI ir erlotinibo deriniu. Svarbu pasirinkti gerai validuotą ir patvirtintą tyrimo metodologiją, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų mutacijų nustatymo rezultatų.

Rekomenduojama kartu su erlotinibu skiriama MVASI dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri lašinama į veną kartą kas 3 savaites.

Rekomenduojama gydymą MVASI kartu su erlotinibu testi iki ligos progresavimo nustatymo.

Informacijos apie erlotinibo dozavimą ir vartojimo metodą ieškokite išsamioje erlotinibo skyrimo informacijoje.

*Progresavęs ir (arba) metastazavęs inkstyų ląstelių vėžys (mILV)*

Rekomenduojama MVASI dozė – po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites.

Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

*Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirmenis pilvaplėvės ertmės vėžys*

*Pirmaeilis gydymas.* MVASI skiriama kartu su karboplatina ir paklitakseliu iki 6 gydymo ciklų, toliau skiriama vien MVASI iki liga pradeda progresuoti arba daugiausia 15 mėnesių, arba kol pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis (priklausomai nuo to, kas pasireiškia pirmiau).

Rekomenduojama MVASI dozė – po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

*Platinos preparatams jautrios recidyvavusios ligos gydymas.* MVASI skiriama arba kartu su karboplatina ir gemcitabinu 6 gydymo ciklus ir iki 10 ciklų, arba kartu su karboplatina ir paklitakseliu 6 gydymo ciklus ir iki 8 ciklų, o toliau skiriama vien MVASI iki liga pradeda progresuoti.

Rekomenduojama MVASI dozė – po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

*Platinos preparatams atsparios recidyvavusios ligos gydymas.* MVASI skiriama kartu su vienu iš toliau nurodytų preparatų: paklitakseliu, topotekanu (vartojamu kartą per savaitę) ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Rekomenduojama MVASI dozė yra po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites. Kai MVASI skiriama kartu su topotekanu (vartojamu 1-5-ają dienomis kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo metu), rekomenduojama MVASI dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites. Gydymą rekomenduojama testi, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinės toksinis poveikis (žr. informaciją apie MO22224 tyrimą 5.1 skyriuje).

## Gimdos kaklelio vėžys

MVASI skiriama kartu su viena iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų: paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu.

Rekomenduojama MVASI dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Gydymą rekomenduojama testi, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinis toksinis poveikis (žr. 5.1 skyrių).

## Specialios pacientų grupės

### Senyvi patientai

Pacientams  $\geq 65$  metų amžiaus dozės keisti nereikia.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

### Vaiku populiacija

Bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Bevacizumabas nėra skirtas vaikų populiacijai vartoti gaubtinės ar tiesiosios žarnos, krūties, plaučių, kiaušidžių, kiaušintakių, pilvaplèvės, gimdos kaklelio ir inkstų vėžio gydymo indikacijoms.

### Vartojimo metodas

MVASI skirtas leisti į veną. Pradinę dozę reikia infuzuoti į veną per 90 minučių. Jeigu pirmoji infuzija yra gerai toleruojama, antrają dozę galima infuzuoti per 60 minučių. Jeigu 60 minučių infuzija gerai toleruojama, visas sekančias dozes galima infuzuoti per 30 minučių.

Vaisto į veną negalima sušvirkšti staiga arba iš karto.

Jeigu atsiranda nepageidaujamų reakcijų, dozės mažinti nerekomenduojama. Jei būtina, gydymą reikia visiškai nutraukti arba laikinai sustabdyti, kaip nurodyta 4.4 skyriuje.

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. MVASI infuzinių tirpalų negalima vartoti kartu su gliukozės tirpalais arba su jais maišyti. Ši vaistinį preparatą draudžiama maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjės jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjės jautrumas kininio žiurkėno kiaušidžių (angl. *Chinese hamster ovary*, CHO) ląstelių produktams arba kitiems rekombinaciniams žmogaus, arba humanizuotiems antikūnams.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

##### Skrandžio ir žarnų perforacijos ir fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali padidėti skrandžio ir žarnų perforacijos bei tulžies pūslės perforacijos rizika. Pacientams, serganties metastazavusia gaubtinės ar tiesiosios žarnos karcinoma, skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksny s galbūt uždegiminis procesas pilve, todėl šiuos pacientus reikia gyduti atsargiai. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sirgusioms ir MVASI vartojuisioms pacientėms anksčiau skirta radioterapija yra skrandžio ir žarnų perforacijos riziką didinantis veiksny, ir visoms pacientėms, kurioms pasireiškė skrandžio ir žarnų perforacija, anksčiau buvo skirta radioterapija. Pacientams, kuriems perforavo skrandis ar žarnos, vaisto reikia išvis nebeskirti.

##### Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriama bevacizumabo, padidėja fistulių tarp makšties ir bet kurios virškinimo trakto dalies (virškinimo trakto ir makšties fistulų) susidarymo rizika. Anksčiau skirta radioterapija yra reikšmingas virškinimo trakto ir makšties fistulų susidarymo riziką didinantis veiksny, ir visoms pacientėms, kurioms susidarė virškinimo trakto ir makšties fistulų, anksčiau buvo skirta radioterapija. Vėžio recidyvas anksčiau skirtos radioterapijos lauke yra papildomas svarbus virškinimo trakto ir makšties fistulų susidarymo riziką didinantis veiksny.

##### Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams gali būti padidėjusi fistulių susidarymo rizika. Pacientams, kuriems atsiranda tracheoezofaginė (TE) fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto – bendruosius nepageidaujamų reiškiniių toksiškumo kriterijus (NVI-BNRTK), 3 versiją), gydymą MVASI reikia išvis nutraukti. Apie tolesnį pacientų gydymą bevacizumabu, atsiradus kitokiu fistulių, informacijos turima mažai. Vidinės fistulės, atsiradusios ne virškinimo trakte, atvejais reikia apsvarstyti – ar nereikia MVASI išvis nebeskirti.

##### Žaizdos gjijimo komplikacijos (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabas gali nepalankiai veikti žaizdos gjimą. Gauta pranešimų apie sunkias mirčių lėmusias žaizdos gjijimo komplikacijas, išskaitant anastomozijų komplikacijas. Gydymas negalima pradėti mažiausiai 28 dieną po sunkesnės operacijos arba kol operacinė žaizda visiškai užgyja. Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu atsiranda žaizdos gjijimo komplikacijų, vaisto reikia nebeskirti tol, kol žaizda visiškai užgis. Gydymą preparatu reikia nutraukti, kai planuojama operacija.

Gauta pranešimų apie bevacizumabą vartojuisiems pacientams pasireiškusius retus nekrotizuojančio fascito, išskaitant mirčių lėmusius, atvejus. Ši būklė paprastai yra antrinė žaizdos gjijimo komplikacijų, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė. Pacientams, kuriems išsivysto

nekrotizuojantis fascitas, gydymą MVASI reikia nutraukti bei nedelsiant skirti tinkamas gydymo priemonės.

#### Hipertenzija (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad bevacizumabu gydytiems pacientams dažniau buvo hipertenzija. Klinikiniai saugumo tyrimo duomenys leidžia manyti, kad hipertenzijos dažnis turbūt priklauso nuo dozės. Prieš pradedant gydyti MVASI jau esanti hipertenzija turi būti tinkamai kontroliuojama. Apie bevacizumabo poveikį pacientams, sirgusiems nekontroliuojama hipertenzija prieš gydymo pradžią, informacijos nėra. Paprastai gydymo laikotarpiu rekomenduojamas kraujospūdžio monitoringas.

Dažniausiai hipertenzija buvo pakankamai kontroliuojama vartojant paciento individualiai situacijai tinkamą standartinę antihipertenzinę gydymą. Pacientams, kuriems taikoma cisplatinos darinių chemoterapija, hipertenzijai gydyti patartina diuretikų nevartoti. Jeigu ryškios hipertenzijos nepavyksta adekvačiai kontroliuoti antihipertenziniais vaistais arba pacientui kyla hipertenzinė krizė, arba hipertenzinė encefalopatija, gydymą MVASI reikia išvis nutraukti.

#### Užpakalinės grižtamosios encefalopatiros sindromas (UGES) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta retū pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsiranda požymiai ir simptomai, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui, kurio metu, tarp kitų, gali būti šie požymiai ir simptomai: prieplūliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būsena, sutrikęs regėjimas ar žievinis aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. UGES diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), tyrimu. Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojamas specifinis simptominis gydymas, išskaitant hipertenzijos kontroliavimą, kartu nutraukiant MVASI vartojimą. Ar saugu pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, vėl skirti bevacizumabu, nežinoma.

#### Proteinurija (žr. 4.8 skyrių)

Bevacizumabu gydomiems pacientams, kuriems buvo hipertenzija, gali būti didesnė proteinurijos rizika. Yra duomenų, leidžiančių manyti, kad visų laipsnių (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto – bendruosis nepageidaujamų reiškinijų toksišumo kriterijus [NVI-BNRTK 3 versiją]) proteinurija gali būti susijusi su doze. Prieš skiriant vaisto ir gydymo juo metu rekomenduojamas proteinurijos monitoringas, atliekant šlapimo analizę. 4-ojo laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) nustatyta iki 1,4 % pacientų, kuriems buvo skirta bevacizumabu. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinis sindromas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), gydymą reikia išvis nutraukti.

#### Arterijų tromboembolija (žr. 4.8 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu arterinės tromboembolijos reakcijų, išskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos prieplūlius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI), dažniau pasitaikė pacientams, vartojantiems bevacizumabą kartu su chemoterapiniais vaistais negu tiems, kurie buvo gydomi vien chemoterapiniais vaistais.

Gydomiems bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistais pacientams, kuriems jau buvo arterinė tromboembolija, diabetas ar vyresniems nei 65 metų pacientams gydymo metu gresia didesnė tromboembolinių reakcijų rizika. Šiuos pacientus gydyti MVASI reikia atsargiai.

Pacientams, kuriems atsirado arterinės tromboembolijos reakcijų, gydymą preparatu reikia išvis nutraukti.

#### Venų tromboembolija (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams, gydomiems bevacizumabu, gali kilti venų tromboembolinių reakcijų, išskaitant plaučių embolią, atsiradimo pavojus.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms skiriama bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir cisplatina, gali padidėti venų tromboembolių pasireiškimo rizika.

Pacientams, kuriems atsiranda gyvybei pavojingų (4 laipsnio) tromboembolinių reakcijų, išskaitant plaučių embolią (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), MVASI vartojimą reikia nutraukti. Pacientus, kuriems yra  $\leq$  3 laipsnio tromboembolinių reiškinį (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), būtina atidžiai stebeti.

### Kraujavimas

Bevacizumabu gydomiems pacientams yra padidėjusi kraujavimo, ypač su naviku susijusio kraujavimo rizika. Pacientams, kuriuos gydant bevacizumabu atsiranda 3 arba 4 laipsnio kraujavimas (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), MVASI reikia išvis nebeskirti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, turintys negydytų centrinės nervų sistemos (CNS) metastazių, nustatyti vaizdo gavimo procedūromis arba požymiais ir simptomais, kaip įprasta, iš klinikinių bevacizumabu tyrimų buvo pašalinti. Dėl to randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS ateityje rizika šiems pacientams nebuvo įvertinta (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia nuolat stebeti, ar neatsirado kraujavimo į CNS požymį bei simptomą, ir intrakranijinio kraujavimo atveju gydymą MVASI nutraukti.

Apie bevacizumabu saugumo pobūdį pacientams, sergantiems įgimta hemoragine diateze, įgyta koagulopatią, arba pacientams, prieš bevacizumabu paskyrimą gaunantiems visą antikoagulantų dozę tromboembolijai gydyti, informacijos nėra, nes šie pacientai nebuvu įtraukti į klinikinius tyrimus. Dėl to šiems pacientams prieš skiriant vaisto reikalingas atsargumas. Tačiau atrodo, kad pacientams, kuriems gydymo metu atsirado venų trombozė, ir kurie gydyti visa varfarino doze kartu su bevacizumabu, 3 ar didesnio laipsnio kraujavimas nepadažnėjo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

### Kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju

Nesmulkiųsteliniai plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kurie gydomi bevacizumabu, gresia sunkaus ir kartais mirtino kraujavimo iš plaučių/skrepliavimo krauju pavoju. Pacientams, kurie neseniai kraujavo iš plaučių/skrepliavo krauju ( $> 2,5$  ml raudono krauko), bevacizumabu skirti negalima.

### Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų, kad klinikinių tyrimų metu atsirado SŠN atitinkančių reakcijų. Šios reakcijos buvo įvairios – nuo besimptomio kairiojo skilvelio ištūmimo frakcijos sumažėjimo iki simptominio SŠN, kurį reikėjo gydyti arba pacientą hospitalizuoti. Bevacizumabą reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, pavyzdžiui, anksčiau nustatyta koronarine širdies liga arba staziniu širdies nepakankamumu.

Dauguma pacientų, kuriems išryškėjo SŠN, sirgo metastazavusiu krūties vėžiu ir anksčiau buvo gydyti antraciklinais, jiems anksčiau taikyta kairiosios krūtinės ląstos pusės radioterapija ar buvo kitų SŠN rizikos veiksnių.

AVF3694g tyrimo metu pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas antraciklinais ir kurie anksčiau pastarųjų vaistų nebuvu vartojo, nebuvu pastebėta padidėjusio visų sunkumo laipsnių SŠN pasireiškimo dažnio, lyginant antraciklinų ir bevacizumabu vartoju sių grupę su vien antraciklinų vartoju sių grupę. 3 laipsnio ar sunkesnio SŠN atvejų kiek dažniau pasireiškė pacientams, vartoju siems bevacizumabu kartu su chemoterapija, nei tiems, kuriems buvo skiriama vien chemoterapija. Tai atitinka ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusiu krūties vėžiu sergantys pacientai ir kurių metu šiems pacientams kartu nebuvu skiriamas gydymas antraciklinais, rezultatus (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) (žr. 4.8 skyrių).

## Neutropenija ir infekcijos (žr. 4.8 skyrių)

Pastebėta, kad pacientams, kurie gydomi kai kuriais kaulų čiulpus pažeidžiančiais chemoterapiniais vaistais + bevacizumabu, palyginti su vien chemoterapija, padažnėjo sunki neutropenija, karščiavimo neutropenija arba infekcija kartu su sunkia neutropenija arba be jos (įskaitant kelis mirties atvejus). Daugiausia tai buvo pastebėta NSLPV ar mKV gydymui taikant derinius su platinos preparatais ar taksanais bei persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skiriant derinius su paklitakseliu ir topotekanu.

## Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) infuzijos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Pacientams gali būti infuzijos ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką) pasireiškimo pavoju. Bevacizumabo infuzijos metu ir po jos rekomenduojama pacientą atidžiai stebeti, kaip ir atliekant bet kokio humanizuoto monokloninio antikūno infuziją. Jei reakcija pasireiškia, infuziją reikia nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą. Sisteminga premedikacija yra nepagrūsta.

## Žandikaulio osteonekrozė (ŽON) (žr. 4.8 skyrių)

Gauta pranešimų apie pasireiškusius žandikaulio osteonekrozės atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bevacizumabu; daugeliui pacientų anksčiau arba kartu su bevacizumabu buvo skiriama į veną švirkšiamą bisfosfonatą, kurių vartojimas yra žinomas ŽON pasireiškimo rizikos veiksny. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai bevacizumabo ir intraveninių bisfosfonatų skiriama kartu arba vieną po kito.

Invazinės odontologinės procedūros taip pat yra žinomas rizikos veiksny. Prieš pradedant skirti gydymą MVASI reikia apsvarstyti odontologinio ištymimo ir tinkamų profilaktinių odontologinių priemonių būtinybę. Jei įmanoma, pacientams, kurie anksčiau vartojo arba šiuo metu vartoja į veną švirkšiamą bisfosfonatą, reikia vengti invazinių odontologinių procedūrų.

## Aneurizmos ir arterijų disekacijos (žr. 4.8 skyrių)

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradedant gydyti MVASI, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokią rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

## Vartojimas į stiklakūnį

MVASI farmacinė forma nėra sukurta vartoti į stiklakūnį.

## Akių sutrikimai

Po bevacizumabu vartojimo neįteisintu būdu į stiklakūnį, naudojant vaistinių preparatą iš vėžiu sergantiems pacientams gydyti skirtą į veną vartojamo vaistinio preparato buteliuką, buvo pranešta apie atskirus ar grupinius sunkių nepageidaujamų akių sutrikimų pasireiškimo atvejus. Šie reiškiniai apėmė infekcinę endoftalmitą, vidinį akies uždegimą, pvz., sterilujį endoftalmitą, uveitą ar vitritą, tinklainės atšoką, tinklainės pigmento epitelinę iplysią, akispūdžio padidėjimą, kraujavimą į akies vidų, įskaitant kraujavimą į stiklakūnį ar tinklainę ir junginės kraujosruvą. Kai kurie iš šių reiškinių sukélė įvairaus laipsnio regėjimo sutrikimą, įskaitant negrižtamo aklumo atvejus.

## Sisteminis poveikis vaisto vartojant į stiklakūnį

Į stiklakūnį suleidus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) aktyvumą slopinančių vaistinių preparatą, nustatytas sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančių KEAF koncentracijos sumažėjimas. Į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių, gauta pranešimų apie sisteminių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant ne akių kraujosruvų ir arterinių tromboembolių, pasireiškimo atvejus.

## Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui

Bevacizumas gali sutrikdyti moterų vaisingumą (žr. 4.6 ir 4.8 skyrius). Todėl prieš pradedant gydyti bevacizumabu vaisingas moteris, būtina aptarti vaisingumo išsaugojimo būdus.

### Natrio kiekis

#### MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui (4 ml)

Šio vaistinio preparato 4 ml flakone yra 5,4 mg natrio, tai atitinka 0,3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

#### MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui (16 ml)

Šio vaistinio preparato 16 ml flakone yra 21,7 mg natrio, tai atitinka 1,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Priešnavikinių preparatų poveikis bevacizumabo farmakokinetikai

Tiriant chemoterapijos poveikį bevacizumabo farmakokinetikai, remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, jokios kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta. Pacientų, gydytų vien bevacizumabu, palyginti su pacientais, vartojujais bevacizumabą kartu su interferonu alfa-2a, erlotinibiu arba chemoterapiniais preparatais (IFL, 5-FU/LV, karboplatina/paklitakseliu, kapecitabinu, doksorubicinu arba cisplatina/gemcitabinu), bevacizumabo klirensas nei statistiškai, nei poveikiu klinikai reikšmingai nesiskyrė.

### Bevacizumabo poveikis kitų priešnavikinių preparatų farmakokinetikai

Nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos, tiriant bevacizumabo poveikį kartu vartojamų interferono alfa-2a, erlotinibo (ir jo veikliojo metabolito OSI-420) arba chemoterapinių preparatų irinotekano (ir jo veikliojo metabolito SN38), kapecitabino, oksaliplatinos (matuojant laisvosios platinos kiekį ir bendrają platinos kiekį) bei cisplatinos farmakokinetikai. Išvadų apie bevacizumabo poveikį gemcitabino farmakokinetikai pateikti negalima.

### Bevacizumabo ir sunitinibo malato derinys

Dviejų klinikinių tyrimų metu gydant pacientus, sergančius metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma, 7 iš 19 pacientų, gydytų bevacizumabo (po 10 mg/kg kas dvi savaites) ir sunitinibo malato (po 50 mg per parą) deriniu, nustatyta mikroangiopatinė hemolizinė anemija (MAHA).

MAHA – tai hemolizinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti eritrocitų fragmentacija, anemija ir trombocitopenija. Be to, kai kuriems šių pacientų buvo pastebėta hipertenzija (išskaitant hipertenzinę krizę), padidėjusi kreatinino koncentracija ir neurologinių simptomų. Visi šie reiškiniai, nustojudami vartoti bevacizumabo ir sunitinibo malato, išnyko (žr. 4.4 skyrių, skirsnis „Hipertenzija“, „Proteinurija“, „UGES“).

### Derinys su platinos preparatais ar taksanais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

Pastebėta, kad daugiausia tiems pacientams, kuriems NSLPV ar mKV gydymui buvo taikyti deriniai su platinos preparatais ar taksanais, padažnėjo sunki neutropenia, karščiavimo neutropenia arba infekcija kartu su sunkia neutropenia arba be jos (išskaitant kelis mirties atvejus).

## Radioterapija

Radioterapijos ir bevacizumabo derinio saugumas ir veiksmingumas nenustatyta.

### Monokloniniai antikūnai prieš epidermio augimo faktoriaus receptorius (EGFR) kartu su chemoterapija bevacizumabu

Sąveikos tyrimų neatlikta. MGTK sergantiems pacientams gydyti negalima skirti monokloninių antikūnų prieš EGFR kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo. Atsitiktinės atrankos III fazės tyrimų (PACCE ir CAIRO-2), kuriuose dalyvavo mGTK sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad monokloninių antikūnų prieš EGFR, atitinkamai, panitumumabo ir cetuximabu vartojimas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra bevacizumabo, yra susijęs su sumažėjusiais išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IIIP) ir (arba) bendrojo išgyvenamumo (BI) rodikliais bei su padidėjusių toksinio poveikio dažniu, lyginant su vien bevacizumabu ir chemoterapiją vartojujų grupė.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (ir paskui bent 6 mėnesių).

### Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie bevacizumabo vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį jo poveikį dauginimosi funkcijai, išskaitant ir apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Kaip žinoma, IgG prasiskverbia pro placentą ir tikėtina, kad bevacizumabas slopins vaisiaus angiogenesę ir tokiu būdu, vartojant jį nėštumo laikotarpiu, sukels sunkią apsigimimą. Vaistui patekus į rinką pastebėta vaisiaus apsigimimą atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabo arba jo kartu su žinomą embriotoksinį poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.8 skyrių). Nėštumo laikotarpiu MVASI vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Žindymas

Ar bevacizumabu patenka į moters pieną, nežinoma. Kadangi motinos IgG patenka į pieną ir bevacizumabas gali pažeisti kūdikio augimą bei raidą (žr. 5.3 skyrių), gydymo laikotarpiu, taip pat mažiausiai šešis mėnesius po paskutinės bevacizumabo dozės moterys privalo kūdikio nežindinti.

### Vaisingumas

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais parodė, kad bevacizumabas gali turėti nepageidaujamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). III fazės tyrimo metu storosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams skiriant adjuvantinį gydymą ir įvertinus moterų prieš menopauzę pogrupio duomenis nustatyta, kad bevacizumabo vartojujų grupėje dažniau nei kontrolinėje grupėje pasireiškė naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų. Nutraukus gydymą bevacizumabu, daugumai pacienčių kiaušidžių funkcija atsistatė. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Bevacizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau gauta pranešimų apie bevacizumabo vartojusemiems pacientams pasireiškusius mieguistumo ir sinkopių atvejus (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Jeigu pacientams pasireiškia simptomų, kurie sutrikdo jų regejimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, pacientams reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Bendras bevacizumabio saugumo profilis remiasi daugiau nei 5 700 pacientų klinikinių tyrimų duomenimis, kai pacientai, sergantys įvairiais piktybiniais navikais, daugiausia gydyti bevacizumabu ir chemoterapinių vaistų deriniu.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo:

- Skrandžio ir žarnų perforacijos (žr. 4.4 skyrių).
- Kraujavimas, išskaitant kraujavimą iš plaučių / skrepliavimą krauju, kuris dažniau kilo pacientams, sergantiems nesmulkiasteliniu plaučių vėžiu (žr. 4.4 skyrių).
- Arterijų tromboembolija (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, vartojantiems bevacizumabio per klinikinius tyrimus, dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo: hipertenzija, nuovargis arba astenija, viduriavimas ir pilvo skausmas.

Klinikinių saugumo duomenų analizės leidžia manyti, kad vartojantiems bevacizumabą pacientams hipertenzija ir proteinurija galbūt priklausė nuo dozės.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Šiame skyriuje išvardytų nepageidaujamų poveikių dažniai įvardijami naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai reti ( $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 ir 2 lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klasės išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su bevacizumabio vartojimu derinyje su įvairiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais daugeliu indikacijų.

1 lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, kurios išvardytes pagal jų pasireiškimo dažnį ir kurių pasireiškimas buvo įvertintas kaip turintis priežastinį ryšį su bevacizumabio vartojimu, atsižvelgiant į:

- panašius dažnius, pastebėtus įvairose klinikinio tyrimo gydymo grupėse (kai 1-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 10 % dažnio skirtumas lyginant su palyginamaja grupe arba 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms pagal NVI-BNRTK kriterijus nustatytas bent 2 % dažnio skirtumas lyginant su palyginamaja grupe),
- poregistraciniuose saugumo tyrimuose,
- savanoriškuose pranešimuose,
- epidemiologiniuose tyrimuose arba neintervenciniuose ar stebėjimo tyrimuose,
- ar tiesioginį konkrečių atvejų pranešimų įvertinimą.

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3-5-ojo sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujamas reakcijos, kurioms klinikinių tyrimų metu nustatytas bent 2 % pasireiškimo dažnio skirtumas, lyginant su palyginamaja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardytes tos nepageidaujamas reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis.

Vaistui patekus į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos atitinkamai išvardytes abejose 1 ir 2 lentelėse. Išsamiai informacija apie šias vaistiniam preparatui patekus į rinką pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas pateikta 3 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos toliau pateikiamose lentelėse priskiriamos atitinkamai dažnio grupei pagal didžiausią dažnumą, pastebėtą tiriant bet kurią indikaciją.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos – tai reakcijos, kurios dažnai pastebimos taikant chemoterapiją, tačiau kartu su chemoterapijai vartojamais vaistiniais preparatais skiriant bevacizumabą, šios reakcijos gali pasunkėti. Tokių reakcijų pavyzdžiais yra vartojant pegiliuoto liposominio doksorubicino ar kapecitabino pasireiškiantis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, vartojant paklitakselio ar oksaliplatinos – periferinė sensorinė neuropatija bei vartojant paklitakselio – nagų pakitimai ar alopecija ir vartojant erlotinibo – paronichija.

### **1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį**

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, Abscesas <sup>b,d</sup> , Celiulitas, Infekcija, Šlapimo takų infekcija		Nekrotizuojantis fascitas <sup>a</sup>		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, Leukopenija, Neutropenija <sup>b</sup> , Trombocitopenija	Anemija, Limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, Infuzijos sukeltos reakcijos <sup>a,b,d</sup>		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija, Hipomagnezemija, Hiponatremija	Dehidracija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija <sup>b</sup> , Dizartrija, Galvos skausmas, Pakištęs skonio pojūtis	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, Sinkopė, Mieguistumas		Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas <sup>a,b,d</sup>	Hipertenzinė encefalopatija <sup>a</sup>	
Akių sutrikimai	Akies funkcijos sutrikimas, Sustipréjės ašarojimas					
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas <sup>b,d</sup> , Supraventrikulinė tachikardija				
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija <sup>b,d</sup> , Tromboembolija (veninė) <sup>b,d</sup>	Tromboembolija (arterinė) <sup>b,d</sup> , Kraujavimas <sup>b,d</sup> , Gilių venų trombozės				Inkstų trombozinė mikroangiopatija <sup>a,b</sup> , Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, Rinitas, Kraujavimas iš nosies, Kosulys	Kraujavimas iš plaučių ar Atkosejimas krauju <sup>b,d</sup> , Plaučių embolija, Hipoksija, Disfonija <sup>a</sup>				Plaučių hipertenzija <sup>a</sup> , Nosies pertvaros perforacija <sup>a</sup>

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai reti</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, Stomatitas, Vidurių užkietėjimas, Viduriavimas, Pykinimas, Vėmimas, Pilvo skausmas	Virškinimo trakto perforacija <sup>b,d</sup> , Žarnų perforacija, Žarnų nepraeinamumas, Žarnų obstrukcija, Rektovaginalinė fistulė <sup>d,e</sup> , Virškinimo trakto veiklos sutrikimas, Proktalgija				Virškinimo trakto opos <sup>a</sup>
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija <sup>a,b</sup>
Odos ir poordinio audinio sutrikimai	Žarnų gjimo komplikacijos <sup>b,d</sup> , Eksfoliacinis dermatitas, Odos sausmė, Pakitusi odos spalva	Delnų ir padų eritro dizestezijos sindromas				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, Mialgija	Fistulės susidarymas <sup>b,d</sup> , Raumenų silpnumas, Nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė <sup>a,b</sup> , Ne žandikaulio srities osteonekrozė <sup>a,f</sup>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija <sup>b,d</sup>					
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas <sup>b,c,d</sup>	Dubens skausmas				
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai <sup>a,b</sup>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vienos pažeidimai	Astenija, Nuovargis, Karščiavimas, Skausmas, Gleivinių uždegimas	Letargija				
Tyrimai	Sumažėjęs kūno svoris					

Kai klinikinių tyrimų metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo suklasikuoti kaip tiek visų sunkumo laipsnių, tiek 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos, nurodytas tik didžiausias pacientams pastebėtas jų pasireiškimo dažnis. Duomenys nekoreguoti pagal skirtingą gydymo laiką.

<sup>a</sup> Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.

<sup>b</sup> Terminas nurodo nepageidaujamą reiškinį grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmaeilį MedDRA (angl., *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) žodyno terminą. Ši medicininė terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę patofiziologiją (pvz., arterinių tromboembolių sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepluoļi ir kitas arterinių tromboembolių reakcijas).

<sup>c</sup> Remiantis NSABP C-08 tyriime dalyvavusių 295 pacienčių pogrupio duomenimis.

<sup>d</sup> Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

<sup>e</sup> Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.

<sup>f</sup> Pastebėta tik vaikų populiacijoje.

**2 lentelė. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, nurodytos pagal jų pasireiškimo dažnį**

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis, Celiulitas, Abscesas <sup>a,b</sup> , Infekcija, Šlapimo takų infekcija				Nekrotizuojantis fascitas <sup>c</sup>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, Leukopenija, Neutropenija <sup>a</sup> , Trombocitopenija	Anemija, Limfopenija				
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, infuzijos sukeltos reakcijos <sup>a,b,c</sup>		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidracija, Hiponatremija				
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija <sup>a</sup>	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, Sinkopė, Mieguistumas, Galvos skausmas				Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas <sup>a,b,c</sup> , Hipertenzinė encefalopatija <sup>c</sup>
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas <sup>a,b</sup> , Supraventrikulinė tachikardija				
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija <sup>a,b</sup>	Arterinė tromboembolija <sup>a,b</sup> , Kraujosruva <sup>a,b</sup> , Tromboembolija (veninė) <sup>a,b</sup> , Gilių venų trombozė				Inkstų trombozinė mikroangiopatija <sup>b,c</sup> , Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių ar Atkosėjimas krauju <sup>a,b</sup> , Plaučių embolija, Kraujavimas iš nosies, Dusulys, Hipoksija				Plaučių hipertenzija <sup>c</sup> , Nosies pertvaros perforacija <sup>c</sup>
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, Pykinimas, Vėmimas, Pilvo skausmas	Žarnų perforacija, Žarnų nepraeinamumas, Žarnų obstrukcija, Rektovaginalinė fistulė <sup>c,d</sup> , Virškinimo trakto veiklos sutrikimas, Stomatitas, Proktalgija				Virškinimo trakto perforacija <sup>a,b</sup> , Virškinimo trakto opos <sup>c</sup> Kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakuų sutrikimai						Tulžies pūslės perforacija <sup>b,c</sup>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Žarnų gjimo komplikacijos <sup>a,b</sup> , Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas				

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Fistulė <sup>a,b</sup> , Mialgija, Artralgija, Raumenų silpnumas, Nugaros skausmas				Žandikaulio osteonekrozė <sup>b,c</sup>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija <sup>a,b</sup>				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Dubens skausmas				Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas <sup>a,b</sup>
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos						Vaisiaus apsigimimai <sup>a,c</sup>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vienos pažeidimai	Astenija, Nuovargis	Skausmas, Letargija, Gleivinių uždegimas				

2 lentelėje nurodytas sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžiamos kaip 3-5-ojo sunkumo laipsnių pagal NVI-BNRTK kriterijus nepageidaujamos reakcijos, kurioms klinikinių tyrimų metu nustatytas bent 2 % pasireiškimo dažnio skirtumas, lyginant su palyginamaja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardyti tos nepageidaujamos reakcijos, kurias registruotojas laiko kliniškai reikšmingomis ar sunkiomis. Šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė klinikinių tyrimų metu, tačiau 3-5-ojo sunkumo laipsnių reakcijų pasireiškimo dažnis neviršijo bent 2 % dažnių skirtumo slenksčio, lyginant su palyginamaja grupe. 2 lentelėje taip pat išvardyti kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurios pastebėtos tik vaistui patekus į rinką, todėl jų pasireiškimo dažnis ir sunkumas pagal NVI-BNRTK kriterijus nežinomi. Taigi, šios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos nurodytos tame 2 lentelės stulpelyje, kuris pavadintas „Dažnis nežinomas“.

- <sup>a</sup> Terminas nurodo nepageidaujamų reiškinį grupę, kuri apibūdina medicininę sąvoką, o ne atskirą būklę, arba pirmaelį MedDRA (angl., *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) žodyno terminą. Ši medicinininių terminų grupė gali apimti tą pačią priežastinę patofiziologiją (pvz., arterinių tromboembolių sąvoka apima galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, miokardo infarktą, praeinantį smegenų išemijos priepuoļi ir kitas arterinių tromboembolių reakcijas).
- <sup>b</sup> Papildoma informacija pateikta toliau skyriuje „Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.
- <sup>c</sup> Išsamesnė informacija nurodyta 3 lentelėje „Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos“.
- <sup>d</sup> Rektovaginalinės fistulės yra pačios dažniausios virškinimo trakto ir makšties fistulių kategorijoje.

#### Atrinktų sunkių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Skrandžio ir žarnų perforacijos ir fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Su bevacizumabu vartojimu buvo susiję sunkūs skrandžio ir žarnų perforacijos atvejai.

Pranešama, kad klinikinių tyrimų metu skrandžio ir žarnų perforacijų pasitaikė mažiau nei 1 % pacientų, kurie sirgo neplokščiai lašteliniu nesmulki lašteliniu plaučių vėžiu, iki 1,3 % pacientų, sergančių metastazavusių krūties vėžiu, iki 2 % pacientų, sergančių metastazavusių inkstų laštelii vėžiu, ar pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, bei iki 2,7 % (jskaitant virškinimo trakto fistulę ir abscesą) pacientų, sergančių metastazavusių gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, skrandžio ir žarnų perforacijų (visų sunkumo laipsnių) nustatyta 3,2 % pacienčių, o visoms joms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje.

Šių pasireiškusių reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo įvairus – nuo paprasto rentgeninio tyrimo metu matomo laisvo oro, kuris rezorbavosi be gydymo, iki žarnos perforacijos ir pilvo absceso bei paciento mirties. Kai kuriais atvejais jau buvo intraabdominis uždegimas, kurį sukėlė arba skrandžio opaligė, naviko nekrozė, divertikulitas arba su chemoterapija susijęs kolitas.

Pranešta, kad maždaug dėl trečdailio sunkių skrandžio ir žarnų perforacijų, kurios atsirado 0,2 %-1 % visų bevacizumabu gydytų pacientų, pacientai mirė.

Su bevacizumabu atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, virškinimo trakto fistulių (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis buvo iki 2 % pacientų, kurie sirgo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ar pacienčių, kurios sirgo kiaušidžių vėžiu, tačiau šių reiškiniių rečiau pastebėta ir pacientams, segantiems kitų tipų vėžiu.

#### Virškinimo trakto ir makšties fistulės tyrimo GOG-0240 metu

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenimis, virškinimo trakto ir makšties fistulių pasireiškimo dažnis buvo 8,3 % bevacizumabą vartojujų grupėje ir 0,9 % palyginamojoje grupėje, o visoms šioms pacientėms anksčiau buvo skirta radioterapija dubens srityje. Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis bevacizumabo ir chemoterapijos preparatų vartojujų grupėje buvo didesnis toms pacientėms, kurioms vėžys recidyvavo anksčiau skirtos radioterapijos lauke (16,7 %), lyginant su pacientėmis, kurioms anksčiau nebuvvo skirta radioterapija ir (arba) kurioms anksčiau skirtos radioterapijos srityje nenustatyta vėžio recidyvo (3,6 %). Virškinimo trakto ir makšties fistulių susidarymo dažnis palyginamojoje grupėje, kurios pacientėms buvo skirta vien chemoterapija, buvo atitinkamai 1,1 % ir 0,8 %. Pacientėms, kurioms atsiranda virškinimo trakto ir makšties fistulių, taip pat gali pasireikšti žarnų obstrukcija bei joms gali reikėti atliki chirurgines intervencijas ar suformuoti stomą.

#### Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Su bevacizumabu vartojimu buvo susiję sunkūs, išskaitant mirtinus, fistulių susidarymo atvejai.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (GOG-0240) duomenimis, 1,8 % bevacizumabą vartojujų pacienčių ir 1,4 % palyginamosios grupės pacienčių nustatyta ne virškinimo trakto makšties, šlapimo pūslės ar moters lytinių takų fistulių.

Nedažnos ( $\geq 0,1\%$  iki  $< 1\%$ ) fistulės, kurios susidaro kitose kūno vietose nei virškinimo traktas (pvz., bronchopleurinė ar tulžies takų fistulės), pastebėtos vartojant vaisto įvairioms indikacijoms. Apie fistules taip pat pranešama vartojantiesiems vaisto po jo registracijos.

Pranešimų duomenimis fistulių atsiradimo laikas gydymo metu buvo įvairus – nuo vienos savaitės iki daugiau nei vienerių metų nuo gydymo bevacizumabu pradžios, dažniausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

#### Žaizdos gijimas (žr. 4.4 skyrių)

Kadangi bevacizumabas gali blogai veikti žaizdos gijimą, pacientai, kuriems per pastarąsias 28 dienas atlirkta didesnė operacija, į III fazę klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Klinikinių tyrimų metu gydant metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma sergančius pacientus, kuriems 28-60 dienų prieš gydymo bevacizumabu pradžią atlirkta didesnė operacija, pooperacinio kraujavimo ar žaizdos gijimo komplikacijų rizika nepadidėjo. Jeigu pacientas buvo gydomas bevacizumabu operacijos metu, pastebėta, kad per 60 dienų po didesnės operacijos atsiradusių pooperacinio kraujavimo arba žaizdos gijimo komplikacijų pasitaikė dažniau. Jų dažnis buvo nuo 10 % (4/40) iki 20 % (3/15).

Yra pastebėta su MVASI vartojimu susijusių sunkių, kartais mirtinų, žaizdos gijimo komplikacijų.

Lokaliai recidyvuojančio ir metastazavusio krūties vėžio tyrimų metu tarp bevacizumabu gydytų pacientų 3-5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,1 % pacientų, palyginti su iki 0,9 % pacientų iš kontrolinių grupių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kiaušidžių vėžiu sirkusios pacientės, metu 3-5 laipsnio žaizdos gijimo komplikacijų pastebėta iki 1,8 % bevacizumabą vartojuisų grupėje, palyginus su 0,1 % kontrolinės grupės pacienčių (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

#### Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų, išskyrus JO25567 tyrimą, metu nustatytas bendarasis hipertenzijos (visų laipsnių) pasireiškimo dažnis svyravo iki 42,1 % bevacizumabą vartojuisų pacientų grupėse, lyginant su iki 14 % dažniu palyginamuų preparatų vartojuisų grupėse. Bendarasis 3-4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK) hipertenzijos pasireiškimo dažnis bevacizumabą vartojuisiams pacientams buvo nuo 0,4 % iki 17,9 %. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) pasitaikė iki 1,0 % bevacizumabu ir chemoterapiniais vaistais gydytų pacientų, palyginti su iki 0,2 % pacientų, kuriems taikyta vien tokia pat chemoterapija.

JO25567 tyrimo metu visų laipsnių hipertenzijos atvejų nustatyta 77,3 % pacientų, kurie sirgo neplokščialasteliniu NSLPV, kai buvo nustatyta aktyvinančią EAFR mutaciją, ir kuriems kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų buvo skirta bevacizumabą bei erlotinibo derinio, palyginus su 14,3 % pacientų, kuriems buvo skiriama vien erlotinibo. 3-iojo laipsnio hipertenzijos pasireiškimo dažnis buvo 60,0 % bevacizumabą ir erlotinibo derinio vartojuisų pacientų tarpe, lyginant su 11,7 % dažniu vartojuisiesiems vien erlotinibo. Nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo ar 5-ojo laipsnių hipertenzijos atvejų.

Dažniausiai hipertenzija buvo tinkamai kontroliuojama geriamaisiais antihipertenziniais vaistais, tokiais kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, diuretikai ir kalcio kanalų blokatoriai. Dėl hipertenzijos retai prireikė nutraukti gydymą bevacizumabu arba pacientą guldyti į ligoninę.

Aprašyti labai reti hipertenzinės encefalopatijos, nuo kurios kai kurie pacientai mirė, atvejai.

Su bevacizumabu vartojimu susijusios hipertenzijos rizika nekoreliavo su pacientų pradine būkle, sergama liga ar kartu taikomu gydymu.

#### Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)

Gaunama retų pranešimų, kad bevacizumabu gydytiems pacientams atsiranda požymiai ir simptomai, kurie būdingi UGES, retai pasitaikančiam nervų sistemos sutrikimui. Šio sutrikimo metu gali pasireikšti toliau išvardytų požymiai: priepluliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būsena, sutrikęs regėjimas ar žievinius aklumas, susiję su hipertenzija arba be jos. Klinikinis UGES pasireiškimas dažnai būna nespecifinis, todėl diagnozę reikia patvirtinti smegenų vaizdiniu, geriausia MRT, tyrimu.

Pacientams, kuriems išryškėja UGES, rekomenduojama kaip galima anksčiau atpažinti šio sutrikimo simptomus ir nedelsiant skirti specifinį simptominių gydymą, išskaitant hipertenzijos kontroliavimą (jeigu kartu pasireiškia sunki nekontroliuojama hipertenzija), kartu nutraukiant bevacizumabą vartojimą. Nutraukus gydymą, per kelias dienas simptomai paprastai išnyksta ar palengvėja, nors kai kuriems pacientams liko tam tikrų neurologinių pasekmių. Ar saugu pacientams, kuriems anksčiau buvo UGES, vėl skirti bevacizumabą, nežinoma.

Visų klinikinių tyrimų metu nustatyti 8 UGES atvejai. Dviems iš šių aštuonių atvejų sutrikimas nebuvo patvirtintas radiologiškai atlikus MRT tyrimą.

#### Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu proteinurija nustatyta nuo 0,7 % iki 54,7 % pacientų, vartojuisį bevacizumabą.

Proteinurijos sunkumas svyravo nuo kliniškai besimptomės, trumpalaikės proteinurijos, kai buvo tik baltymų pėdsakų, iki nefrozinio sindromo; dažniausiai buvo 1 laipsnio proteinurija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Kaip pranešama, 3 laipsnio proteinurija buvo iki 10,9 % gydytų pacientų. 4 laipsnio proteinurija (nefrozinis sindromas) pastebėtas iki 1,4 % gydytų pacientų. Prieš pradedant

gydyti MVASI, rekomenduojama ištirti, ar nėra proteinurijos. Daugumos klinikinių tyrimų metu, kai balytymo šlapime buvo  $\geq 2$  g/24 val., gydymas bevacizumabu buvo sustabdytas, kol balytymo kiekis šlapime sumažėjo iki  $< 2$  g/24 val.

#### Hemoragija (žr. 4.4 skyrių)

Klinikinių tyrimų metu, gydant pacientus pagal visas indikacijas, bendras 3-5 laipsnio pagal NVI-BNRTK 3 versiją kraujavimo dažnis svyravo nuo 0,4 % iki 6,9 % bevacizumabu gydytų pacientų, palyginti su iki 4,5 % kontrolinės grupės pacientų, kuriems taikyta chemoterapija.

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3-5 laipsnio kraujavimo atvejų pasireiškė iki 8,3 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabo kartu su paklitakseliu ir topotekanu, lyginant su iki 4,6 % pacienčių, kurioms buvo skiriamas paklitakselis ir topotekano.

Kraujavimas, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu, daugiausia buvo susijęs su naviku (žr. toliau), taip pat pasitaikė menkų mukokutaninių hemoragijų (pvz., kraujavimas iš nosies).

#### Su naviku susijusi hemoragija (žr. 4.4 skyriu)

Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju pastebėtas pirmiausiai tiriant pacientus, kurie sirgo nesmulkiastelinii plaučių vėžiu (NSLPV). Galimi rizikos veiksnių - tai plokščių ląstelių histologija, gydymas antireumatiniams arba priešuždegiminėmis medžiagomis, gydymas antikoagulantais, ankstesnė radioterapija, gydymas bevacizumabu, ankstesnė aterosklerozė, naviko vieta centrinėje plaučių dalyje ir kavernos susidarymas navikų vietose prieš gydymą arba jo metu. Vieninteliais kintamais dydžiais, kurie statistiškai ryškiai koreliavo su kraujavimu, buvo gydymas bevacizumabu ir plokščių ląstelių histologija. Pacientai, kurie sirgo nesmulkiastelinii plaučių vėžiu (NSLPV) ir histologiškai buvo nustatytos plokščios ląstelės arba mišrių ląstelių tipas, kuriame vyraavo plokščios ląstelės, į tolesnius III fazės tyrimus nebuvo įtraukti, tuo tarpu pacientai, kurių navikų histologija buvo nežinoma – įtraukti.

Pacientams, sergantiems NSLPV, išskyrus atvejus, kai histologiškai dominavo plokščios ląstelės, visų laipsnių hemoraginių reiškinių buvo pastebėta iki 9,3 % bevacizumabu + chemoterapiniai preparatai gydytų pacientų, palyginti su iki 5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. 3-5 laipsnio kraujavimas buvo pastebėtas iki 2,3 % pacientų, gydytų bevacizumabu + chemoterapiniai preparatai, palyginti su  $< 1$  % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Stipresnis arba labai gausus kraujavimas iš plaučių/atsikosėjimas krauju gali atsirasti staiga, ir iki dviejų trečdalių pacientų, kuriems buvo sunkus kraujavimas iš plaučių, mirė.

Pranešama, kad sergantiesiems gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu pasitaikiusios virškinimo trakto hemoragijos, tarp jų tiesiosios žarnos kraujavimas ir melena, vertintos kaip su naviku susijusios hemoragijos.

Su naviku susijusi hemoragija taip pat retkarčiais pastebėta, kai buvo kitų tipų ir kitos vietas navikų, išskaitant kraujavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) atvejus, kai pacientai turėjo CNS metastazių (žr. 4.4 skyriu).

Randomizuotų klinikinių tyrimų metu kraujavimo į CNS dažnis bevacizumabu gydomiems pacientams, turintiems negydytų CNS metastazių, iš anksto nebuvo įvertintas. 13 užbaigtų randomizuotų klinikinių tyrimų duomenų žvalgomoji retrospekyvi analizė parodė, kad gydant pacientus, kurie turėjo įvairių tipų navikų, 3 iš 91 (3,3 %) paciento, turėjusio metastazių smegenyse, gydymo bevacizumabu metu įvyko kraujavimas į smegenis (visais atvejais 4 laipsnio), palyginti su 1 atveju (5 laipsnio) iš 96 (1 %) pacientų, kuriems gydymas bevacizumabu netaikytas. Dviejų vėlesnių tyrimų duomenų tarpinės analizės metu nustatyta, kad tarp bevacizumabu vartojančių pacientų, turinčių gydytų metastazių smegenyse (tokių pacientų buvo apie 800), 2 laipsnio kraujavimas į CNS pasireiškė vienam iš 83 (1,2 %) tiriamųjų (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją).

Per visus klinikinius tyrimus mukokutaninė hemoragija pastebėta iki 50 % bevacizumabu gydytų pacientų. Dažniausiai tai buvo 1 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) kraujavimas iš nosies, kuris truko mažiau nei 5 minutes, nustojo negydomas ir dėl jo nereikėjo kaip nors keisti gydymo bevacizumabu režimo. Klinikiniai saugumo duomenys leidžia manyti, kad nedidelės mukokutaninės hemoragijos (pvz., kraujavimo iš nosies) dažnis gali priklausyti nuo dozės.

Nedidelė mukokutaninė hemoragija iš kitų vietų, pvz., dantenų ar makštis, taip pat pasitaikė rečiau.

#### Tromboembolija (žr. 4.4 skyriu)

*Arterijų tromboembolija.* Buvo pastebėta, kad gydant pacientus bevacizumabu pagal visas indikacijas, padažnėjo arterinių tromboembolinių reiškinių, išskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus, miokardo infarktą, praeinančius smegenų išemijos prieplūlius ir kitus tromboembolinius reiškinius.

Klinikinių tyrimų metu bendras arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis svyravo iki 3,8 %, gydant bevacizumabo turinčiu deriniu, ir iki 2,1 % kontrolines grupes gydant chemoterapiniais vaistais. Pranešta, kad 0,8 % pacientų, vartojuusi bevacizumabą, mirė, palyginti su 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Smegenų kraujotakos sutrikimų (išskaitant praeinančius smegenų išemijos prieplūlius) atsirado iki 2,7 % pacientų, gydytų bevacizumabu ir chemoterapijos deriniu, ir iki 0,5 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija. Miokardo infarktas ištiko iki 1,4 % pacientų, gydytų bevacizumabu kartu su chemoterapija, ir iki 0,7 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija.

I vieną klinikinį tyrimą (AVF2192g), kuriame vertintas bevacizumabo ir 5-fluorouracilo/folino rūgštis derinys, įtraukti pacientai, kurie sirgo metastazavusių gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, ir kurių nebuvo galima gydyti irinotekanu. Šio tyrimo metu arterijų tromboembolinių reiškinių pastebėta 11 % (11/100) pacientų, palyginti su 5,8 % (6/104) pacientų, kurių kontrolinei grupei taikyta chemoterapija.

*Venų tromboembolija.* Klinikinių tyrimų metu venų tromboembolinių reiškinių dažnis pacientams, gydytiems bevacizumabu ir chemoterapijos deriniu, ir pacientams, kuriems taikyta vien chemoterapija, buvo panašus. Venų tromboemboliniai reiškiniai - tai gilių venų trombozė, plaučių embolija ir tromboflebitas.

Klinikinių tyrimų metu visų indikacijų atveju bendras venų tromboembolinių reiškinių dažnis gydant pacientus bevacizumabu svyravo nuo 2,8 % iki 17,3 %, palyginti su 3,2 %-15,6 % kontrolinių grupių pacientų.

Gauta pranešimą, kad 3-5 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) venų tromboembolinių reiškinių buvo iki 7,8 % pacientų, kuriems taikyta chemoterapija ir bevacizumabas, palyginti su iki 4,9 % pacientų, kuriems taikyta vien chemoterapija (visoms indikacijoms, išskyrus persistuojantį, recidyvavusį ar metastazavusį gimdos kaklelio vėžį).

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3-5 laipsnio venų tromboembolinių reiškinių pasireiškė iki 15,6 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir cisplatina, lyginant su iki 7,0 % pacienčių, kurioms buvo skiriamas vien paklitakselio ir cisplatinas.

Pacientams, kuriems ankščiau buvo venų tromboembolija, kartu su chemoterapija skiriant bevacizumabą gali būti didesnė recidyvo rizika, negu taikant vien chemoterapiją.

#### Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

Klinikinių tyrimų metu vartojant bevacizumabą, stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) pastebėtas visų iki šiol tirtų indikacijų atveju, bet dažniausiai pasitaikė pacientams, sergantiems metastazavusiui krūties vėžiu. Keturių III fazės tyrimų (AVF2119g, E2100, BO17708 ir AVF3694g), kuriuose dalyvavo metastazavusiui krūties vėžiu sergantys pacientai, duomenimis, 3-iojo (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) ar didesnio laipsnio SŠN pasireiškė iki 3,5 % bevacizumabu kartu su chemoterapija gydytų

pacientų, lyginant su iki 0,9 % kontrolinių grupių pacientų. AVF3694g tyrimo, kuriame dalyvavo antraciklinų kartu su bevacizumabu vartojo pacientai, duomenimis, 3-iojo ar didesnio laipsnio SŠN atvejų pasireiškimo dažnis atitinkamose bevacizumabo vartojuisių ir kontrolinėje grupėje buvo panašus kaip ir kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusių krūties vėžiu sergantys pacientai, metu: 2,9 % antraciklinų ir bevacizumabo vartojuisių grupėje ir 0 % antraciklinų ir placebo vartojuisių grupėje. Be to, AVF3694g tyrimo duomenimis, visų sunkumo laipsnių SŠN atvejų dažnis buvo panašus tiek antraciklinų ir bevacizumabą vartojuisių grupėje (6,2 %), tiek antraciklinų ir placebo vartojuisių grupėje (6,0 %).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sergantieji mKV, metu daugumai pacientų, kuriems išsivystė SŠN, paskyrus tinkamą gydymą vaistais, simptomai ir (arba) kairiojo skilvelio funkcija pagerėjo.

Daugemos bevacizumabo klinikinių tyrimų metu pacientai, kurie jau sirgo II-IV laipsnio SŠN pagal NYHA (Niujorko širdies asociaciją), į tyrimus nebuvo įtraukti, nes apie SŠN riziką šiai populiacijai informacijos nėra.

Ankstesnis antraciklinų vartojimas ir (arba) anksčiau taikytas spindulinis gydymas krūtinės ląstos srityje gali būti SŠN atsiradimo rizikos veiksnių.

Padidėjęs SŠN pasireiškimo dažnis pastebėtas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo difuzine didelių B ląstelių limfoma sergantys pacientai, metu, kai pacientams bevacizumabu buvo skiriama kartu su didesne nei  $300 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto kumuliacine doksorubicino doze. Šio III fazės klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas rituksimabu/ciklofosfamido/doksorubicino/vinkristino/prednizonu (R-CHOP) ir bevacizumabu poveikis su R-CHOP skyrimo be bevacizumabu poveikiu. Nors SŠN pasireiškimo dažnis viršijo stebėtajį anksčiau skiriant gydymą doksorubicinu abejose šiose pacientų grupėse, tačiau R-CHOP ir bevacizumabo vartojuisių grupėje SŠN dažnis buvo didesnis. Šie rezultatai rodo, kad atidus klinikinis stebėjimas kartu atliekant atitinkamą kardiologinį vertinimą turi būti vykdomas tiems pacientams, kurių gydymui taikoma didesnė kaip  $300 \text{ mg/m}^2$  kumuliacinė doksorubicino dozė, vartojama kartu su bevacizumabu.

#### *Padidėjusio jautrumo reakcijos (iskaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) infuzijos reakcijos (žr. 4.4 skyrių ir poskyrių Poregistracinė patirtis žemiau)*

Kai kurių klinikinių tyrimų metu anafilaksinės ir anafilaktoidinio tipo reakcijos buvo dažniau pastebėtos pacientams, gavusiems bevacizumabu kartu su chemoterapija, nei gydytiems vien chemoterapija. Kai kurių bevacizumabo klinikinių tyrimų metu šios reakcijos buvo dažnos (mažiau kaip 5 % visų bevacizumabu gydytų pacientų).

#### *Infekcijos*

Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo (tyrimo GOG-0240) duomenimis, 3-5 laipsnio infekcijų pasireiškė iki 24 % pacienčių, kurioms buvo skirta bevacizumabu kartu su paklitakseliu ir topotekanu, lyginant su iki 13 % pacienčių, kurioms buvo skiriama vien paklitakselio ir topotekano.

#### *Kiaušidžių funkcijos nepakankamumas ir poveikis vaisingumui (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)*

III fazės NSABP C-08 tyrimo duomenimis, storosios žarnos vėžiu sirsusiems pacientams skiriant adjuvantinę gydymą bevacizumabu, naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų (apibūdinamą kaip 3 ar daugiau mėnesių trunkanti amenoréja, FSH koncentracija  $\geq 30 \text{ mTV/ml}$  ir neigiamas serumo  $\beta$ -HCG nėštumo testo rezultatas) pasireiškimas įvertintas 295 moterims prieš menopauzę. Naujų kiaušidžių funkcijos nepakankamumo atvejų pasireiškė 2,6 % pacienčių, vartojuisių mFOLFOX-6, lyginant su 39% dažniu mFOLFOX-6 + bevacizumabo vartojuisių grupėje. Nutraukus gydymą bevacizumabu, kiaušidžių funkcija atsistatė 86,2 % moterų, įtrauktų į vertinimą. Ilgalaikis gydymo bevacizumabu poveikis vaisingumui nežinomas.

## Laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos

Su gydymu MVASI preparatu gali būti susijęs sumažėjės neutrofilų skaičius, sumažėjės leukocitų skaičius ir baltymo skyrimasis su šlapimu.

Per klinikinius tyrimus buvo pastebėta, kad, kai pacientai gydyti bevacizumabu, palyginti su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis, 3 ir 4 laipsnio (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją) laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos skirtumas buvo mažiausiai 2 %: tai - hiperglikemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, hipokalemija, hiponatremija, sumažėjės leukocitų skaičius ir padidėjės tarptautinis normalizuotas santykis (TNS).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad su bevacizumabu vartojimu buvo susijęs laikinas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (1,5-1,9 karto lyginant su klinikinių tyrimų pradžioje nustatytomis koncentracijų reikšmėmis), tiek kartu su pasireiškusių proteinurija, tiek be jos. Pastebėtas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas bevacizumabu vartojusiems pacientams nebuvo susijęs su dažnesniu klinikiniu inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu.

## Kitos specialios populiacijos

### Senyvi pacientai

Randomizuotų klinikinių tyrimų metu  $> 65$  metų amžius buvo susijęs su padidėjusia arterijų tromboembolijos reiškinių rizika, išskaitant smegenų kraujotakos sutrikimus (SKS), praeinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) ir miokardo infarktus (MI). Vyresniems nei 65 metų pacientams, palyginti su  $\leq 65$  metų pacientais, kitos dažnės reakcijos gydant bevacizumabu buvo 3-4 laipsnio leukopenija ir trombocitopenija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją), visų laipsnių neutropenija, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, *Tromboembolija*). Vieno klinikinio tyrimo duomenimis,  $\geq 3$  laipsnio hipertenzijos pasireiškimo dažnis vyresniems kaip 65 metų pacientams buvo du kartus didesnis nei jaunesniems asmenims ( $< 65$  metų). Tyrimo, kuriamė dalyvavo platinos preparatams atspariu recidyvavusiui kiaušidžių vėžiu sirkusios pacientės, duomenimis nustatyta, kad CT + BV grupėje bevacizumabu vartojusioms  $\geq 65$  metų pacientėms, lyginant su bevacizumabu vartojusiomis  $< 65$  metų pacientėmis, bent 5 % dažniau pasireiškė alopecija, gleivinių uždegimas, periferinė sensorinė neuropatija, proteinurija ir hipertenzija.

Senyviems pacientams ( $> 65$  metų), palyginti su  $\leq 65$  metų pacientais, gydant bevacizumabu, kitų reakcijų, išskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją, žaizdos gjumo komplikacijas, stazinė širdies nepakankamumą bei hemoragiją, nepadažnėjo.

### Vaikų populiacija

Bevacizumabu saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti.

Klinikinio tyrimo BO25041 metu paskyrus bevacizumabu kartu su radioterapija (RT) po operacijos bei kartu su adjuvantu temozolomidu vaikams, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentoriinė, infratentoriinė, smegenėlių ar smegenėlių kojycių didelio piktybiškumo laipsnio glioma, nustatytas saugumo pobūdis buvo panašus į stebėtajį kitais navikų tipais sergantiems ir bevacizumabu gydytiems suaugusiesiems.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu paskyrus bevacizumabu su šiuolaikiniu įprastiniu gydymu rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomas tipo minkštujų audinių sarkoma sergantiems vaikams, bevacizumabu saugumo pobūdis vaikams buvo panašus į saugumo pobūdį, nustatyta bevacizumabu gydomiems suaugusiesiems.

MVASI nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams. Literatūroje paskelbtas duomenimis, bevacizumabu vartojusiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams pastebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų.

## Poregistracinių patirtis

### **3 lentelė. Poregistraciniu laikotarpiu pastebėtos nepageidaujančios reakcijos**

<b>Organų sistemų klasė (OSK)</b>	<b>Reakcijos (dažnis*)</b>
Infekcijos ir infestacijos	Nekrotizuojantis fasciitas, paprastai antrinė žaizdos gijimo komplikaciją, virškinimo trakto perforacijos ar fistulės susidarymo pasekmė (retai; žr. 4.4 skyriu)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos ir infuzijų sukeltos reakcijos (dažnai), kai kartu gali pasireikšti toliau išvardyti požymiai: dusulys ar pasunkėjės kvėpavimas, krauso priplūdimas ar raudonis ar išbėrimas, padidėjės arba sumažėjės kraujospūdis, įsotinimo deguonimi sumažėjimas, krūtinės skausmas, sustingimas bei pykinimas ar vėmimas (žr. 4.4 skyrių ir poskyrių ankšciau <i>Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos</i> )  Anafilaksinis šokas (retai; taip pat žr. 4.4 skyriu)
Nervų sistemos sutrikimai	Hipertenzinė encefalopatija (labai retai) (žr. 4.4 skyriu ir 4.8 skyriuje poskyrių <i>Hipertenzija</i> ) Užpakalinės grįztamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (retai) (žr. 4.4 skyriu)
Kraujagyslių sutrikimai	Inkstų trombinė mikroangiopatija, kuri klinikoje gali pasireikšti kaip proteinurija (dažnis nežinomas), kartu vartojant sunitinibio arba šio vaisto nevartojant. Kitos informacijos apie proteinuriją žiūrėkite 4.4 skyriuje ir 4.8 skyriaus poskyryje <i>Proteinurija</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai	Nosies pertvaros perforacija (nežinomas) Plautinė hipertenzija (nežinomas) Disfonija (dažnai)
Virškinimo trakto sutrikimai	Skrandžio ir žarnyno opos (nežinomas)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės perforacija (nežinomas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Gauta pranešimų apie pasireiškusius žandikaulio osteonekrozės atvejus bevacizumabu gydytiems pacientams; daugelis šių atvejų pasireiškė tiems pacientams, kuriems buvo žinomų žandikaulio osteonekrozės atsiradimo rizikos veiksnių, ypatingai tiems, kurie vartojo į veną švirkščiamų bisfosfonatų ir (arba) kurie anksčiau sirgo odontologinėmis ligomis ir todėl jiems reikėjo invazinių odontologinių procedūrų (žr. 4.4 skyriu)  Bevacizumabo vartojuusiems vaikams pastebėta ne žandikaulio srities osteonekrozės atvejų (žr. 4.8 skyriuje poskyri „Vaikų populiacija“)
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Pastebėta vaisiaus apsigimimų atvejų toms moterims, kurios vartojo vien bevacizumabu arba jo kartu su žinomą embriotoksinę poveikį sukeliančiais chemoterapijos preparatais (žr. 4.6 skyriu)

\* jeigu tiksliai apibūdinta, dažnis nurodytas pagal klinikinių tyrimų duomenis.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujančias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujančias reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebeti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujančias reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Keliems pacientams su didžiausia bandyta žmonėms doze (20 mg/kg kūno svorio į veną kas 2 savaites) buvo susijusi sunki migrena.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistų konjugatai, ATC kodas – L01FG01.

MVASI yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsamiai informacija pateikiama Europos vaistų vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), pagrindinio vaskuliogenės ir angiogenės veiksnio, ir tuo būdu sukliudo KEAF jungtis prie jo receptorų - Flt-1 (KEAFR-1) ir KDR (KEAFR-2), – esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas KEAF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskularizacijos regresiją, normalizuoją likusį naviko kraujagyslių tinklą ir slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi, tuo pačiu slopina naujų naviko augimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Davus bevacizumabo arba jo pirmtako – pelių antikūno prieš ksenotransplantuotus beplaukėms pelėms vėžio modelius, išryškėjo žymus jų priešnavikinis poveikis žmogaus vėžiui, iškaitant gaubtinės žarnos, krūties, kasos ir prostatos vėžių. Buvo slopinamas metastazinis vėžio progresavimas ir sumažėjo smulkiųjų kraujagyslių pralaidumas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK)

Rekomenduojamos dozės (po 5 mg/kg kūno svorio kas dvi savaites) saugumas ir veiksmingumas sergantiesiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma buvo tiriamas trijų randomizuotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kai vaisto vartota kartu su fluoropirimidino grupės pirmojo pasirinkimo chemoterapijos vaistais. Bevacizumabo buvo vartojama derinant su dviem chemoterapijos režimais:

- AVF2107g: 4 savaites kartą per savaitę irinotekano/švirkščiant iš karto 5-fluorouracilo/folino rūgšties (IFL) 6 savaičių ciklais (Saltz režimas);
- AVF0780g: švirkščiant iš karto 5-fluorouracilo/folino rūgšties (5-FU/FA) deriniu, iš viso 6 savaites 8 savaičių ciklais (Roswell Park režimas);
- AVF2192g: kartu su švirkščiamo iš karto 5-FU/FA 6 savaites 8 savaičių ciklais (Roswell Park režimas) pacientams, kuriems pirmaelis gydymas irinotekanu nebuvo optimalus.

Atlikti trys papildomi tyrimai, kurių metu mGTK sergantiems pacientams buvo skiriama bevacizumabo kaip pirmojo pasirinkimo vaisto (NO16966), kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabo nevartojuusiems pacientams (E3200) bei kaip antrojo pasirinkimo vaisto anksčiau bevacizumabo vartojuusiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo nustatytas ligos progresavimas (ML18147). Šių tyrimų metu bevacizumabo buvo skiriama toliau nurodytais dozavimo režimais, derinant su FOLFOX-4 (5-FU/LV/oksaliplatina) ir XELOX (kapecitabinu/oksaliplatina) ir fluoropirimidinu/irinotekanu bei fluoropirimidinu/oksaliplatina.

- NO16966: kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su geriamuoju kapecitabinu ir į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX), arba kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5 mg/kg kūno svorio, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4).

- E3200: kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 10 mg/kg kūno svorio, derinant su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4) bevacizumabo anksčiau nevartojusiems pacientams.
- ML18147: kas 2 savaites vartojamas bevacizumabas po 5,0 mg/kg kūno svorio arba kas 3 savaites vartojamas bevacizumabas po 7,5 mg/kg kūno svorio, derinant su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatyta ligos progresavimas. Vaistų derinio, kurio sudėtyje buvo irinotekano arba oksaliplatinos, vartojimas buvo keičiamas priklausomai nuo to, ar pirmojo pasirinkimo gydymo metu buvo skiriama oksaliplatinos ar irinotekano.

#### *AVF2107g*

Tai buvo III fazės randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabu ir IFL derinį, kaip pirmaeilę gaubtinės arba tiesiosios žarnos metastazavusios karcinomos gydymo priemonę. Aštuoni šimtai trylika pacientų buvo randomizuoti į gydomus IFL + placebo (1 grupė) arba IFL + bevacizumabas (po 5 mg/kg kas dvi savaites, 2 grupė). Trečia 110 pacientų grupė buvo gydoma švirkščiant iš karto 5-FU/FA + bevacizumabas (3 grupė). Kai tik bevacizumabu ir IFL derinio saugumas buvo nustatytas ir vertinamas kaip priimtinas, atranka į 3 grupę, kaip į anksčiau specifikuotą, buvo nutraukta. Visais atvejais gydymas buvo tēsiamas tol, kol liga neprogresavo. Bendras vidutinis pacientų amžius buvo 59,4 metai; 56,6 % pacientų pagal ECOG skalę įvertinta 0, 43 % įvertinta 1 ir 0,4 % – 2. 15,5 % pacientų anksčiau taikyta radioterapija ir 28,4 % – chemoterapija.

Šio tyrimo metu svarbiausias efektyvumo kintamas rodmuo buvo bendras išgyvenamumas. Derinant bevacizumabą su IFL, statistiškai reikšmingai padidėjo bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras atsako dažnis (žr. 4 lentelę). Klinikinė nauda, nustatyta remiantis bendro išgyvenamumo duomenimis, buvo matoma visų anksčiau specifikuotų pogrupių pacientams, išskaitant ir tuos, kurie suskirstyti į pogrupius pagal amžių, lyti, ligos sunkumą, pirminio naviko vietą, pažeistų organų skaičių ir metastazavusios ligos trukmę.

Bevacizumabo ir IFL chemoterapijos derinio efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

#### **4 lentelė. AVF2107g tyrimo metu nustatyti veiksmingumo rezultatai**

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>1 grupė IFL + placebas</b>	<b>2 grupė IFL + bevacizumabas<sup>a</sup></b>
Pacientų skaičius	411	402
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Laiko mediana (mėnesiais)	15,6	20,3
95 % pasikliautinasis intervalas (PI)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Rizikos santykis (RS) <sup>b</sup>	0,660 (p reikšmė = 0,00004)	
<b>Išgyvenamumas iki ligos progresavimo</b>		
Laiko mediana (mėnesiais)	6,2	10,6
Rizikos santykis	0,54 (p reikšmė = < 0,0001)	
<b>Bendras atsako dažnis</b>		
Dažnis (procentais)	34,8	44,8
	(p reikšmė = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg kas 2 savaites.

<sup>b</sup> Palyginti su kontroline grupe.

Tarp 110 pacientų, randomizuotų į 3 grupę (5-FU/FA+bevacizumabas), iki šios grupės tyrimo nutraukimo bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,3 mėnesių, išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana – 8,8 mėnesio.

#### *AVF2192g*

Tai buvo II fazės randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio veiksmingumą ir saugumą, kai šis derinys, vartojamas kaip pirmojo pasirinkimo priemonė metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti tų pacientų, kuriuos pirmiausiai gydyti irinotekanu nebuvo optimalu. Šimtas penki pacientai buvo randomizuoti į gydomą 5-FU/FA+placebo grupę ir 104 pacientai į gydomą 5-FU/FA+bevacizumabu (po 5 mg/kg kas 2 savaites) grupę. Gydymas visais režimais truko tol, kol liga pradėjo progresuoti. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, dažniau gautas objektyvus atsakas, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija.

#### *AVF0780g*

Tai buvo II fazės randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas, atviras klinikinis tyrimas, tyrinėjantis bevacizumabo ir 5-FU/FA derinio, kaip pirmojo pasirinkimo priemonės poveikį, gydant metastazavusį kolorektinį vėžį. Vidutinis pacientų amžius buvo 64 metai. 19 % pacientų anksčiau taikyta chemoterapija ir 14 % – radioterapija. Septyniasdešimt vienas pacientas randomizuotas į numatomus gydyti iš karto suleidžiamu 5-FU/FA arba 5-FU/FA + bevacizumabas (po 5 mg/kg kas 2 savaites). Trečios grupės 33 pacientai gydyti iš karto suleidžiamu 5-FU/FA + bevacizumabas (po 10 mg/kg kas 2 savaites). Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti. Svarbiausi galutiniai tyrimo tikslai - nustatyti objektyvaus atsako dažnį ir išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Papildžius 5-FU/FA chemoterapiją bevacizumabu (po 5 mg/kg kas dvi savaites), palyginti su vien 5-FU/FA chemoterapija, dažniau buvo objektyvus atsakas, pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir pastebėta ilgiau trunkančio išgyvenamumo tendencija (žr. 5 lentelę). Šie veiksmingumo duomenys sutampa su AVF2107g tyrimo rezultatais.

AVF0780g ir AVF2192g tyrimų, tyrinėjančių bevacizumabo ir 5-FU/FA chemoterapijos derinio veiksmingumą, duomenys susumuoti 5 lentelėje.

#### **5 lentelė. AVF0780g ir AVF2192g tyrimų metu nustatyti veiksmingumo rezultatai**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumabas <sup>a</sup>	5-FU/FA + bevacizumabas <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebas	5-FU/FA + bevacizumabas
Pacientų skaičius	36	35	33	105	104
<b>Bendras išgyvenamumas</b>					
Laiko mediana (mėnesiais)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % PI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Rizikos santykis <sup>c</sup>	-	0,52	1,01		0,79
p reikšmė		0,073	0,978		0,16
<b>Išgyvenamumas iki ligos progresavimo</b>					
Laiko mediana (mėnesiais)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Rizikos santykis		0,44	0,69		0,5
p reikšmė	-	0,0049	0,217		0,0002
<b>Bendras atsako dažnis</b>					
Dažnis (procentais)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % PI	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p reikšmė		0,029	0,43		0,055

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumabas <sup>a</sup>	5-FU/FA + bevacizumabas <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebas	5-FU/FA + bevacizumabas
<b>Atsako trukmė</b>					
Laiko mediana (mènesiais)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentilës (mènesiais)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 – 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

<sup>a</sup> 5 mg/kg kas 2 savaites.

<sup>b</sup> 10 mg/kg kas 2 savaites.

<sup>c</sup> Palyginti su kontroline grupe.

NR = nenustatoma.

#### NO16966

Tai – III fazës randomizuotas, dvigubai aklas (bevacizumabo atžvilgiu) klinikinis tyrimas, kurio metu tirta kaip veikia kas 3 savaites vartojamas bevacizumabo po 7,5 mg/kg kūno svorio derinys su geriamuoju kapecitabinu bei į veną leidžiama oksaliplatina (XELOX) arba kas 2 savaites vartojamas bevacizumabo po 5 mg/kg kūno svorio derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatinos (FOLFOX-4). Tyrimas buvo dvių fazių: pradinė nemaskuota 2 grupių fazė (I fazė), kurios metu pacientai buvo randomizuoti į dvi skirtingai gydomas grupes (XELOX ir FOLFOX-4), ir tolesnė 2×2 faktoriali 4 grupių fazė (II fazė), kurios metu pacientai buvo randomizuoti į keturias skirtingai gydomas grupes (XELOX + placebas, FOLFOX-4 + placebas, XELOX + bevacizumabas, FOLFOX-4 + bevacizumabas). Tyrimo II fazës metu gydymas bevacizumabu buvo dvigubai aklas.

Šio tyrimo II fazës metu į kiekvieną iš 4 tiriamųjų grupių buvo randomizuota maždaug po 350 pacientų.

#### 6 lentelė. Gydymo režimai NO16966 tyrimo (mGTK) metu

	Gydymas	Pradinė dozė	Skyrimo planas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina	85 mg/m <sup>2</sup> įv. per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną
	Leukovorinas	200 mg/m <sup>2</sup> įv. per 2 val.	Leukovorinas 1-mą ir 2-ą ciklo dieną
	5-fluorouracilas	400 mg/m <sup>2</sup> įv iš karto, 600 mg/m <sup>2</sup> įv. per 22 val.	5-fluorouracilas įv. iškarto/infuzijos būdu; abiem būdais 1-mą ir 2-ą ciklo dieną
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg įv. per 30-90 min.	1-mą ciklo dieną prieš FOLFOX-4 kas 2 savaites
XELOX arba XELOX+ bevacizumabas	Oksaliplatina	130 mg/m <sup>2</sup> įv. per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną
	Kapecitabinas	1 000 mg/m <sup>2</sup> gerti 2 k/p	Kapecitabinas gerti 2 k/p 2 savaites (po to daryti 1 savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg įv. per 30-90 min.	1-mą ciklo dieną prieš XELOX kas 3 savaites

5-fluorouracilas: suleidžiamas iš karto į veną tuo pat po leukovorino

Šio tyrimo metu svarbiausias veiksmingumo parametras buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo trukmë. Svarbiausi tyrimo tikslai buvo du: įrodyti, kad XELOX veiksmingumas nera mažesnis už FOLFOX-4 ir kad bevacizumabo derinys su FOLFOX-4 arba XELOX chemoterapija, palyginti su vien chemoterapija, buvo veiksmingesnis. Abu svarbiausi tikslai buvo pasiekti:

- Įrodyta, kad atsižvelgiant į tinkamos į protokolą įtraukti populiacijos išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą, gydymas XELOX režimu nera mažiau veiksmingas už gydymą FELFLOX-4 režimu.
- Įrodyta, kad atsižvelgiant į numatyto gydymo populiacijos (NGP) išgyvenamumą iki ligos progresavimo (IILP), gydymas bevacizumabo ir chemoterapinių preparatų deriniu buvo pranašesnis už gydymą vien chemoterapiniu preparatais (žr. 7 lentelę).

Antrinės IILP analizės, paremtos atsako gydymo metu vertinimu, duomenys patvirtino reikšmingai pranašesnę klinikinę gydymo bevacizumabu naudą (analizės duomenys pateikti 7-ojoje lentelėje), atitinkančią statistiškai reikšmingą naudą, nustatyta visos analizės metu.

**7 lentelė. Pagrindinų veiksmingumo rezultatų analizė, rodanti gydymo režimo pranašumą (NGP populiacija, NO16966 tyrimas)**

Galutinis tikslas (mėnesiais)	FOLFOX-4 arba XELOX + placebas (n = 701)	FOLFOX-4 arba XELOX + bevacizumabas (n = 699)	p reikšmė
<b>Svarbiausias galutinis tikslas</b>			
IILP mediana**	8	9,4	0,0023
Rizikos santykis (97,5 % PI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72 - 0,95)		
<b>Antriniai galutiniai tikslai</b>			
IILP mediana (gydant)**	7,9	10,4	< 0,0001
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Bendras atsako dažnis (tyrėjų vertinimu)**	49,2 %	46,5 %	
Bendro išgyvenamumo mediana*	19,9	21,2	0,0769
Rizikos santykis (97,5 % PI)	0,89 (0,76 - 1,03)		

\* Bendro išgyvenamumo analizė nutraukus klinikinį gydymą 2007 m. sausio 31 d.

\*\* Pirminė analizė nutraukus klinikinį gydymą 2006 m. sausio 31 d.

<sup>a</sup> palyginti su kontroline grupe.

FOLFOX gydomų pacientų, kurie vartojo placebo, IILP mediana buvo 8,6 mėnesio, kurie bevacizumabo - 9,4 mėnesio, RS = 0,89, 97,5 % PI = [0,73; 1,08]; p reikšmė = 0,1871, XELOX gydomų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo, – atitinkamai 7,4 ir 9,3 mėnesio, RS = 0,77, 97,5 % PI = [0,63; 0,94]; p reikšmė = 0,0026.

XELOX gydomų pacientų, kurie vartojo placebo, bendro išgyvenamumo mediana buvo 20,3 mėnesio, kurie vartojo bevacizumabo – 21,2 mėnesio, RS = 0,94, 97,5 % PI = [0,75; 1,16]; p reikšmė = 0,4937, XELOX gydomų pacientų, kurie vartojo placebo arba bevacizumabo – atitinkamai 19,2 mėnesio ir 21,4 mėnesio, RS = 0,84, 97,5 % PI = [0,68; 1,04]; p reikšmė = 0,0698.

#### ECOG E3200

Tai - III fazės randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas, atviras tyrimas, kurio metu tirta, kaip veikia bevacizumabo po 10 mg/kg kūno svorio derinys su leukovorinu ir 5-fluorouracilu švirkščiant iš karto, po to 5-fluorouracilu infuzuojant ir į veną leidžiant oksaliplatiną (FOLFOX-4). Deriniu kas 2 savaites gydyti jau anksčiau gydyti pacientai (toks gydymas taikytas kaip antrojo pasirinkimo priemonė), sergantys progresavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu. Chemoterapijai FOLFOX-4 režimu vartotos tokios dozės ir tokiu pačiu būdu, kaip 6 lentelėje nurodyto NO16966 tyrimo metu.

Svarbiausias šio tyrimo veiksmingumo parametras buvo bendras išgyvenamumas, apibūdinimas laiku nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Buvo randomizuoti aštuoni šimtai dvidešimt devyni pacientai (292 buvo gydyti FOLFOX-4, 293 - bevacizumabas + FOLFOX-4, o 244 buvo taikyta bevacizumabo monoterapija). Gydymą FOLFOX-4 papildžius bevacizumabu, išgyvenamumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Taip pat pastebėtas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnio pagerėjimas (žr. 8 lentelę).

## 8 lentelė. E3200 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumabas <sup>a</sup>
Pacientų skaičius	292	293
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	10,8	13,0
95 % PI	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Rizikos santykis <sup>b</sup>	0,751 (p reikšmė = 0,0012)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	4,5	7,5
Rizikos santykis	0,518 (p reikšmė < 0,0001)	
Objektyvaus atsako dažnis		
Dažnis	8,6 %	22,2 %
	(p reikšmė < 0,0001)	

<sup>a</sup> po 10 mg/kg kas 2 savaites.

<sup>b</sup> Palyginti su kontroline grupe.

Pacientų, kuriems taikyta bevacizumabo monoterapija, ir pacientų, gydytų FOLFOX-4, bendro išgyvenamumo trukmė reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kuriems buvo taikyta bevacizumabo monoterapija, išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnio rezultatai buvo blogesni, negu pacientų, gydytų FOLFOX-4 režimu.

### ML18147

Tai III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas kas 2 savaites vartojamo bevacizumabo po 5,0 mg/kg kūno svorio arba kas 3 savaites vartojamo bevacizumabo po 7,5 mg/kg kūno svorio poveikis derinant su chemoterapija, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, ir vien chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, poveikis mGTK sergantiems pacientams, kuriems po pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu nustatytas ligos progresavimas.

Pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta mGTK bei nustatytas ligos progresavimas, per 3 mėnesius nuo pirmojo pasirinkimo gydymo bevacizumabu pabaigos atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo pradėta skirti chemoterapija su fluoropirimidinu/oksaliplatina arba fluoropirimidinu/irinotekanu (chemoterapija buvo keičiamā priklausomai nuo pirmojo pasirinkimo gydymo metu chemoterapijai vartotų preparatų) kartu su bevacizumabu arba be jo. Tiriamųjų preparatų buvo skiriama iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinės vertinamosios baigties matas buvo bendrasis išgyvenamumas, kuris buvo apibrėžiamas kaip išgyvenimo laikas nuo randomizacijos dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Tyrime iš viso buvo randomizuota 820 pacientų. Prie chemoterapijos, kurios pagrindas buvo fluoropirimidinas, pridėjus bevacizumabu, nustatytas statistiškai patikimai ilgesnis išgyvenimo rodiklis pacientams, kurie sirgo mGTK bei kuriems nustatytas ligos progresavimas po pirmojo pasirinkimo gydymo chemoterapijos ir bevacizumabu deriniu (NGP populiacija = 819) (žr. 9 lentelę).

## 9 lentelė. ML18147 tyrimo veiksmingumo rezultatai (NGP populiacija)

	ML18147	
	Chemoterapija su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina	Chemoterapija su fluoropirimidinu/irinotekanu arba fluoropirimidinu/oksaliplatina + bevacizumabas <sup>a</sup>
Pacientų skaičius	410	409
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	9,8	11,2
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,81 (0,69; 0,94) (p reikšmė = 0,0062)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	4,1	5,7
Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,68 (0,59; 0,78) (p reikšmė < 0,0001)	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)		
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	406	404
Dažnis	3,9 %	5,4 % (p reikšmė = 0,3113)

<sup>a</sup> po 5,0 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites arba po 7,5 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites.

Taip pat nustatyta statistiškai patikimai geresnis išgyvenamumo iki ligos progresavimo rodiklis. Objektyvaus atsako dažnis abiejose tiriamujų preparatų grupėse buvo nedidelis ir skirtumas buvo nereikšmingas.

E3200 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabu, šio vaisto anksčiau nevarojusiems pacientams, tuo tarpu ML18147 tyrimo metu buvo skiriama dozė, ekvivalentiška 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabu, šio vaisto anksčiau vartojuusiems pacientams. Dėl šių tyrimų skirtumų (daugiausia skiriasi pacientų populiacijos, anksčiau taikyta ekspozicija bevacizumabu ir chemoterapijos deriniai) jų metu gautų veiksmingumo ir saugumo duomenų tarpusavio palyginimo galimybė ribota. Tieki skiriant dozę, ekvivalentišką 5 mg/kg kūno svorio per savaitę, tiek 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę bevacizumabu, nustatyta statistiškai reikšmingas palankus poveikis pagal bendro išgyvenamumo (BI) (RS 0,751 E3200 tyrimė; RS 0,81 ML18147 tyrimė) ir išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) (RS 0,518 E3200 tyrimė; RS 0,68 ML18147 tyrimė) rodiklius. Vertinant saugumo duomenis, E3200 tyrimo metu nustatyta didesnis bendras 3-5-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reiškinii pasireiškimo dažnis, lygiant su ML18147 tyrimu.

### Metastazavęs krūties vėžys (mKV)

Atlikti du didelės apimties III fazės klinikiniai tyrimai, siekiant ištirti gydomąjį bevacizumabu poveikį, vaisto skiriant kartu su dviem skirtingais chemoterapijos preparatais, vertinant pagal pirminę vertinamają baigtį išgyvenamumą iki ligos progresavimo (IILP). Abiejų tyrimų metu nustatyta kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pagerėjęs IILP rodiklis.

Toliau pateikiami apibendrinti IILP rezultatai skirtingiemis chemoterapijos preparatams, skirtiems šiai indikacijai:

- Tyrimas E2100 (paklitakselis)
  - IILP padidėjimo mediana 5,6 mėnesio, RS 0,421 ( $p < 0,0001$ , 95 % PI 0,343; 0,516)
- Tyrimas AVF3694g (kapecitabinas)
  - IILP padidėjimo mediana 2,9 mėnesio, RS 0,69 ( $p = 0,0002$ , 95 % PI 0,56; 0,84)

Papildomi duomenys apie kiekvieną tyrimą ir gautus rezultatus pateikti toliau.

#### *ECOG E2100*

E2100 tyrimas buvo atviras, randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir paklitakselio derinio poveikis lokalai recidyvuojančiam arba metastazavusiam krūties vėžiui tų pacientų, kuriems anksčiau lokalai recidyvuojančiai ir metastazavusiai ligai chemoterapija netaikyta. Pacientai buvo randomizuoti į gydomus vien paklitakseliu (po 90 mg/m<sup>2</sup> į veną per 1 valandą kartą per savaitę tris savaites iš keturių) arba gydomus paklitakseliu kartu su bevacizumabu (po 10 mg/kg infuzuoti į veną kas dvi savaites). Metastazavusia liga anksčiau galėjo būti gydyta hormonais. Pagalbinis gydymas taksanu galėjo būti tik tuomet, jeigu jis užbaigtas mažiausiai 12 mėnesių prieš paciento įtraukimą į tyrimą. Iš 722 pacientų, įtrauktų į tyrimą, daugumai (90 %) HER2 ligos rodmuo buvo neigiamas ir nedideliam pacientų skaičiui nežinomas (8 %) arba HER2 rodmuo nustatytas teigiamas (2 %); pacientai anksčiau buvo gydyti trastuzumabu arba, kaip manyta, jiems gydymas trastuzumabu netiko. Be to, 65 % pacientų taikyta pagalbinė chemoterapija, išskaitant 19 % anksčiau gydytų taksanais ir 49 % - antraciklinais. Pacientai, kuriems buvo metastazių centrinėje nervų sistemoje, išskaitant anksčiau gydytus arba turinčius smegenų pažeidimų po jų rezekcijos, iš tyrimo pašalinti.

E2100 tyrimo metu pacientai gydyti iki ligos progresavimo. Kai dėl esančių aplinkybių chemoterapiją reikėjo nutraukti pirma laiko, iki ligos progresavimo buvo gydoma vien bevacizumabu. Visų tiriamujų pacientų grupių charakteristikos buvo panašios. Svarbiausias šio klinikinio tyrimo tikslas – išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP); jis nustatytas, remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, taip pat atlikta nepriklausoma svarbiausio galutinio tiksllo duomenų peržiūra. Šio tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

#### **10 lentelė. E2100 tyrimo veiksmingumo rezultatai**

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjų vertinimas*		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis/ bevacizumabas (n = 368)	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis/ bevacizumabas (n = 368)
IILP mediana (mėnesiais)	5,8	11,4	5,8	11,3
RS (95 % PI)		0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)
p reikšmė		< 0,0001		< 0,0001
Atsako dažniai (pacientų, kurių ligą galima įvertinti matuoojant)				
	Tyrėjų vertinimas		NPK vertinimas	
	Paklitakselis (n = 273)	Paklitakselis/ bevacizumabas (n = 252)	Paklitakselis (n = 243)	Paklitakselis/ bevacizumabas (n = 229)
% pacientų, kuriems buvo objektyvus atsakas	23,4	48,0	22,2	49,8
p reikšmė		< 0,0001		< 0,0001

\* pirminė analizė.

Bendras išgyvenamumas (BI)		
	Paklitakselis (n = 354)	Paklitakselis/ bevacizumabas (n = 368)
BI mediana (mėnesiais)	24,8	26,5
RS (95 % PI)		0,869 (0,722; 1,046)
p reikšmė		0,1374

Bevacizumabo vartojimo klinikinė nauda, sprendžiant pagal išgyvenamumą iki ligos progresavimo (įskaitant laikotarpį iki ligos progresavimo, metastazių vietų skaičių, ankstesnę pagalbinę chemoterapiją ir estrogenų receptoriu [ER] būklę), buvo aiški visų tyrimo pogrupių pacientams.

#### AVF3694g

Tyrimas AVF3694g buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas siekiant ištirti kartu su chemoterapija skiriamo bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą, lyginant su chemoterapija ir placebo, skiriant šių preparatų kaip pirmojo pasirinkimo gydymo būdo pacientams, sergantiems HER2-neigiamu metastazavusiu ar vietiskai recidyvavusiu krūties vėžiu.

Chemoterapijos būdas buvo pasirenkamas tyrėjų nuožiūra iki randomizacijos santykiu 2:1 į gydymo arba chemoterapija ir bevacizumabu, arba chemoterapija ir placebo grupes. Pacientams galėjo būti skiriama chemoterapija kapecitabinu, taksanais (su baltymais sujungtu paklitakseliu, docetakseliu), antraciklinų preparatais (doksorubicinu / ciklofosfamidu, epirubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / doksorubicinu / ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu / epirubicinu / ciklofosfamidu), jų skiriant kas tris savaites (q3w). Buvo skiriama 15 mg/kg kūno svorio bevacizumabo dozė q3w arba atitinkamo placebo.

Ši tyrimą sudarė aklu būdu skiriamo gydymo laikotarpis, neprivalomas atviras gydymo etapas po ligos progresavimo ir išgyvenamumo stebėjimo laikotarpis. Aklu būdu skiriamo gydymo laikotarpiu pacientams buvo skiriama chemoterapija ir tiriamojo vaistinio preparato (bevacizumabo arba placebo) kas tris savaites iki ligos progresavimo ar gydymo pasirinkimą ribojančio toksinio poveikio pasireiškimo arba iki mirties. Dokumentais patvirtintus ligos progresavimą, neprivalomo atviro gydymo etapo metu dalyvaujantiems pacientams atviru būdu galėjo būti skiriama bevacizumabo kartu su įvairiais antrojo pasirinkimo gydymo būdais.

Buvo atliktos nepriklausomos statistinės analizės 1) pacientų, kurie vartojo kapecitabino kartu su bevacizumabu arba placebo, grupei; 2) pacientų, kurie vartojo taksanų arba antraciklinų darinių chemoterapijų kartu su bevacizumabu arba placebo, grupei. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo išgyvenumas iki ligos progresavimo (IILP), kuris nustatytas remiantis tyrėjų vertinimu. Be to, pirminė vertinamoji tyrimo baigtis taip pat buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto.

Šio tyrimo rezultatai atlikus galutines išgyvenamumo iki ligos progresavimo ir atsako dažnio analizes pagal protokole apibrėžtus kriterijus tyrimo AVF3694g atskirai kapecitabino vartojuisiųjų kohortai pateikti 11 lentelėje. Taip pat pateikti žvalgomosios bendrojo išgyvenamumo analizės, naudojant papildomo 7 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio duomenis, rezultatai (maždaug 46 % pacientų mirė). Pacientų, kurie atvirojo tyrimo etapo metu vartojo bevacizumabu, procentinė dalis buvo 62,1 % kapecitabino ir placebo grupėje bei 49,9 % kapecitabino ir bevacizumabu grupėje.

#### 11 lentelė. AVF3694g tyrimo veiksmingumo rezultatai: kapecitabino<sup>a</sup> ir bevacizumabo / placebo (Cap + bevacizumabo / Pl) kohorta

Išgyvenumas iki ligos progresavimo <sup>b</sup>				
	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimas	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumabas (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumabas (n = 409)
IILP mediana (mėnesiais)	5,7	8,6	6,2	9,8
Rizikos santykis lyginant su placebo grupe (95 % PI)	0,69 (0,56; 0,84)			0,68 (0,54; 0,86)
p reikšmė	0,0002		0,0011	

Atsako dažnis (pacientų, kurių ligą galima įvertinti matuojant) <sup>b</sup>		
	Cap + Pl (n = 161)	Cap + bevacizumabas (n = 325)
Procentinė pacientų, kuriems nustatytas objektyvus atsakas, dalis	23,6	35,4
p reikšmė	0,0097	
Bendrasis išgyvenamumas <sup>b</sup>		
RS (95 % PI)	0,88 (0,69; 1,13)	
p reikšmė (žvalgomoji)	0,33	

<sup>a</sup> Po 1 000 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, vartojant per burną 14 dienų ir skiriant kas 3 savaites.

<sup>b</sup> Stratifikuota analizė, kuri apėmė visus progresavimo ir mirties atvejus, išskyrus tuos, kai buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą prieš dokumentuotą progresavimą – šie pacientai buvo neįtraukti į analizę paskutinio naviko vertinimo prieš pradedant gydymą ne pagal protokolą metu.

Buvo atlikta nestratifikuota IILP duomenų (tyrėjo vertinimu) analizė, į kurią įtraukti visi atvejai nepriklausomai nuo to, ar buvo pradėtas gydymas ne pagal protokolą iki ligos progresavimo. Šių analizių rezultatai buvo labai panašūs į pirminės IILP analizės rezultatus.

#### Nesmulkių lastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Pirmaeilis gydymas neplokščiai lasteliniu NSLPV sergantiems pacientams kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių

E4599 ir BO17704 tyrimų metu buvo tirtas bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, papildomai jo vartojant kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, pacientų, sergančių neplokščiai lasteliniu nesmulkių lasteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), pirmaeiliam gydymui. Palankus poveikis bendram išgyvenamumui įrodytas E4599 tyrimo metu, kai bevacizumabas vartota po 15 mg/kg kas 3 savaites. BO17704 tyrimas parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 savaites, ir 15 mg/kg kas 3 savaites bevacizumabos dozės pailgina išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir atsako dažnį.

#### *E4599*

E4599 tyrimas buvo atviras, randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, siekant įvertinti bevacizumabą kaip pirmaeilį vaistą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiui (IIIb stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastazavusiu ar recidyvuojančiu NSLPV, kai histologiskai yra daugiausia kitų nei plokščių lastelių.

Pacientai buvo randomizuoti į gydomus chemoterapiniai platinos dariniai (lašinamais į veną paklitakseliu po 200 mg/m<sup>2</sup> ir karboplatina AUC = 6,0 (PK) 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (iki 6 ciklų) arba PK derinant su bevacizumabu po 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Baigus šešių savaičių karboplatiną ir paklitakselio chemoterapiją arba pirmą laiko nutraukus chemoterapiją, pacientai, kurie gydyti bevacizumabu + karboplatina ir paklitakseliu, toliau buvo gydomi vien bevacizumabu kas 3 savaites iki liga pradėjo progresuoti. Į šias dvi grupes randomizuoti 878 pacientai.

Tyrimo metu 32,2 % (136 iš 422) pacientų, kurie gavo bandomąjį gydymą, bevacizumabas pavartotas 7-12 kartų ir 21,1 % (89 iš 422) pacientų – 13 arba daugiau kartų.

Svarbiausias tyrimo galutinis tikslas buvo išgyvenamumo trukmė. Rezultatai pateikti 12 lentelėje.

### **12 lentelė. E4599 tyrimo veiksmingumo rezultatai**

	<b>1 grupė</b> <b>Karboplatina/ paklitakselis</b>	<b>2 grupė</b> <b>Karboplatina/ paklitakselis+ Bevacizumabas po 15 mg/kg kas 3 savaites</b>
Pacientų skaičius	444	434
Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	10,3	12,3
Rizikos santykis	0,80 ( $p = 0,003$ ) 95 % PI (0,69; 0,93)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	4,8	6,4
Rizikos santykis	0,65 ( $p < 0,0001$ ) 95 % PI (0,56; 0,76)	
Bendras reagavimo dažnis		
Dažnis (procentais)	12,9	29,0 ( $p < 0,0001$ )

Tyrimo analizės duomenimis bevacizumabo naudos bendram išgyvenamumui laipsnis buvo mažiau ryškus to pogrupio pacientams, kuriems histologiškai buvo ne adenokarcinoma.

### **BO17704**

BO17704 tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas III fazės tyrimas, kurio metu palygintas cisplatinos ir gemcitabino + bevacizumabo derinio poveikis su cisplatinos ir gemcitabino + placebo poveikiu pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiui (IIIb stadija, yra antraktikaulinių limfmazgių metastazių arba piktybinė eksudacija į krūtinplėvės ar širdiplėvės ertmę), metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialasteliniu NSLPV, kai pacientams anksčiau netaikyta chemoterapija. Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant, antraeilė vertinamoji baigtis – bendro išgyvenamumo trukmė.

Pacientai buvo randomizuoti į gydomus chemoterapiniai platinos dariniai – cisplatina po 80 mg/m<sup>2</sup> infuzuoti į veną 1-mą ciklo dieną ir gemcitabinu po 1 250 mg/m<sup>2</sup> į veną 1-mą ir 8-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną (CG) iki 6 ciklų kartu su placebo arba CG + bevacizumabas po 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg infuzuoti į veną 1-mą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Bevacizumabą vartoju sių grupių pacientai galėjo gauti bevacizumabą kaip vienintelio preparato kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba iki netoleruojamo toksiškumo. Tyrimo rezultatai rodo, kad 94 % (277 iš 296) galinčių dalyvauti tyime pacientų 7-ą ciklą toliau vartojo vienintelio preparato bevacizumabą. Didelei daliai pacientų (maždaug 62 %) toliau taikytas įvairus protokole nenurodytas priešnavikinis gydymas, kuris galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo analizės rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 13 lentelėje.

### 13 lentelė. BO17704 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Cisplatina/gemcitabinas + placebas	Cisplatina/gemcitabinas+ bevacizumabas po 7,5 mg/kg kas 3 savaites	Cisplatina/gemcitabinas + bevacizumabas po 15 mg/kg kas 3 savaites
Pacientų skaičius	347	345	351
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo			
Mediana (mėnesiais)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Rizikos santykis		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Geriausias bendras reagavimo dažnis <sup>a</sup>	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

<sup>a</sup> pacientai, kurių ligos pradinė būklė nustatoma.

Bendras išgyvenamumas			
Mediana (mėnesiais)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Rizikos santykis		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

*Pirmaeilis gydymas neplokščialąsteliniu NSLPV sergantiems pacientams kartu su erlotinibu, kai nustatyta aktyvinančią EAFL mutaciją*

#### JO25567

JO25567 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, II fazės, Japonijoje atliktas tyrimas, skirtas įvertinti kartu su erlotinibu paskirto bevacizumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sirgusiems neplokščialąsteliniu NSLPV, kuriems buvo nustatyta aktyvinančią EAFL mutaciją (19 egzono delecija arba 21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo IIIB/IV stadijos ar recidivavusios ligos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP), remiantis nepriklausomu vertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas, atsako dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, atsako trukmė ir saugumas.

Prieš pradedant atranką visiems pacientams buvo nustatyta, ar jiems yra EAFL mutacijų; į tyrimą buvo įtraukti 154 pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta arba erlotinibo + bevacizumabo (erlotinibo po 150 mg per parą per burną + bevacizumabo [15 mg/kg kūno svorio į veną kas 3 savaites]), arba erlotinibo monoterapija (po 150 mg per parą per burną) iki ligos progresavimo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nenustačius ligos progresavimo, pagal tyrimo protokole numatytas salygas erlotinibo + bevacizumabo vartojusiems pacientams vieno iš tiriamujų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas nereikalavo kito tiriamojo vaistinio preparato nutraukimo.

Tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 14 lentelėje.

## 14 lentelė. JO25567 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Erlotinibas N = 77 <sup>#</sup>	Erlotinibas + bevacizumabas N = 75 <sup>#</sup>
IILP <sup>^</sup> (mėnesiai)		
Mediana	9,7	16,0
RS (95 % PI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p reikšmė	0,0015	
Bendrasis atsako dažnis		
Dažnis (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p reikšmė	0,4951	
Bendrasis išgyvenamumas* (mėnesiai)		
Mediana	47,4	47,0
RS (95 % PI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p reikšmė	0,3267	

<sup>#</sup> Iš viso atsitiktiniu būdu buvo įtraukti 154 pacientai (pagal ECOG PS skalę įvertinti 0 arba 1 balu). Tačiau du iš šių pacientų nutraukė dalyvavimą tyime prieš pradėdami vartoti kurį nors iš tiriamųjų vaistinių preparatų.

<sup>^</sup> Koduotas nepriklausomas vertinimas (protokole apibrėžta pagrindinė duomenų analizė).

\* Žvalgomoji analizė: galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta su klinikiniais duomenimis, gautais iki 2017 m. spalio 31 d.; maždaug 59 % pacientų mirė.

PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis, nustatytas atlikus nestratifikuotą Cox regresijos analizę;  
NP – nepasiektas.

### Išplitės ir (arba) metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (mILV)

#### *Bevacizumabą derinant su interferonu alfa-2a pirmaeiliam išplitusio ir (arba) metastazavusio inkstų ląstelių vėžio gydymui (BO17705)*

Tai – III fazės randomizuotas dvigubai aklas tyrimas, atliktas siekiant įvertinti bevacizumabo ir interferono (IFN) alfa-2a derinio kaip pirmaeilės priemonės mILV gydyti veiksmingumą ir saugumą, palyginti su vien IFN alfa-2a veikimu. 649 randomizuoti (641 gydyti) pacientai pagal Karnofsky vertinimo skalę įvertinti  $\geq 70\%$ , jie neturėjo metastazių CNS ir jų organo funkcija buvo adekvati. Dėl pirminės inkstų ląstelių karcinomos pacientams buvo atlikta nefrektomija. Bevacizumabo buvo duodama po 10 mg/kg kas 2 savaites tol, kol liga pradėjo progresuoti. IFN alfa-2a buvo duodama iki 52 savaičių arba iki ligos progresavimo po rekomenduojamą pradinę 9 MTV dozē tris kartus per savaitę, numatant per 2 pakopas dozē mažinti iki 3 MTV tris kartus per savaitę. Pacientai buvo suskirstyti pagal šalį ir Motzer balą, taip pat gydomos grupės buvo gerai subalansuotos pagal prognozės veiksnius.

Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas, išskaitant antraeilį tikslą-išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Gydymą IFN-alfa-2a papildžius bevacizumabu, reikšmingai pailgėjo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvus naviko reagavimo dažnis. Šiuos rezultatus patvirtino nepriklausomas radiologinis ištyrimas. Tačiau svarbiausios vertinamosios baigties- bendro išgyvenamumo pailgėjimas 2 mėnesiais – buvo nereikšmingas (RS = 0,91). Didelei daliai pacientų (maždaug 63 % gydytų IFN/placebo ir 55 % - bevacizumabu/IFN) po tyrimo buvo taikytas įvairus nespecifiniai priešvėžiniai gydymas, išskaitant priešnavikiniai preparatais, kuris galėjo turėti įtakos bendro išgyvenamumo rezultatams.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 15 lentelėje.

## 15 lentelė. BO17705 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	BO17705	
	Placebas+ IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Pacientų skaičius	322	327
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Mediana (mėnesiais)	5,4	10,2
Rizikos santykis 95 % PI	0,63 0,52; 0,75 (p reikšmė < 0,0001)	
Pacientų, kurių liga išmatuojama, objektyvaus atsako dažnis (%)		
n	289	306
Atsako dažnis	12,8 %	31,4 %
	(p reikšmė < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferonas alfa-2a po 9 MTV 3 kartus per savaitę.

<sup>b</sup> Bevacizumabas po 10 mg/kg kas 2 savaites.

Bendras išgyvenamumas		
Mediana (mėnesiais)	21,3	23,3
Rizikos santykis 95 % PI	0,91 0,76; 1,10 (p reikšmė = 0,3360)	

Žvalgomasis daugiavariantis Cox regresijos modelis, taikantis atgalinę selekciją, parodė, kad su išgyvenamumu, nepriklausomai nuo gydymo, buvo stipriai susiję toliau nurodyti prognozuojantys veiksniai: lytis, baltujų krauko ląstelių skaičius, trombocitai, kūno svorio sumažėjimas per 6 mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą, metastazių vietų skaičius, norimų paveikti pažeidimų ilgiausių diametru suma, Motzer balas. Patikslinus pagal šiuos pradinius veiksnius gautas gydymo rizikos santykis = 0,78 (95 % PI [0,63;0,96], p = 0,0219), rodantis, kad palyginti su gydytų IFN alfa-2a pacientų grupe, pacientų, kurie gydyti bevacizumabu + IFN alfa-2a, mirties rizika sumažėjo 22 %.

Kaip iš anksto nurodyta protokole, devyniasdešimt septyniems (97) pacientams iš gydomų IFN alfa-2a grupės ir 131 pacientui, kuriems buvo duodama bevacizumabo, IFN alfa-2a dozė sumažinta nuo 9 MTV iki 6 MTV arba 3 MTV tris kartus per savaitę. Kaip parodė pogrupių duomenų analizė, sprendžiant pagal išgyvenamumo iki ligos progresavimo (ILP) trukmę IFN alfa-2a dozės sumažinimas atrodo nepaveikė bevacizumabo ir IFN alfa-2a derinio veiksmingumo. Šio tyrimo metu iš bevacizumabu + IFN alfa-2a gydomos grupės 131 paciente, kuriems IFN alfa-2a dozė sumažinta ir veliau palaikoma po 6 arba 3 MTV, 6-tą, 12-tą ir 18-tą mėnesį gyveno be ligos progresavimo reiškinį atitinkamai 73 %, 52 % ir 21 %, palyginti su 61 %, 43 % ir 17 % bendrosios pacientų populiacijos, vartojančios bevacizumabu + IFN alfa-2a.

### AVF2938

Tai – randomizuotas, dvigubai aklas, II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas bevacizumabo po 10 mg/kg kas 2 savaites poveikis pacientams, sergantiems metastazavusiu šviesių inksto ląstelių ILV, palyginti su tokios pat bevacizumabo dozės ir erlotinibio po 150 mg per parą derinio poveikiu. Šio tyrimo metu iš viso buvo randomizuoti 104 pacientai: 53 gydyti bevacizumabo preparatu po 10 mg/kg kas 2 savaites + placebo ir 51 pacientas – bevacizumabu po 10 mg/kg kas 2 savaites + erlotinibu po 150 mg per parą. Tyrimo svarbiausio galutinio tiksluo analizė parodė, kad bevacizumabu + placebo ir bevacizumabu + erlotinibu gydomų grupių rezultatai nesiskyrė (išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana 8,5, palyginti su 9,9 mėnesio). Kiekvienos grupės septyniems pacientams buvo objektyvi (siektina) reakcija. Gydymą bevacizumabu papildžius erlotinibu, BI (rizikos santykis [RS] = 1,764; p = 0,1789), objektyvaus atsako trukmė (6,7, palyginti su 9,1 mėnesio) arba laikas iki simptomų progresavimo (RS = 1,172; p = 0,5076) nepagerėjo.

AVF0890

Tai buvo randomizuotas II fazės tyrimas siekiant palyginti bevacizumabu ir placebo veiksmingumą bei saugumą. 116 pacientų randomizuoti į gydomus bevacizumabu po 3 mg/kg kas 2 savaites (n = 39), po 10 mg/kg kas 2 savaites (n = 37) arba placebo (n = 40). Tarpinė analizė parodė, kad pacientų, kuriems buvo duodama po 10 mg/kg vaisto, palyginti su gavusių placebo, laikotarpis iki ligos progresavimo ryškiai pailgėjo (rizikos santykis = 2,55; p < 0,001). Pacientų, kuriems buvo duodama po 3 mg/kg, palyginti su placebo gavusių grupe, laikotarpis iki ligos progresavimo skyrėsi nežymiai, skirtumas abejotinas (rizikos santykis 1,26; p = 0,053). Keturiems pacientams nustatytais objektyvus (dalinis) atsakas - visi jie vartojo po 10 mg/kg bevacizumabu dozę; vartojuisems po 10 mg/kg dozę objektyvaus atsako dažnis (OAD) buvo 10 %.

#### Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirmenis pilvaplėvės vėžys

##### *Pirmaeilis kiaušidžių vėžio gydymas*

Bevacizumabu saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pirmaeiliam pacienčių, sergančių epitheliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydymui, buvo tirtas atlikus du III fazės klinikiniuose tyrimuose (GOG-0218 ir BO17707); jų metu buvo įvertintas gydymo karboplatina ir paklitakseliu, papildyto bevacizumabu poveikis, palyginti su vien šios chemoterapijos derinio poveikiu.

##### *GOG-0218*

GOG-0218 tyrimas buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, trijų šakų tyrimas, kurio metu buvo vertinamas bevacizumabu poveikis, jo paskyrus kartu su patvirtintu chemoterapijos derinu (karboplatina ir paklitakseliu) progresavusiu (IIIB, IIIC ir IV stadijų pagal 1988 metų FIGO stadijų klasifikacijos versiją) epitheliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms.

I tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms anksčiau buvo taikytas gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniai preparatai nuo kiaušidžių vėžio (pvz., chemoterapija, gydymas monokloniniais antikūnais, gydymas tirozino kinazės inhibitoriais ar gydymas hormoniniai preparatai), arba radioterapija į pilvo ir dubens sritį.

Iš viso 1 873 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstyti į tris toliau nurodytas gydymo šakas:

- CPP šaka: skirti penki placebo ciklai (pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais karboplatinosa (AUC 6) ir paklitakseliu ( $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriant vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15 šaka: skirti penki bevacizumabu ciklai (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais karboplatinosa (AUC 6) ir paklitakseliu ( $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriant vien placebo iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės;
- CPB15 + šaka: skirti penki bevacizumabu ciklai (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites pradedant nuo 2-ojo ciklo) kartu su šešiais karboplatinosa (AUC 6) ir paklitakseliu ( $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklais, po to skiriant vien bevacizumabą (po 15 mg/kg kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) iki bendros 15 mėnesių gydymo trukmės.

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltaodės (87 % visose trijose šakose); jų amžiaus mediana buvo 60 metų CPP ir CPB15 šakose bei 59 metai CPB15 + šakoje; o 29 % pacienčių CPP ir CPB15 šakose bei 26 % pacienčių CPB15 + šakoje buvo vyresnės kaip 65 metų. Iš viso maždaug 50 % pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo įvertinta 0 balų tyrimo pradžioje, 43 % pacienčių būklė pagal GOG PS skalę buvo 1 balas, o 7 % - 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatytais epithelinis kiaušidžių vėžys (82 % pacienčių CPP ir CPB15 šakose, 85 % CPB15 + šakoje), mažesnei daliai – pirmenis pilvaplėvės ertmės vėžys (16 % pacienčių CPP šakoje, 15 % CPB15 šakoje ir 13 % CPB15 + šakoje) bei kiaušintakių vėžys (1 % pacienčių CPP šakoje, 3 % CPB15 šakoje ir 2 % CPB15 + šakoje). Daugumai pacienčių nustatytais histologinis serozinės adenokarcinomos tipas (85 % pacienčių CPP ir

CPB15 šakose, 86 % CPB15 + šakoje). Iš viso maždaug 34 % pacienčių nustatytas III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas, tačiau nustatytas didelis išlikęs auglys, 40 % pacienčių nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas, o 26 % pacienčių nustatytas IV stadijos vėžys.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmė, remiantis tyrejo vertinamu ligos progresavimu atsižvelgus į radiologinius tyrimus arba CA-125 kiekį, arba protokole apibrėžtą simptominių būklės pablogėjimą. Be to, buvo atlikta iš anksto numatyta duomenų analizė koreguojant pagal CA-125 nustatytus ligos progresavimo atvejus, taip pat neprieklausomi vertintojai peržiūrėjo radiologiniai tyrimai nustatytus ligos progresavimo atvejus.

Buvo pasiektais pagrindinis tyrimo tikslas, t. y., pailgėjo išgyvenamumo iki ligos progresavimo (IILP) trukmė. Lyginant su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmaeiliu chemoterapijos deriniu (karboplatina ir paklitakseliu), toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabo (po 15 mg/kg kūno svorio dozė kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir kurioms vėliau buvo tesiama vien bevacizumabo vartojimas (CPB15 + šaka), nustatyta kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabo kartu su chemoterapija, tačiau kurioms vėliau bevacizumabo vartojimas nebuvo tesiama (CPB15 šaka), kliniškai reikšmingo poveikio IILP trukmei nepastebėta.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 16 lentelėje.

#### **16 lentelė. GOG-0218 tyrimo veiksmingumo rezultatai**

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo <sup>1</sup>			
	CPP šaka (n = 625)	CPB15 šaka (n = 625)	CPB15 + šaka (n = 623)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,6	11,6	14,7
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>2</sup>		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p reikšmė <sup>3, 4</sup>		0,0437	< 0,0001
Objektyvaus atsako dažnis <sup>5</sup>			
	CPP šaka (n = 396)	CPB15 šaka (n = 393)	CPB15 + šaka (n = 403)
Paciencijų dalis, kurioms nustatytas objektyvus atsakas (%)	63,4	66,2	66,0
p reikšmė		0,2341	0,2041
Bendras išgyvenamumas <sup>6</sup>			
	CPP šaka (n = 625)	CPB15 šaka (n = 625)	CPB15 + šaka (n = 623)
Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėnesiais)	40,6	38,8	43,8
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>2</sup>		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p reikšmė <sup>3</sup>		0,2197	0,0641

<sup>1</sup> Tyrėjo įvertintas ligos progresavimas pagal GOG tyrimo protokole apibrėžtus analizės kriterijus (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytų progresavimo atvejų, nei pagal iki ligos progresavimo skirtus protokole nenumatyti gydymo metodus); duomenų analizės data 2010 m. vasario 25 d.

<sup>2</sup> Lyginant su kontroline grupe; stratifikuotas rizikos santykis.

<sup>3</sup> p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę.

<sup>4</sup> p reikšmės riba 0,0116.

<sup>5</sup> Pacientės, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.

<sup>6</sup> Galutinė bendra išgyvenamumo analizė atlikta tuomet, kai mirė 46,9 % pacienčių.

Buvo atliktos iš anksto numatytos IILP trukmės analizės, visais atvejais galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2009 m. rugėjo 29 d. Šiu iš anksto numatyta analizių rezultatai išvardyti toliau:

- Protokole apibrėžta tyrėjo įvertinta IILP trukmės analizė (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytų progresavimo atvejų, nei pagal skirtus protokole nenumatytais gydymo metodus) rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygį 0,71 (95 % PI: 0,61-0,83, p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15 + ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 10,4 mėnesių, o CPB15 + šakos pacientėms – 14,1 mėnesių.
- Pagrindinė tyrėjo įvertinta IILP trukmės analizė (koregavus pagal CA-125 nustatytus progresavimo atvejus ir pagal skirtus protokole nenumatytais gydymo metodus) rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygį 0,62 (95 % PI: 0,52-0,75, p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15 + ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 12,0 mėnesių, o CPB15 + šakos pacientėms – 18,2 mėnesių.
- IILP trukmės analizė, kai ligos progresavimas nustatytas nepriklausomu vertintoju komiteto (koregavus pagal skirtus protokole nenumatytais gydymo metodus), rodo stratifikuotą rizikos santykį, lygį 0,62 (95 % PI: 0,50-0,77, p reikšmė pagal vienakryptę log-rank analizę < 0,0001), kai lyginti CPB15 + ir CPP šakų duomenys, IILP trukmės mediana CPP šakos pacientėms yra 13,1 mėnesių, o CPB15 + šakos pacientėms – 19,1 mėnesių.

IILP trukmės analizės pacienčių pogrupiuose pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį rezultatai santrauka pateikta 17 lentelėje. Šie rezultatai rodo 16 lentelėje pateiktų IILP trukmės duomenų tvirtumą.

#### **17 lentelė. GOG-0218 tyrimo IILP trukmės<sup>1</sup> analizės rezultatai pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį**

Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas <sup>2,3</sup>			
	CPP šaka (n = 219)	CPB15 šaka (n = 204)	CPB15 + šaka (n = 216)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	12,4	14,3	17,5
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas <sup>3</sup>			
	CPP šaka (n = 253)	CPB15 šaka (n = 256)	CPB15 + šaka (n = 242)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,1	10,9	13,9
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatytas IV stadijos vėžys			
	CPP šaka (n = 153)	CPB15 šaka (n = 165)	CPB15 + šaka (n = 165)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	9,5	10,4	12,8
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

<sup>1</sup> Tyrėjo įvertintas ligos progresavimas pagal GOG tyrimo protokole apibrėžtus analizės kriterijus (nekoregavus nei pagal CA-125 nustatytų progresavimo atvejų, nei pagal iki ligos progresavimo skirtus protokole nenumatytais gydymo metodus); duomenų analizės data 2010 m. vasario 25 d.

<sup>2</sup> Kai nustatytas didelis išlikęs auglys.

<sup>3</sup> 3,7 % iš visų randomizuotų pacienčių nustatytas IIIB stadijos auglys.

<sup>4</sup> Lyginant su kontroline grupe.

### *BO17707 (ICON7)*

BO17707 tyrimas buvo III fazės, dviejų šakų, daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas bevacizumabo poveikis, jo paskyrus kartu su karboplatiną ir paklitakseliu, I ar II A stadijos pagal FIGO klasifikaciją (3-iojo laipsnio ar esant tik šviesių ląstelių histologiniams pakitimams; n = 142) arba II B – IV stadijų pagal FIGO klasifikaciją (visų laipsnių ir visų histologinių tipų, n = 1 386) epitheliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms atlikta operacija (pagal NVI-BNRTK, 3 versiją). Šio tyrimo metu buvo naudota 1988 metų FIGO stadijų klasifikacijos versija.

Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms anksčiau buvo skirta gydymas bevacizumabu arba sisteminio poveikio priešvėžiniai preparatai nuo kiaušidžių vėžio (vz., chemoterapija, gydymas monokloniniai antikūnais, gydymas tirozino kinazės inhibitoriai ar gydymas hormoniniai preparatai), arba radioterapija i pilvo ir dubens sritį.

Iš viso 1 528 pacientės atsitiktinių imčių būdu lygiomis dalimis buvo suskirstytos į dvi toliau nurodytas gydymo šakas:

- CP šaka: šeši 3 savaičių trukmės karboplatinos (AUC 6) ir paklitakselio ( $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklai;
- CPB7,5 + šaka: šeši 3 savaičių trukmės karboplatinos (AUC 6) ir paklitakselio ( $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto) vartojimo ciklai kartu su bevacizumabu (po  $7,5 \text{ mg/kg}$  kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) iki 12 mėnesių (bevacizumabo buvo pradėta skirti nuo 2-ojo chemoterapijos ciklo tais atvejais, jeigu gydymas buvo pradedamas per 4 savaites po operacijos, arba nuo 1-ojo ciklo tais atvejais, kai gydymas buvo pradedamas vėliau nei per 4 savaites po operacijos).

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo baltaodės (96 %); jų amžiaus mediana buvo 57 metai abejose šakose; o 25 % pacienčių abejose šakose buvo 65 metų amžiaus arba vyresnės. Maždaug 50 % pacienčių būklė pagal ECOG PS skalę buvo įvertinta 1 balu, o 7 % pacienčių abejose šakose būklė pagal ECOG PS skalę buvo 2 balai. Daugumai pacienčių buvo nustatyta epithelinis kiaušidžių vėžys (87,7 %), mažesnei daliai – pirminis pilvaplėvės vėžys (6,9 %), kiaušintakių vėžys (3,7 %) bei mišrus visų trijų tipų vėžys (1,7 %). Daugumai pacienčių nustatyta III stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (68 % pacienčių abejose šakose), mažesnei daliai – IV stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (atitinkamai, 13 % ir 14 %), II stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (10 % ir 11 %) bei I stadijos pagal FIGO klasifikaciją vėžys (9 % ir 7 %). Daugumai abejų šakų pacienčių (74 % ir 71 %) tyrimo pradžioje nustatyta blogai diferencijuotas (3-iojo laipsnio) pirminis auglys. Kiekvieno histologinio tipo epithelinio kiaušidžių vėžio dažnis abejose šakose buvo panašus; 69 % pacienčių abejose šakose nustatyta histologinis serozinės adenokarcinomas tipas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IILP trukmė, vertinant tyrėjui pagal RECIST.

Buvo pasiektais pagrindinis tyrimo tikslas, t. y., pailgėjo IILP trukmė. Lyginant su pacientėmis, kurios buvo gydomos vien pirmaelės chemoterapijos deriniu (karboplatiną ir paklitakseliu), toms pacientėms, kurioms buvo skiriama bevacizumabu (po  $7,5 \text{ mg/kg}$  kūno svorio dozę kartą kas 3 savaites) kartu su chemoterapija ir kurioms vėliau buvo tēsiamas bevacizumabu vartojimas iki 18 ciklų, nustatyta statistiškai patikimai pailgėjusi IILP trukmė.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 18 lentelėje.

## 18 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo veiksmingumo rezultatai

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
	CP šaka (n = 764)	CPB7,5 + šaka (n = 764)
IILP trukmės mediana (mėnesiais) <sup>2</sup>	16,9	19,3
Rizikos santykis [95 % PI] <sup>2</sup>	0,86 [0,75; 0,98] (p reikšmė = 0,0185)	
Objektyvaus atsako dažnis <sup>1</sup>		
	CP šaka (n = 277)	CPB7,5 + šaka (n = 272)
Atsako dažnis	54,9 %	64,7 % (p reikšmė = 0,0188)
Bendras išgyvenamumas <sup>3</sup>		
	CP šaka (n = 764)	CPB7,5 + šaka (n = 764)
Mediana (mėnesiais)	58,0	57,4
Rizikos santykis [95 % PI]	0,99 [0,85; 1,15] (p reikšmė = 0,8910)	

<sup>1</sup> Pacientėms, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama.

<sup>2</sup> Tyrėjo vertinimu IILP trukmės analizė; duomenų analizės data 2010 m. lapkričio 30 d.

<sup>3</sup> Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta tuomet, kai mirė 46,7 % pacienčių; duomenų analizės data 2013 m. kovo 31 d.

Pagrindinė tyrejo įvertinta IILP trukmės analizė, kai galutinė duomenų įtraukimo data buvo 2010 m. vasario 28 d., rodo nestratifikuotą rizikos santykį, lygį 0,79 (95 % PI: 0,68-0,91, p reikšmė pagal dvikryptę log-rank analizę 0,0010), IILP trukmės mediana CP šakos pacientėms yra 16,0 mėnesių, o CPB7,5 + šakos pacientėms – 18,3 mėnesių.

IILP trukmės analizės pacienčių pogrupiuose pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį rezultatų santrauka pateikta 19 lentelėje. Šie rezultatai rodo 18 lentelėje pateiktą IILP trukmės duomenų tvirtumą.

## 19 lentelė. BO17707 (ICON7) tyrimo IILP trukmės<sup>1</sup> analizės rezultatai pagal ligos stadiją ir auglio rezekcijos pobūdį

Randomizuotos pacientės, kurioms nustatyta III stadijos vėžys, kuris buvo optimaliai rezekuotas <sup>2,3</sup>		
	CP šaka (n = 368)	CPB7,5 + šaka (n = 383)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	17,7	19,3
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizuotos pacientės, kurioms nustatyta III stadijos vėžys, kuris buvo suboptimaliai rezekuotas <sup>3</sup>		
	CP šaka (n = 154)	CPB7,5 + šaka (n = 140)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,1	16,9
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,67 (0,52; 0,87)

Randomizuotos pacientės, kurioms nustatyta IV stadijos vėžys		
	CP šaka (n = 97)	CPB7,5 + šaka (n = 104)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,1	13,5
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>4</sup>		0,74 (0,55; 1,01)

<sup>1</sup> Tyrėjo vertinimu IILP trukmės analizė; duomenų analizės data 2010 m. lapkričio 30 d.

<sup>2</sup> Kai nustatytas didelis išlikęs auglys arba jo nenustatyta.

<sup>3</sup> 5,8 % iš visų randomizuotų pacienčių nustatyta IIIB stadijos auglys.

<sup>4</sup> Lyginant su kontroline grupe.

### Recidivavęs kiaušidžių vėžys

Bevacizumabos saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacienčių, sergančių recidivavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirmiu pilvaplėvės vėžiu, gydymui, buvo tirti atlikus tris III fazės tyrimus (AVF4095g, MO22224 ir GOG-0213), kuriuose dalyvavo skirtinės pacienčių populiacijos ir buvo skiriami skirtinė chemoterapijos deriniai.

- AVF4095 tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabos veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatiną ir gemcitabinu, vėliau skiriant vien bevacizumabą, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidivavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirmiu pilvaplėvės vėžiu.
- GOG-0213 tyrimo metu buvo vertinami bevacizumabos veiksmingumas ir saugumas derinyje su karboplatiną ir paklitakseliu, vėliau skiriant vien bevacizumabą, pacientėms, sirgusioms platinos preparatams jautriu recidivavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirmiu pilvaplėvės vėžiu.
- MO22224 tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabos veiksmingumas ir saugumas derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu pacientėms, sirgusioms platinos preparatams atspariu recidivavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirmiu pilvaplėvės vėžiu.

### AVF4095g

Bevacizumabos saugumas ir veiksmingumas, vaisto skiriant pacientėms, kurioms nustatyta platinos preparatams jautrus recidivavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirmis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvu skirtas chemoterapijos režimas dėl recidivavusios ligos ir prieš tai nebuvu skirtas gydymas bevacizumabu, buvo įvertinti atlikus III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą (AVF4095g). Tyrimo metu buvo lyginamas prie chemoterapijos karboplatiną ir gemcitabinu pridėto bevacizumabu (vėliau tariant vien bevacizumabu skyrimą) poveikis ligos progresavimui su vien karboplatinu ir gemcitabino poveikiu.

I tyrimą buvo įtraukiama tik tos pacientės, kurioms histologiskai buvo patvirtintas ir dokumentuotas kiaušidžių, pirmis pilvaplėvės ar kiaušintakių vėžys, kai jis recidivavo praėjus > 6 mėnesiams po gydymo chemoterapijos režimu su platinos preparatais ir kai pacientėms nebuvu skirta chemoterapija dėl recidivavusios ligos bei prieš tai nebuvu skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais, ar į KEAF receptorius veikiančiais preparatais.

Iš viso 484 pacientės, kurių liga buvo išmatuojama, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir joms buvo skiriama:

- Karboplatinu (AUC 4, 1-ają dieną) ir gemcitabino (po 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1-ają ir 8-ają dienomis) bei atitinkamo placebo kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik placebo (kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo;
- Karboplatinu (AUC 4, 1-ają dieną) ir gemcitabino (po 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1-ają ir 8-ają dienomis) bei kartu bevacizumabu (po 15 mg/kg kūno svorio 1-ają dieną) kas 3 savaites nuo 6 iki 10 ciklų, vėliau skiriant tik bevacizumabu (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo remiantis apibrėžtais RECIST 1.0 tyrėjo įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Papildomos vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsakas, atsako trukmė, bendrasis išgyvenamumas ir saugumas. Taip pat atliktas nepriklausomas pirminės vertinamosios baigties įvertinimas.

Šio tyrimo rezultatų santrauka pateikta 20 lentelėje.

## **20 lentelė. AVF4095g tyrimo veiksmingumo rezultatai**

Išgyvenamumas iki ligos progresavimo				
	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
<b>Perskaičiuota atsižvelgus į ne pagal protokolą skirtą gydymą</b>				
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Neperskaičiuota atsižvelgus į ne pagal protokolą skirtą gydymą</b>				
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	8,4	12,4	8,6	12,3
Rizikos santykis (95 % PI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Objektyvaus atsako dažnis</b>				
	Tyrėjo vertinimas		Nepriklausomas vertinimas	
	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
Pacientų dalis (%), kuriems nustatytais objektyvus atsakas	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Bendras išgyvenamumas</b>				
	Placebas + C/G (n = 242)		Bevacizumabas + C/G (n = 242)	
Mediana (mėnesiais)	32,9		33,6	
Rizikos santykis (95 % PI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p reikšmė	0,6479			

Išgyvenamumo iki ligos progresavimo duomenų pogrupiuose analizės, atsižvelgiant į ligos recidivą po paskutiniojo gydymo platinos preparatais, santrauka pateikta 21 lentelėje.

**21 lentelė. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo pagal laiką nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais iki ligos recidyvo**

	Tyrėjo vertinimas	
Laikas nuo paskutiniojo gydymo platinos preparatais iki ligos recidyvo	Placebas + C/G (n = 242)	Bevacizumabas + C/G (n = 242)
6-12 mėnesių (n = 202)		
Mediana	8,0	11,9
Rizikos santykis (95 % PI)		0,41 (0,29 - 0,58)
> 12 mėnesių (n = 282)		
Mediana	9,7	12,4
Rizikos santykis (95 % PI)		0,55 (0,41 - 0,73)

*GOG-0213*

III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamojo, atvirojo klinikinio tyrimo (GOG-0213) metu buvo tiriami bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas, vaistinio preparato skiriant pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams jautrus recidyvavęs epithelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms prieš tai nebuvo skirta chemoterapija dėl recidyvavusios ligos. Nebuvo numatyta neįtraukimo į tyrimą kriterijaus, susijusio su anksčiau skirtais anti-angiogeninio poveikio vaistiniai preparatai. Tyrimo metu buvo vertinamas prie karboplatinų ir paklitakselio derinio pridėto bevacizumabu (vėliau tešiant vien bevacizumabu skyrimą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo) poveikis, lyginant su vien karboplatinų ir paklitakselio derinio poveikiu.

Tyrimo metu iš viso 673 pacientės atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į dvi panašias toliau nurodytas tiriamašias grupes:

- CP grupė: karboplatinos (AUC5) ir paklitakselio (po 175 mg/m<sup>2</sup> leidžiant į veną) skiriant kas 3 savaites 6 ciklus ir iki 8 ciklų;
- CPB grupė: karboplatinos (AUC5) ir paklitakselio (po 175 mg/m<sup>2</sup> leidžiant į veną) derinio kartu su bevacizumabu (po 15 mg/kg kūno svorio) skiriant kas 3 savaites 6 ciklus ir iki 8 ciklų, vėliau skiriant tik bevacizumabu (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Daugelis pacienčių tiek CP grupėje (80,4 %), tiek ir CPB grupėje (78,9 %) buvo baltaodės. Pacienčių amžiaus mediana CP grupėje buvo 60,0 metų, o CPB grupėje – 59,0 metai. Daugelis pacienčių (CP grupėje: 64,6 %; CPB grupėje: 68,8 %) buvo < 65 metų amžiaus grupės. Tyrimo pradžioje daugelio abejų grupių pacienčių funkcinė būklė pagal GOG skalę buvo 0 balų (CP grupėje: 82,4 %; CPB grupėje: 80,7 %) arba 1 balas (CP grupėje: 16,7 %; CPB grupėje: 18,1 %). Funkcinė būklė pagal GOG skalę 2 balais tyrimo pradžioje buvo įvertinta 0,9 % pacienčių CP grupėje ir 1,2 % pacienčių CPB grupėje.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Pagrindinė antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP). Tyrimo rezultatai pateikiami 22 lentelėje.

**22 lentelė. GOG-0213 tyrimo veiksmingumo rezultatai<sup>1,2</sup>**

Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendrasis išgyvenamumas (BI)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
BI trukmės mediana (mėnesiai)	37,3	42,6
Rizikos santykis (95 % PI) (eDAF) <sup>a</sup>	0,823 [PI: 0,680; 0,996]	
p reikšmė	0,0447	
Rizikos santykis (95 % PI) (registracijos forma) <sup>b</sup>	0,838 [PI: 0,693; 1,014]	
p reikšmė	0,0683	

Antrinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
IILP trukmės mediana (mėnesiais)	10,2	13,8
Rizikos santykis (95 % PI)	0,613 [PI: 0,521; 0,721]	
p reikšmė	< 0,0001	

<sup>1</sup> Galutinė analizė.

<sup>2</sup> Naviko ištyrimas ir atsako vertinimas buvo atlikti tyrėjų naudojant GOG RECIST kriterijus (Peržiūrėtos RECIST gairės (versija 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

- <sup>a</sup> Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant Cox proporcinės rizikos analizės modelį, stratifikuojant pagal gydymo be platinos preparatų laikotarpio trukmę iki įtraukimo į ši klinikinį tyrimą, nustatyta remiantis eDAF (elektroninės duomenų anketos formos) duomenimis, ir antrinės chirurginės naviko tūrio sumažinimo (angl. *Debulking*) operacijos atlikimą (TAIP arba NE; TAIP –randomizuotos atlikti citoredukcinę operaciją arba randomizuotos neatlikti citoredukcinės operacijos; NE – nebuvo tinkamos atlikti citoredukcinę operaciją arba jos atsisakė).
- <sup>b</sup> Stratifikuota pagal laikotarpio neskiriant gydymo trukmę iki įtraukimo į ši klinikinį tyrimą, nustatyta remiantis registracijos formos duomenimis, ir antrinės chirurginės naviko tūrio sumažinimo operacijos atlikimą (TAIP arba NE).

Tyrimo metu buvo pasiektais pagrindinis jo tikslas, t. y., nustatytas BI rodiklio pagerėjimas. Paskyrus bevacizumabo (po 15 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites) derinyje su chemoterapija (karboplatina ir paklitakseliu) 6 ciklus ir iki 8 ciklų, o vėliau skiriant tik bevacizumabo iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, nustatytas kliniškai reikšmingas ir statistiškai patikimas BI rodiklio pagerėjimas (kai duomenys buvo analizuojami remiantis eDAF), lyginant su vien karboplatinu ir paklitakseliu poveikiu.

#### MO22224

MO22224 tyrimo metu buvo vertinamas bevacizumabo veiksmingumas ir saugumas derinyje su chemoterapija pacientėms, sirgusioms platinos preparatams atspariu recidyvavusiu epitheliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu. Šis tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, dviejų grupių, III fazės tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo ir chemoterapijos derinio (CT + BV) poveikis bei jis lygintas su vien chemoterapijos poveikiu (CT).

Į ši tyrimą buvo įtraukta iš viso 361 pacientė, ir jo metu buvo skiriama arba vien chemoterapija (paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD), arba jos derinys su bevacizumabu:

- CT grupė (vien chemoterapija):
  - Paklitakseliu po  $80 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 1 valandos trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis kas 4 savaites;
  - Topotekano po  $4 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 30 minucių trukmės infuziją į veną 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kas 4 savaites; arba kitaip skiriant po  $1,25 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto dozę 30 minucių trukmės infuzijos būdu 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites;
  - PLD po  $40 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 1 mg/min. greičiu infuziją į veną tik 1-ąją dieną kas 4 savaites. Po 1-ojo ciklo vaistinio preparato buvo galima skirti 1 valandos trukmės infuzijos būdu.
- CT + BV grupė (chemoterapija ir bevacizumabas):
  - Pasirinkta chemoterapija buvo skiriama derinyje su bevacizumabu, pastarojo skiriant po  $10 \text{ mg/kg}$  kūno svorio dozę į veną kas 2 savaites (arba po  $15 \text{ mg/kg}$  kūno svorio dozę kas 3 savaites, jei vartota kartu su topotekano  $1,25 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto doze 1–5-ąją dienomis kas 3 savaites).

Į tyrimą buvo įtraukiamais pacientės, kurioms nustatytas epithelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga progresavo per  $< 6$  mėnesius nuo anksčiau skirto gydymo platinos preparatais, kurį sudarė mažiausiai 4 gydymo platinos preparatais ciklai. Pacientėms tikėtina gyvenimo trukmė turėjo būti  $\geq 12$  savaičių, ir joms anksčiau negalėjo būti skirta radioterapija dubens

ar pilvo srityse. Daugeliui pacienčių nustatyta IIIC ar IV stadijos liga pagal FIGO klasifikaciją. Daugeliui abiejų grupių pacienčių būklė pagal ECOG PS skalę įvertinta 0 balų (CT grupėje 56,4 % pacienčių, lyginant su 61,2 % CT + BV grupėje). Procentinė pacienčių, kurių būklė pagal ECOG PS skalę įvertinta 1 balu arba  $\geq$  2 balais, dalis CT grupėje buvo 38,7 % ir 5,0 %, o CT + BV grupėje buvo 29,8 % ir 9,0 %. Turima informacijos apie 29,3 % pacienčių rasę, ir beveik visos pacientės buvo baltaodės. Pacienčių amžiaus mediana buvo 61,0 metai (svyraudo nuo 25 iki 84 metų). Iš viso 16 pacienčių (4,4 %) buvo  $>$  75 metų amžiaus. Bendrasis tiriamujų vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 8,8 % CT grupėje ir 43,6 % CT + BV grupėje (daugiausia dėl 2-3-iojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reakcijų), laiko iki vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo mediana CT + BV grupėje buvo 5,2 mėnesio, lyginant su 2,4 mėnesio CT grupėje. Vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis  $>$  65 metų pacienčių pogrupyje buvo 8,8 % CT grupėje ir 50,0 % CT + BV grupėje. IILP rodiklio rizikos santykis  $<$  65 metų ir  $\geq$  65 metų pacienčių pogrupiuose atitinkamai buvo 0,47 (95 % PI: 0,35, 0,62) ir 0,45 (95 % PI: 0,31, 0,67).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį ir bendrajį išgyvenamumą. Tyrimo rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

### 23 lentelė. MO22224 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis				
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo*				
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)		
Mediana (mėnesiais)	3,4	6,7		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,379 [0,296; 0,485]			
p reikšmė	< 0,0001			
Antrinės vertinamosios baigtys				
Objektyvaus atsako dažnis**				
	CT (n = 144)	CT + BV (n = 142)		
Pacienciu, kurioms nustatyta objektyvus atsakas, dalis %	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)		
p reikšmė	0,0007			
Bendrasis išgyvenamumas (galutinė analizė)***				
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)		
Mediana (mėnesiais)	13,3	16,6		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,870 [0,678; 1,116]			
p reikšmė	0,2711			

Visos šioje lentelėje pateikiamos analizės yra stratifikuotos analizės.

\* Pirminė analizė atlikta su iki 2011 m. lapkričio 14 d. surinktais duomenimis.

\*\* Randomizuotos pacientės, kurioms tyrimo pradžioje nustatyta išmatuojama liga.

\*\*\* Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta, kai buvo nustatyta 266 mirčių, kurios sudaro 73,7 % iš tyrimą įtrauktų pacienčių.

Šio tyrimo metu buvo pasiektais pagrindinis tikslas, t.y., IILP rodiklio pagerėjimas. Pacientėms, kurioms buvo nustatytas recidyvavęs platinos preparatams atsparus vėžys ir kurioms buvo skiriama bevacizumabu po 10 mg/kg kūno svorio dozė kas 2 savaites (arba po 15 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 savaites, kai vartota kartu su 1,25 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto topotekano doze, kuri skirta 1–5-ajų dienomis kas 3 savaites) kartu su chemoterapija bei toliau tėstas gydymas bevacizumabu iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IILP rodiklio pagerėjimas, lyginant su pacientėmis, kurioms buvo skiriama vien chemoterapija (paklitakseliu, topotekanu ar PLD). Žvalgomosios IILP ir BI rodiklių analizės chemoterapijos kohortose (paklitakseliu, topotekano ir PLD) rezultatų santrauka pateikiama 24 lentelėje.

## 24 lentelė. Žvalgomoji IILP ir BI rodiklių analizė chemoterapijos kohortose

	CT	CT + BV
Paklitakselis	$n = 115$	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	3,9	9,2
Rizikos santykis (95 % PI)	0,47 [0,31; 0,72]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	13,2	22,4
Rizikos santykis (95 % PI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekanas	$n = 120$	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	2,1	6,2
Rizikos santykis (95 % PI)	0,28 [0,18; 0,44]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	13,3	13,8
Rizikos santykis (95 % PI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	$n = 126$	
IILP trukmės mediana (mėnesiai)	3,5	5,1
Rizikos santykis (95 % PI)	0,53 [0,36; 0,77]	
BI trukmės mediana (mėnesiai)	14,1	13,7
Rizikos santykis (95 % PI)	0,91 [0,61; 1,35]	

### Gimdos kaklelio vėžys

#### *GOG-0240*

Bevacizumabio derinio su chemoterapija (paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu) veiksmingumas ir saugumas jų skiriant persistuojančią, recidyvavusia ar metastazavusia gimdos kaklelio karcinoma sergančioms pacientėms buvo įvertinti GOG-0240 tyrimo metu; tai buvo atsitiktinių imčių, keturių šakų, atviras, daugiacentris, III fazės klinikinis tyrimas.

Iš viso atsitiktine tvarka į tyrimą buvo įtrauktos 452 pacientės ir joms buvo paskirta:

- Paklitakselio po  $135 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 2-ają dieną, kas 3 savaites; arba Paklitakselio po  $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 2-ają dieną kas 3 savaites; arba Paklitakselio po  $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 1-ają dieną kas 3 savaites
- Paklitakselio po  $135 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 24 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 2-ają dieną, kartu su bevacizumabu po  $15 \text{ mg/kg}$  kūno svorio skiriant į veną 2-ają dieną kas 3 savaites; arba Paklitakselio po  $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 2-ają dieną, kartu su bevacizumabu po  $15 \text{ mg/kg}$  kūno svorio skiriant į veną 2-ają dieną kas 3 savaites; arba Paklitakselio po  $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir cisplatinos po  $50 \text{ mg/m}^2$  skiriant į veną 1-ają dieną, kartu su bevacizumabu po  $15 \text{ mg/kg}$  kūno svorio skiriant į veną 1-ają dieną kas 3 savaites
- Paklitakselio po  $175 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ają dieną, ir topotekano po  $0,75 \text{ mg/m}^2$  infuzuojant į veną per 30 minučių 1-3 dienomis kas 3 savaites

- Paklitakselio po 175 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, skiriant 3 valandų trukmės infuziją į veną 1-ąją dieną, ir topotekano po 0,75 mg/m<sup>2</sup> infuzuojant į veną per 30 minucių 1-3 dienomis, kartu su bevacizumabu po 15 mg/kg kūno svorio skiriant į veną 1-ąją dieną kas 3 savaites

I tyrimą galejo būti įtraukiamos pacientės, srgusios persistuojančia, recidyvavusia ar metastazavusia gimdos kaklelio plokščialasteline karcinoma, adenoplokščialasteline karcinoma arba adenokarcinoma, kai vėžys negalejo būti išgydomas chirurginiu būdu ir (arba) radioterapija bei kai anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu arba kitais KEAF inhibitoriais ar į KEAF receptorius veikiančiais preparatais.

Paciencijų amžiaus mediana buvo 46,0 metai (svyrauto nuo 20 iki 83 metų) vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 48,0 metai (svyrauto nuo 22 iki 85 metų) chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje; o 9,3 % pacienčių vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 7,5 % pacienčių chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje buvo vyresnės kaip 65 metų.

Tarp 452 pacienčių, kurios tyrimo pradžioje buvo randomizuotos, daugelis buvo baltaodės (80,0 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 75,3 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje), daugumai buvo nustatyta plokščialastelinė karcinoma (67,1 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 69,6 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje), nustatyta persistuojanti ar recidyvavusi liga (83,6 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 82,8 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje), nustatytos 1-2 metastazių sritys (72,0 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 76,2 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje), nustatytas ligos išsplitimas į limfmazgius (50,2 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 56,4 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje) bei nebuvo skirta platinos preparatu  $\geq 6$  mėnesius (72,5 % vien chemoterapijos gavusiųjų grupėje ir 64,4 % chemoterapijos kartu su bevacizumabu vartojuusiųjų grupėje).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis. Tyrimo pirminės analizės ir stebėjimo laikotarpio analizės rezultatai atsižvelgiant į bevacizumabo skyrimą bei į tiriamuosius vaistinius preparatus pateikiami, atitinkamai, 25 lentelėje ir 26 lentelėje.

## 25 lentelė. GOG-0240 tyrimo veiksmingumo rezultatai atsižvelgiant į bevacizumabo skyrimą

	<b>Chemoterapija (n = 225)</b>	<b>Chemoterapija + bevacizumabas (n = 227)</b>
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė <sup>6</sup>		
Mediana (mėnesiais) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,74 [0,58; 0,94] (p reikšmė <sup>5</sup> = 0,0132)	
Bendras išgyvenamumas – stebėjimo laikotarpio analizė <sup>7</sup>		
Mediana (mėnesiais) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Rizikos santykis [95 % PI]	0,76 [0,62; 0,94] (p reikšmė <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo – pirminė analizė <sup>6</sup>		
II LP trukmė mediana (mėnesiais) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Rizikos santykis [95 % PI]	0,66 [0,54; 0,81] (p reikšmė <sup>5</sup> < 0,0001)	

	<b>Chemoterapija (n = 225)</b>	<b>Chemoterapija + bevacizumabas (n = 227)</b>
<b>Geriausiasis bendras atsakas – pirminė analizė<sup>6</sup></b>		
Pacientės, kurioms nustatytas atsakas (Atsako dažnis <sup>2</sup> )	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
Atsako dažnių 95 % PI <sup>3</sup>	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Atsako dažnių skirtumas	11,60 %	
Atsako dažnių skirtumų 95 % PI <sup>4</sup>	[2,4 %; 20,8 %]	
p reikšmė (Chi-kvadratu testas)	0,0117	

<sup>1</sup> Apskaičiuota pagal Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> Pacientės ir procentinė pacientų dalis, kurioms nustatyta geriausiasis bendras atsakas, kai buvo patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas; procentinė dalis apskaičiuota pagal tas pacientes, kurioms tyrimo pradžioje buvo išmatuojamas vėžys.

<sup>3</sup> 95 % PI vienai dvinarei reikšmei, naudojant Pearson-Clopper metodą.

<sup>4</sup> Apytikslis dviejų dažnių skirtumo 95 % PI, naudojant Hauck-Anderson metodą.

<sup>5</sup> Log-rank testas (stratifikotas).

<sup>6</sup> Pirminė analizė atlakta su 2012 m. gruodžio 12 d. turėtais duomenimis ir ji laikoma galutine analize.

<sup>7</sup> Stebėjimo laikotarpio analizė atlakta su 2014 m. kovo 7 d. turėtais duomenimis.

<sup>8</sup> p reikšmė pateiktą tik aprašomuoju tikslu.

## 26 lentelė. GOG-0240 tyrimo bendrojo išgyvenamumo rezultatai atsižvelgiant į tiriamuosius vaistinius preparatus

<b>Tiriamujų vaistinių preparatų palyginimas</b>	<b>Kiti veiksniai</b>	<b>Bendras išgyvenamumas – pirminė analizė<sup>1</sup> Rizikos santykis (95 % PI)</b>	<b>Bendras išgyvenamumas – stebėjimo laikotarpio analizė<sup>2</sup> Rizikos santykis (95 % PI)</b>
Bevacizumabas lyginant su be bevacizumabo	Cisplatina+ Paklitakselis	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 lyginant su 14,3 mén.; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 lyginant su 15,0 mén.; p = 0,0584)
	Topotekanas+ Paklitakselis	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 lyginant su 11,9 mén.; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 lyginant su 12,0 mén.; p = 0,1342)
Topotekanas+ Paklitakselis lyginant su Cisplatina+ Paklitakselis	Bevacizumabas	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 lyginant su 17,5 mén.; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 lyginant su 17,5 mén.; p = 0,3769)
	Be bevacizumabo	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 lyginant su 14,3 mén.; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 lyginant su 15,0 mén.; p = 0,6267)

<sup>1</sup> Pirminė analizė atlakta su 2012 m. gruodžio 12 d. turėtais duomenimis ir ji laikoma galutine analize.

<sup>2</sup> Stebėjimo laikotarpio analizė atlakta su 2014 m. kovo 7 d. turėtais duomenimis; visos p reikšmės pateiktos tik aprašomuoju tikslu.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų, sergančių krūties karcinoma, gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinoma, plaučių karcinoma (smulkialasteline ir nesmulkialasteline karcinoma), inkstų ir inksto geldelės karcinoma (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, šviesių lastelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų šerdies karcinomą ir inkstų rabdoidinių naviką), kiaušidžių karcinoma (išskyrus rabdomiosarkomą ir germinogeninių lastelių navikus), kiaušintakių karcinoma (išskyrus rabdomiosarkomą ir germinogeninių lastelių navikus), pilvaplevės karcinoma (išskyrus blastomas ir sarkomas), gimdos kaklelio bei gimdos karcinoma, populiacijos pogrupiaių duomenis.

## *Didelio piktybiškumo laipsnio glioma*

Anksčiau atlikus du tyrimus, kuriuose iš viso dalyvavo 30 vyresnių kaip 3 metų vaikų, kurie sirgo recidyvojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kuriems buvo skiriamas gydymas bevacizumabu ir irinotekanu (CPT-11), priešnavikinio preparato poveikio nepastebėta. Nepakanka duomenų bevacizumabo saugumui ir veiksmingumui nustatyti gydant pirmą kartą diagnozuota didelio piktybiškumo laipsnio glioma sergančius vaikus.

Atlikto vienos šakos tyrimo (PBTC-022) metu 18 vaikų, kurie sirgo recidyvojančia ar progresuojančia ne tilto srities didelio piktybiškumo laipsnio glioma (įskaitant 8 pacientus, kuriems nustatyta glioblastoma [IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją], 9 pacientams, kuriems nustatyta anaplastinė astrocitoma [III laipsnio], ir 1 pacientui, kuriam nustatyta anaplastinė oligodendroglioma [III laipsnio]), 2 savaites buvo skiriama tik bevacizumabo (10 mg/kg kūno svorio), o vėliau iki ligos progresavimo kartą kas dvi savaites buvo skiriama bevacizumabo ir CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto) derinio. Objektyvaus (dalino ar visiško) radiologinio atsako (pagal Macdonald kriterijus) nenustatyta. Pasireiškė toliau nurodytas toksinis ir nepageidaujamas poveikis: arterinė hipertenzija ir nuovargis, taip pat CNS išemija su ūminių neurologiniu deficitu.

Analizuojant retrospektyvinius viename centre surinktus duomenis nustatyta, kad 12 vaikų, kurie sirgo recidyvojančia ar progresuojančia didelio piktybiškumo laipsnio glioma (3 pacientams nustatytas IV laipsnio pagal PSO klasifikaciją auglys, o 9 pacientams – III laipsnio auglys), paeiliui (nuo 2005 m. iki 2008 m.) buvo skiriama bevacizumabo (po 10 mg/kg kūno svorio) ir irinotekano (po 125 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto) kas 2 savaites. Visiško gydymo atsako nenustatyta, 2 atvejais stebėtas dalinis atsakas (pagal Macdonald kriterijus).

Atsitiktinių imčių II fazės klinikinio tyrimo (BO25041) metu iš viso 121 pacientui, kurių amžius buvo nuo  $\geq 3$  metų iki  $< 18$  metų ir kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma (DLG), po operacijos buvo paskirta radioterapija (RT) ir adjuvantinis gydymas temozolomidu (T) kartu su bevacizumabu (į veną leidžiant po 10 mg/kg kūno svorio dozę kas 2 savaites) arba be jo.

Tyrimo metu nebuvo pasiekta pagrindinė jo vertinamoji baigtis, t. y., nebuvo įrodytas reikšmingas išgyvenamumo be įvykių (angl. *event-free survival – EFS*; įvertinto Centralizuoto radiologinių vaizdų peržiūros komiteto) pagerėjimas, kai bevacizumabo buvo paskirta kartu su RT/T ir lyginant su vien RT/T gydytų pacientų grupe (RS = 1,44; 95 % PI: 0,90, 2,30). Šie rezultatai atitiko ir įvairaus jautrumo analizų bei įvairių kliniškai reikšmingų pacientų pogrupių analizų rezultatus. Visų antrinių vertinamujų baigčių (tyrėjo įvertinto EFS, objektyvaus atsako dažnio ir bendrojo išgyvenamumo) rezultatai buvo panašūs ir nerodė jokio pagerėjimo, susijusio su bevacizumabo paskyrimu kartu su RT/T, lyginant su vien RT/T gydytų pacientų grupe.

Kartu su RT/T paskyrus bevacizumabo klinikinio tyrimo BO25041 metu, nenustatyta klinikinės naudos analizuojant 60 vaikų, kuriems buvo naujai diagnozuota supratentorinė arba infratentorinė smegenėlių ar smegenėlių kojčių didelio piktybiškumo laipsnio glioma ir kurių duomenys buvo įvertinami, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## *Minkštujų audinių sarkoma*

Atliktame atsitiktinių imčių II fazės klinikiniame tyime (BO20924) dalyvavo iš viso 154 pacientai, kurių amžius buvo nuo  $\geq 6$  mėnesių iki  $< 18$  metų ir kuriems buvo naujai diagnozuota metastazavusi rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomas tipo minkštujų audinių sarkoma; šio tyrimo metu pacientams buvo skiriama iprastinis gydymas (indukcija IVADO/IVA +/- vietinis gydymas, vėliau skiriant palaikomajį gydymą vinorelbinu ir ciklofosfamidu) kartu su bevacizumabu (po 2,5 mg/kg kūno svorio per savaitę) arba be jo; bendra gydymo trukmė buvo maždaug 18 mėnesių. Galutinės pagrindinės analizės metu nepriklausomam centralizuotam duomenų vertintojui išanalizavus pagrindinę vertinamąją baigtį (EFS rodikli), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dviejų tiriamujų grupių nenustatyta (RS buvo lygus 0,93 [95 % PI: 0,61, 1,41; p reikšmė = 0,72]). Nepriklausomo centralizuoto duomenų vertintojo nustatytas Objektyvaus atsako dažnio skirtumas tarp dviejų tiriamujų

grupių tiems keliems pacientams, kuriems navikas buvo įvertinamas tyrimo pradžioje ir kuriems buvo patvirtintas atsakas prieš paskiriant kokį nors vietinio poveikio gydymą, buvo 18 % (PI: 0,6 %, 35,3 %); bendaris atsakas nustatytas 27 iš 75 pacientų (36,0 %, 95 % PI: 25,2 %, 47,9 %) chemoterapijos grupėje ir 34 iš 63 pacientų (54,0 %, 95 % PI: 40,9 %, 66,6 %) chemoterapiją kartu su bevacizumabu vartojujų grupėje. Galutinė bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmens analizė neparodė reikšmingos klinikinės naudos, kai šios populiacijos pacientams kartu su chemoterapija buvo paskirta bevacizumabo.

Klinikinio tyrimo BO20924 metu bevacizumabo paskyrus kartu su įprastiniu gydymu 71 pacientui (nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), kurio duomenys buvo įvertinami ir kuris sirgo metastazavusia rabdomiosarkoma ar ne rabdomiosarkomas tipo minkštujų audinių sarkoma, klinikinės naudos nebuko nustatyta (informacija apie vaisto vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų, išskaitant  $\geq 3$ -iojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir sunkių nepageidaujamų reakcijų, pasireiškimo dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus. Nė vienos grupės pacientams nepasireiškė mirti lėmusių nepageidaujamų reakcijų; visos mirtys buvo susietos su ligos progresavimu. Bevacizumabo paskyrus kartu su įvairaus pobūdžio įprastiniu gydymu šiai vaikų populiacijai, vaistas, atrodo, buvo gerai toleruojamas.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Bevacizumabo farmakokinetikos duomenys gauti dešimties klinikinių tyrimų metu, gydant solidiniaių navikais sergančius pacientus. Visų klinikinių tyrimų metu bevacizumabo lašinta į veną. Infuzijos greitis priklausė nuo toleravimo; pradinė dozė sulašinta per 90 minučių. Kai bevacizumabo dozė kito nuo 1 iki 10 mg/kg, jo farmakokinetika buvo tiesinės priklausomybės.

### Pasiskirstymas

Centrinio tūrio ( $V_c$ ) tipiška reikšmė pacientams buvo: moterų – 2,73 l ir vyru – 3,28 l; ji yra tos pat eilės kaip nustatyta IgG ir kitiems monokloniniams antikūnams. Kai bevacizumabo vartojama kartu su priešnavikiniu preparatais, periferinio tūrio ( $V_p$ ) tipiška reikšmė buvo: moterų – 1,69 l ir vyru – 2,35 l. Po koregavimo pagal kūno svorį vyru  $V_c$  buvo didesnis (+20 %) nei moterų.

### Biotransformacija

Bevacizumabo metabolizmo vertinimas, sušvirkštus triušiams į veną vienkartinę  $^{125}\text{I}$ -bevacizumabo dozę, parodė, kad jo apykaitos pobūdis panašus į tiketiną gamtinio IgG molekulės, kuri nesijungia prie KEAF, metabolismą. Bevacizumabo metabolismas ir eliminacija yra panašūs kaip endogeninio IgG, t.y. pirmiausiai visame organizme, išskaitant epitelio ląsteles, vyksta proteolizinis katabolizmas ir iš pradžių nuo eliminacijos per inkstus bei kepenis nepriklauso. IgG jungiasi prie FcRn receptorių, dėl to apsaugomas nuo ląstelinio metabolismo ir pasižymi ilgu galutiniu pusinės eliminacijos periodu.

### Eliminacija

Moterų ir vyru klirenso rodmuo vidutiniškai atitinkamai tolygūs 0,188 l ir 0,220 l per parą. Po koregavimo pagal kūno svorį pacientų vyru bevacizumabo klirensas buvo greitesnis (+17 %) negu moterų. Pagal dviejų kamerų modelį tipiškos pacientės pusinės eliminacijos periodas yra 18 dienų ir tipiško paciento – 20 dienų.

Mažas albumino kiekis ir didelis naviko ląstelių skaičius paprastai rodo ligos sunkumą. Pacientų kurių serume yra mažai albuminų, bevacizumabo klirensas buvo apytikriaai 30 % greitesnis ir žmonių, turinčių daugiau naviko ląstelių, - 7 % greitesnis negu tipiško paciento, kurio albumino kiekis ir naviko ląstelių skaičius buvo vidutiniai.

## Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Buvo analizuojama farmakokinetika suaugusių pacientų ir vaikų organizme, siekiant įvertinti demografinių charakteristikų poveikį. Suaugusiesiems rezultatai parodė, kad reikšmingų bevacizumabo farmakokinetikos skirtumų, priklausančių nuo amžiaus, nebuvo.

### Kai susilpnėjusi inkstų funkcija

Bevacizumabo farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, organizme netirta, nes bevacizumabo metabolizmui ar ekskrecijai inkstai nėra pagrindinis organas.

### Kai susilpnėjusi kepenų funkcija

Bevacizumabo farmakokinetika pacientų, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, organizme netirta, nes bevacizumabo metabolizmui ar ekskrecijai kepenys nėra pagrindinis organas.

### Vaikų populiacija

Bevacizumabo farmakokinetika naudojant populiacijos farmakokinetikos modelį buvo tirta 4 klinikinių tyrimų metu 152 vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems (pacientai buvo nuo 7 mėnesių iki 21 metų ir svėrė nuo 5,9 kg iki 125 kg). Gauti farmakokinetikos duomenys rodo, kad bevacizumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašūs vaikams ir jauniems suaugusiesiems, šiuos rodiklius normalizavus pagal kūno svorį, tačiau nustatyta mažesnės ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui. Perskaičiavus pagal kūno svorį, amžius nebuvo susijęs su bevacizumabo farmakokinetikos pokyčiais.

Bevacizumabo farmakokinetika buvo gerai ištirta naudojant vaikų populiacijos farmakokinetikos modelį 70 pacientų klinikinio tyrimo BO20924 metu (vaikai buvo 1,4-17,6 metų amžiaus ir svėrė 11,6-77,5 kg) bei 59 pacientams klinikinio tyrimo BO25041 metu (vaikai buvo 1-17 metų amžiaus ir svėrė 11,2-82,3 kg). Tyrimo BO20924 duomenimis, bevacizumabo ekspozicija paprastai buvo mažesnė, lyginant su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pat vaisto dozė. Tyrimo BO25041 duomenimis, bevacizumabo ekspozicija buvo panaši, lyginant su tipinio suaugusio paciento duomenimis, kai buvo skiriama tokia pat vaisto dozė. Abejų tyrimų duomenimis, nustatyta mažesnės bevacizumabo ekspozicijos tendencija mažėjant kūno svoriui.

## **5.3 Iliklininių saugumo tyrimų duomenys**

Atliekant iki 26 savaičių trukusius tyrimus su cynomolgus beždžionėmis nustatyta fizinė displazija jauniems gyvūnams, turintiems atvirą augančių plokštelių, kai vidutinė bevacizumabo koncentracija serume buvo mažesnė negu numatoma vidutinė gydomoji koncentracija žmogaus serume. Duodant bevacizumabu triušiams nustatyta, kad mažesnės negu rekomenduojamos vartoti klinikijoje jo dozės slopinė žaizdos gijimą. Nustatyta, kad poveikis žaizdos gijimui nebevartojant vaisto visiškai išnyksta.

Bevacizumabo mutageninis ir kancerogeninis poveikis netirtas.

Specifinių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti bevacizumabo poveikį dauginimosi funkcijai, neatlikta. Tačiau galima laukti nepageidaujamo poveikio patelių vaisingumui, nes kartotinių dozių toksiškumo gyvūnams tyrimai parodė, kad buvo slopinamas kiaušidžių folikulų subrendimas, sumažėjo geltonujų kūnelių skaičius arba išvis jų nebuvo ir su tuo siejosi sumažėjęs kiaušidžių bei gimdos svoris, taip pat sumažėjęs mėnesinių ciklų skaičius.

Nustatyta, kad duodant bevacizumabu triušiams, jis buvo embriotoksiškas ir teratogeniškas. Pastebėta, kad sumažėjo vaikingos patelės ir vaisiaus kūno svoris, padidėjo vaisiaus rezorbcių skaičius, dažniau atsirado specifinių vaisiaus stambijuų bei skeleto kaulų apsigimimų. Nepageidaujamų pasekmių vaisiui pastebėta nuo visų tirtų dozių; duodant mažiausią šių dozių, vidutinė vaisto koncentracija serume buvo maždaug 3 kartus didesnė negu žmonių, kurie vartoja MVASI po 5 mg/kg kas 2 savaites, serume. Informacija apie vaistui patekus į rinką pastebėtus vaisiaus apsigimimų atvejus pateikiama

4.6 skyriuje „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“ bei 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Trehalozė dihidratas  
Natrio fosfatas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kita, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Praskiedus gliukozės tirpalais (5 %), pastebėtas nuo koncentracijos priklausomas bevacizumabo degradavimas.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Flakonas (neatidarytas)

2 metai.

#### Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) injekciiniu natrio chlorido tirpalu, vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 35 dienas, laikant 2°C - 8°C temperatūroje, ir papildomai 48 valandas, laikant ne aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti tuo pat. Jeigu paruoštas vaistas tuo pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau negu 24 valandas 2°C - 8°C temperatūroje, nebent skiedžiama esant kontroliuojamoms ir patikrintoms aseptinėms sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stiklo flakone, užkimštame butilkaučiuko kamščiu , yra 4 ml tirpalas, kuriame yra 100 mg bevacizumabo.

I tipo stiklo flakone, užkimštame butilkaučiuko kamščiu, yra 16 ml tirpalas, kuriame yra 400 mg bevacizumabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniams preparatui ruošti**

Nepurkykite flakono.

MVASI vartojimui turi paruošti sveikatos apsaugos specialistas, naudodamas aseptinę techniką, kad būtų garantuotas paruošto tirpalo sterilumas. MVASI paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

Iš flakono ištraukiamas reikiamas bevacizumabo kiekis ir praskiedžiama injekciniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu iki reikiamo vartoti tūrio. Galutinė bevacizumabo tirpalo koncentracija turi būti nuo 1,4 mg/ml iki 16,5 mg/ml. Daugeliu atvejų reikiama MVASI kiekį galima praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu iki bendrojo 100 ml tūrio.

Parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių, ar nepakitusi jų spalva.

Nesuderinamumo tarp MVASI ir polivinilchlorido ar poliolefino maišelių, taip pat lašinimo sistemų nepastebėta.

MVASI tinka tik vienkartiniam vartojimui, nes preparate nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/17/1246/001  
EU/1/17/1246/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2018 m. sausio 15 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugsėjo 21 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI  
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI,  
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Amgen Inc  
1 Amgen Center Drive  
91320 Thousand Oaks  
California  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytais Sajungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniams tirpalui  
bevacizumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone 4 ml koncentrato yra 100 mg bevacizumabo.

100 mg/4 ml

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Trehalozė dihidratas, natrio fosfatas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniams tirpalui.

1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1246/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

MVASI 25 mg/ml sterilus koncentratas  
bevacizumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/4 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniams tirpalui  
bevacizumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone 16 ml koncentrato yra 400 mg bevacizumabo.

400 mg/16 ml

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Trehalozė dihidratas, natrio fosfatas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniams tirpalui.

1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1246/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

MVASI 25 mg/ml sterilus koncentratas  
bevacizumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Praskiedus leisti į veną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

400 mg/16 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui bevacizumabas**

**Atidžiai perskaitykite visą ši lapelį, prieš pradēdami vartoti vaistą, nes Jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jei jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra MVASI ir kam jis vartojuamas
2. Kas žinotina prieš vartojant MVASI
3. Kaip vartoti MVASI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MVASI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra MVASI ir kam jis vartojuamas**

Veiklioji MVASI medžiaga yra bevacizumabas, kuris yra humanizuotas monokloninis antikūnas (monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kuriuos išprastai gamina imuninė sistema ir kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis bei piktybinėmis ligomis). Bevacizumabas išskirtinai jungiasi tik prie baltymo, vadinamojo žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), esančio ant vidinio kraujagyslių ir limfagyslių paviršiaus. KEAF baltymas skatina kraujagysles įaugti į naviko vidų – per šias kraujagysles į naviką patenka mitybiniai medžiagai ir deguonies. Kai tik bevacizumabas prisijungia prie KEAF, sutrikdomas naviko augimas, nes kraujagyslių, aprūpinančių naviką mitybinėmis medžiagomis ir deguonimi, nebedaugėja.

MVASI - tai vaistas, kuriuo gydomi suaugę pacientai, sergantys progresavusiu storosios, t.y. gaubtinės arba tiesiosios, žarnos vėžiu. MVASI bus gydoma kartu su chemoterapiniais vaistais, turinčiu fluoropirimidino darinių.

MVASI taip pat vartojama suaugusiems pacientams metastazavusiam krūties vėžiui gydyti. Kai MVASI vartojama pacientams, kurie serga krūties vėžiu, gydyti, jo bus vartojama kartu su chemoterapiniu vaistiniu preparatu paklitakseliu arba kapecitabinu.

MVASI taip pat vartojama suaugusiems pacientams progresavusiam nesmulkiasteliniam plaučių vėžiui gydyti. MVASI bus vartojama kartu su kitais chemoterapiniais vaistais, kurių sudėtyje yra platinos darinių.

MVASI taip pat vartojama suaugusiems pacientams progresavusiam nesmulkiasteliniam plaučių vėžiui gydyti, kai vėžio ląstelėse nustatoma specifinių tam tikro baltymo, vadinamo epidermio augimo faktoriaus receptoriumi (EAFR), mutacijų. MVASI bus vartojama kartu su erlotinibu.

MVASI taip pat vartojama suaugusiems pacientams progresavusiam inkstų vėžiui gydyti. Pacientams, kurie serga inkstų vėžiu, gydyti jo bus vartojama kartu su kito tipo vaistu, vadinamuju interferonu.

MVASI taip pat vartojama progresavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms suaugusioms pacientėms gydyti. Pacientėms, kurios serga epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, gydyti, jo vartojama kartu su karboplatina ir paklitakseliu.

Jeigu vaisto skiriama toms suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus bent 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniai preparatai, kurių sudėtyje buvo platinos preparato, MVASI bus skiriama kartu su carboplatiną ir gemcitabinu arba kartu su carboplatiną ir paklitakseliu.

Jeigu vaisto skiriama toms suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta progresavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys ir kurioms liga atsinaujino praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po paskutiniojo gydymo chemoterapiniai preparatai, kurių sudėtyje buvo platinos preparato, MVASI bus skiriama kartu su paklitakseliu, topotekanu arba pegiliuotu liposominiu doksorubicinu.

MVASI taip pat vartojama persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms suaugusioms pacientėms gydyti. MVASI bus skiriama kartu su paklitakseliu ir cisplatiną arba alternatyviai kartu su paklitakseliu ir topotekanu toms pacientėms, kurioms negalima vartoti platinos preparatų.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant MVASI

### MVASI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bevacizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) laštelių produktams arba kitiems rekombinaciniams žmogaus arba humanizuotiems antikūnams;
- jeigu esate nėščiai.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti MVASI.

- MVASI vartojimas gali didinti pavojų prakiurti žarnų sienelėms. Jeigu Jūs sergate ligomis, sukeliančiomis pilvo ertmės organų uždegimą (pvz., yra divertikulitas, skrandžio opos, su chemoterapija susijęs storosios žarnos uždegimas), aptarkite tai su gydytoju.
- MVASI vartojimas gali didinti pavojų susidaryti nenormaliomis jungtimis ar kanalamis tarp dviejų organų ar kraujagyslių. Persistuojančiu, recidyvavusiu ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms gali padidėti nenormalių jungčių tarp maksties ir kurios nors žarnyno dalies atsiradimo rizika.
- MVASI gali didinti pooperacinio kraujavimo pavojų arba trikdyti žaizdos gjimą po operacijos. Šio vaisto turite nevartoti, jeigu Jūs rengiamasi operuoti, jeigu Jūs per pastarąsias 28 dienas turėjote didesnę operaciją arba Jums po operacijos dar neužgijo žaizda.
- MVASI vartojimas gali didinti pavojų atsirasti sunkioms odos ir poodinio audinio infekcijoms, ypatingai tais atvejais, jeigu Jums yra žarnų sienelės prakiurimas ar sutrikęs žaizdų gjimas.
- MVASI vartojimas gali didinti pavojų, kad padidės kraujospūdis. Jeigu turite padidėjusį kraujospūdį, kuris nepakankamai kontroliuojamas padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais, pasitarkite su gydytoju, nes svarbu įsitikinti, jog prieš pradedant vartoti MVASI Jūsų kraujospūdis yra kontroliuojamas.
- MVASI gali didinti baltymų išsiskyrimo su šlapimu pavojų, ypatingai tuomet, jeigu jau turite padidėjusį kraujospūdį.
- Gali padidėti krauko krešulių susidarymo arterijose (kraujagyslių rūšis) pavojas, jeigu Jūs vyresni nei 65 metų, jeigu sergate diabetu arba jeigu anksčiau turėjote krauko krešulių arterijose. Pasitarkite su gydytoju, nes krauko krešuliai gali sukelti širdies smūgi ar insultą.
- MVASI vartojimas taip pat gali didinti pavojų susidaryti krauko krešuliams venose (kita kraujagyslių rūšis).

- MVASI gali sukelti kraujavimą, ypatingai su augliu susijusių kraujavimą. Pasikonsultuokite su gydytoju, jeigu Jus ar Jūsų šeimą kamuojas polinkis kraujuoti arba Jūs dėl bet kokios priežasties vartojaite kraują skystinančių vaistų.
- MVASI gali sukelti kraujavimą į galvos smegenis ir aplink jas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra į smegenis metastazavęs vėžys.
- MVASI vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti kraujavimui iš plaučių, iškaitant atsikosėjimą ar skrepliavimą krauju. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums anksčiau yra buvę šių reiškinį.
- MVASI vartojimas gali didinti pavojų pasireikšti širdies veiklos silpnumui. Svarbu kad gydytojas žinotų, jeigu Jūs kada nors vartojoate antraciklinų (pavyzdžiu, doksorubicino, specifinės rūšies vaistų, vartojamų kai kurių vėžio formų chemoterapijai) arba Jūsų krūtinės ląstai taikyta radioterapija, arba jeigu sergate širdies liga.
- MVASI gali skatinti infekcinių ligų pasireiškimą ir mažinti neutrofilų (tam tikrų su bakterijomis kovojančių krauso ląstelių) skaičių kraujyje.
- MVASI gali sukelti padidėjusio jautrumo (iškaitant anafilaksinį šoką) ir (arba) su šio vaisto infuzija (leidimu į veną) susijusių reakcijų. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu anksčiau po vaisto leidimo į veną Jums yra pasireiškę tokiai sutrikimai, kaip galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, dusulys, odos patinimas ar bērimas.
- Su MVASI vartojimu yra susijęs reto nervų sistemos sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįztamosios encefalopatijos sindromu (UGES), pasireiškimas. Jeigu Jums skauda galvą, yra regos pokyčių, minčių susipainiojimas arba ištiko priepuolis, esant arba nesant padidėjusiam kraujospūdžiui, prašytume kreiptis į gydytoją.
- Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsiplūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės iplýsimas.

Prašom pasitarti su savo gydytoju net jeigu šios nurodytos būklės Jums pasitaikė anksčiau.

Prieš Jums skiriant MVASI arba MVASI vartojimo metu:

- jeigu Jums yra arba anksčiau pasireiškė burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdos, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba iškrito dantis, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui;
- jeigu Jums reikia invazinio ar chirurginio dantų gydymo, pasakykite odontologui, kad vartojaite MVASI (bevacizumabas), ypatingai tuomet, kai kartu vartojaite ar anksčiau vartojoje į veną virkščiamų bisfosfonatų.

Prieš pradedant skirti MVASI, Jums gali būti rekomenduota pasitikrinti pas odontologą.

### **Vaikams ir paaugliams**

MVASI nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi vaisto saugumas ir veiksmingumas šioje pacientų populiacijoje neištirti.

Bevacizumabo vartojimo metu jaunesniems kaip 18 metų pacientams kituose nei žandikaulis kauluose nustatyta kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) atvejų.

### **Kiti vaistai ir MVASI**

Jeigu vartojaite ar neseniai vartojoite kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

MVASI vartojimas derinyje su kitu vaistu, vadinamu sunitinibo malatu (skiriamu inkstų vėžiui ir virškinimo trakto vėžiui gydyti), gali sukelti sunkių šalutinių reiškinį. Pasitarkite su gydytoju, kad įsitikintumėte, jog nevartojaite šių vaistų derinio.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums plaučių vėžiui ar metastazavusiam krūties vėžiui skiriamas gydymas, kurio sudėtyje yra platinos ar taksanų grupių preparatų. Šiu preparatų derinys su MVASI gali didinti sunkių šalutinių reiškinį pasireiškimo pavojų.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai taikyta arba dabar taikoma radioterapija.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, MVASI vartoti draudžiama. MVASI gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, nes jis gali stabdyti naujų kraujagyslių susidarymą. Gydytojas turėtų Jums patarti, kad gydymosi MVASI metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės MVASI dozės reikia naudoti kontracepcines priemones.

Jeigu esate nėščia, pastojote gydymo metu arba artimiausioje ateityje numatote pastoti, tuoj pat apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vartodama MVASI ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės MVASI dozės Jūs privalote kūdikio nežindytį, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikio augimui ir raidai.

MVASI gali sutrikdyti moterų vaisingumą. Kreipkitės į gydytoją, kuris suteiks išsamios informacijos.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tai, kad MVASI pablogintų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrengimus ar mechanizmus, nenustatyta. Tačiau gauta pranešimų, kad vartojant MVASI pasireiškia mieguistumas ir alpimas. Jeigu Jums pasireikštų simptomų, kurie blogintų Jūsų regėjimą, koncentraciją arba gebėjimą laiku reaguoti, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

### **MVASI sudėtyje yra natrio**

#### **MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniams tirpalui (4 ml)**

Kiekviename šio vaisto 4 ml flakone yra 5,4 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

#### **MVASI 25 mg/ml koncentratas infuziniams tirpalui (16 ml)**

Kiekviename šio vaisto 16 ml flakone yra 21,7 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti MVASI**

### **Dozė ir vartojimo dažnis**

Reikiama MVASI dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir numatomo gydyti vėžio rūšies.

Rekomenduojama dozė – 5 mg, 7,5 mg, 10 mg arba 15 mg kilogramui Jūsų kūno svorio. Gydytojas paskirs Jums tinkamą MVASI dozę. MVASI Jums skirs kartą kas 2 arba 3 savaites. Jūsų gaunamą infuziją (vaisto lašinimą) skaičius priklausys nuo Jūsų reakcijos į gydymą; šio vaisto Jūs turėtumėte vartoti tol, kol MVASI nustos stabdyti naviko augimą. Gydytojas tai su Jumis aptars.

### **Vartojimo metodas**

Nepurkykite flakono. MVASI – tai koncentratas infuziniams tirpalui ruošti. Atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę, prieš vartojimą dalis MVASI buteliuko turinio arba visas turinys bus skiedžiamas natrio chlorido tirpalu. Gydytojas arba medicinos sesuo ši praskiestą MVASI tirpalą sulašins Jums į veną. Pirmą kartą vaistas bus sulašinamas per 90 minučių. Jei tai gerai toleruositė, antrą kartą vaistas gali būti sulašintas per 60 minučių. Vėliau vaistas Jums gali būti sulašinamas per 30 minučių.

## **MVASI reikia laikinai nevartoti**

- jeigu labai padidėja kraujospūdis ir reikia gydyti kraujospūdį mažinančiais vaistais,
- jeigu po operacijos blogai gyja žaizda,
- jeigu Jūs operuojama(s).

## **MVASI reikia išvis nebevartoti, jeigu paaiškėja, kad**

- yra labai padidėjęs kraujospūdis, kurio negalima sunorminti kraujospūdį mažinančiais vaistais; arba kraujospūdis labai padidėja staiga,
- šlapime yra baltymo, taip pat atsirado pabrinkimų,
- prakiuro žarna,
- susidarė nenormalus į vamzdelį panašus kanalas ar praėjimas (fistulė) tarp trachėjos ir stemplės, tarp vidaus organų ir odos, tarp maksties ir kurios nors žarnyno dalies arba tarp kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, ir kas, Jūsų gydytojo nuomone, yra pavojinga,
- išsvystė sunki odos ir poodinio audinio infekcija,
- arterijoje yra kraujo krešulys,
- susidarė krešulys plaučių kraujagyslėse,
- atsirado bet koks gausus kraujavimas.

## **Ką daryti pavartojuj per didelę MVASI dozę?**

- Jums gali atsirasti sunki migrena. Jei taip atsitiktų, turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **Pamiršus pavartoti MVASI**

- Kada Jums reikia vartoti kitą MVASI dozę, nuspręs Jūsų gydytojas. Turite tai aptarti su savo gydytoju.

## **Nustojus vartoti MVASI**

Kai gydyti MVASI liaujamas, poveikis naviko augimui gali baigtis. Nenustokite vartoti MVASI, nebent taip daryti patartų Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, išskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis, kuris pastebėtas, kai MVASI buvo vartojama kartu su chemoterapiniais vaistais. Tai nebūtinai reiškia, kad šį šalutinį poveikį sukélė tik MVASI.

## **Alerginės reakcijos**

Jeigu Jums pasireiškė alerginė reakcija, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar kitą sveikatos priežiūros specialistą. Tokios reakcijos požymiai gali būti pasunkėjės kvėpavimas ar krūtinės skausmas. Be to, Jums gali atsirasti odos raudonis ar išbėrimas, šiurpulys ir drebulys, pasireikštis pykinimas ar vėmimas, patinimas, galvos sukimasis (alpimo pojūtis), greitas širdies plakimas ar sąmonės netekimas.

**Jeigu Jus kamuojate bet kuris žemiau paminėtas šalutinis poveikis, turite nedelsdami ieškoti gydytojo pagalbos.**

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), yra:

- padidėjės kraujospūdis,
- rankų ar kojų sustingimo arba dilgčiojimo jutimas,
- sumažėjės krauko kūnelių skaičius, iškaitant baltujų krauko kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis, (kurios gali būti lydimos karščiavimo), ir kūnelių, kurie padeda kraujui krešeti, skaičių,
- silpnumo pojūtis ar energijos neturėjimas,
- nuovargis,
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasitaikyti **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), yra:

- žarnos prakiurimas,
- kraujavimas, iškaitant kraujavimą iš plaučių, kai pacientai serga nesmulki lašteliui plaučiu vėžiu,
- arterijų užsikimšimas krauko krešiliu,
- venų užsikimšimas krauko krešiliu,
- plaučių kraujagyslių užsikimšimas krauko krešiliu,
- kojų venų užsikimšimas krauko krešiliu,
- širdies nepakankamumas,
- žaizdos po operacijos nesėkmingas gijimas,
- pirštų ar pėdų paraudimas, odos lupimasis, jautrumas, skausmas ar pūslių susidarymas,
- sumažėjės raudonujų krauko laštelių skaičius,
- energijos stoka,
- skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas,
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų silpnumas,
- burnos džiūvimas, taip pat troškulyse ir (arba) sumažėjės šlapimo kiekis arba patamsėjės šlapimas,
- burnos ir žarnų, plaučių ir kvėpavimo takų, lytinės sistemos ir šlapimo takų gleivinių uždegimas,
- opų susidarymas burnoje ar burną su skrandžiu jungiančioje stemplėje, kurios gali būti skausmingos ir sunkinti rūjimą,
- skausmas, iškaitant galvos skausmą, nugaros skausmą ir dubens ar išeinamosios angos srities skausmą,
- pūlių susikaupimas vienoje vietoje,
- infekcija, ypač krauko arba šlapimo pūslės infekcija,
- sumažėjės krauko pritekėjimas į smegenis ar insultas,
- mieguistumas,
- kraujavimas iš nosies,
- padažnėjės širdies plakimas (pulsas),
- sustojaus vidurių arba žarnų praeinamumas,
- nenormalus šlapimo tyrimas (baltymas šlapime),
- dusulys arba maža deguonies koncentracija kraujyje,
- odos ar po oda esančių gilesnių sluoksnių infekcijos,
- fistulės: nenormalios į vamzdelį panašios jungtys tarp vidaus organų ir odos arba kitų audinių, kurie normaliai nesijungia, iškaitant jungtis tarp makštės ir žarnyno gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms,
- alerginės reakcijos (kurių požymiais gali būti pasunkėjės kvėpavimas, veido paraudimas, išbėrimas, mažas ar didelis kraujospūdis, mažas deguonies kiekis kraujyje, krūtinės ląstos skausmas ir pykinimas ar vėmimas).

Sunkus šalutinis poveikis, kuris gali pasitaikyti **retai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų), yra:

- staigiai prasidedanti sunki alerginė reakcija, kuri pasireiškia pasunkėjusiui kvépavimui, patinimu, alpimo pojūčiu, greitu širdies plakimu, prakaitavimu ar sąmonės netekimu (anafilaksinis šokas).

Sunkus šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnis **nežinomas** (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis), yra:

- sunki odos ir poodinio audinio infekcija, ypatingai tuomet, jeigu Jūsų žarnų sienelėse susidarė prakiurimų ar buvo sutrikęs žaizdų gjimas,
- neigiamas poveikis moterų gebėjimui pastoti (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- galvos smegenų sutrikimas, kurio požymiai gali būti traukuliai (priepuoliai), galvos skausmas, minčių susipainiojimas ir regos pokyčiai (užpakalinės grįztamosios encefalopatijos sindromas arba UGES),
- įprastos galvos smegenų veiklos pokyčius rodantys simptomai (galvos skausmas, pakitusi rega, sumišimas ar traukuliai) ir padidėjęs kraujospūdis,
- labai smulkį inkstų kraujagyslių užsikimšimas,
- nenormaliai padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse, dėl ko dešinioji širdies pusė priversta dirbtį sunkiau nei įprastai,
- nosies pertvaros (šnerves atskiriančios kremzlės sienelės) prakiurimas,
- skrandžio ar žarnų prakiurimas,
- skrandžio ar plonujų žarnų gleivinių opos ar prakiurimas (jų požymiai gali būti pilvo skausmas ar išsipūtimo pojūtis, juodos deguto spalvos išmatos ar kraujas išmatose, vėmimas su krauju),
- kraujavimas iš storosios žarnos apatinės dalies,
- dantenų pažeidimas, kuris išplinta į žandikaulį, negyja ir gali būti susijęs su aplinkinių audinių skausmu bei uždegimiu (išsamios rekomendacijos pateikiamos toliau po šalutinių reiškinių sąrašo esančiose pastraipose),
- tulžies pūslės prakiurimas (jo simptomai ir požymiai gali būti pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas),
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

**Jeigu Jus kamuojat bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis, turite kiek galima greičiau ieškoti gydytojo pagalbos.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- vidurių užkietėjimas,
- apetito netekimas,
- karščiavimas,
- akių sutrikimai (jskaitant padidėjusį ašarų išsiskyrimą),
- pakitusi kalba,
- pakitęs skonio pojūtis,
- sloga,
- odos sausėjimas, odos pleiskanojimas ir uždegimas, pakitusi odos spalva,
- sumažėjęs kūno svoris,
- kraujavimas iš nosies.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), bet nesunkus šalutinis poveikis yra:

- balso pakitimas ir užkimimas.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnis pavojus, kad jiems pasireikšt toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- krauko krešulio susidarymas arterijose, dėl ko gali ištikti insultas arba širdies priepuolis,
- sumažėjęs baltųjų krauko ląstelių ir ląstelių, kurios padeda kraujui krešeti, skaičius,
- viduriavimas,

- šleikštulys,
- galvos skausmas,
- nuovargis,
- padidėjęs kraujospūdis.

MVASI taip pat gali sukelti laboratorinių tyrimų, kuriuos atlieka Jūsų gydytojas, rodmenų pokyčių. Tai – sumažėjės baltųjų kraujo kūnelių, ypač neutrofilų (vienos baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti prieš infekcijas, rūšies) skaičius; balytmas šlapime; sumažėjusi kalio, natrio ar fosforo (mineralinių medžiagų) koncentracija kraujyje; padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje; padidėjusi kraujo šarminės fosfatazės (vieno iš fermentų) aktyvumas; padidėjusi kreatinino (kraujo tyrimo metu nustatomo balytmo, kuris parodo Jūsų inkstų veiklą) koncentracija serume; sumažėjusi hemoglobino (esančio raudonuose kraujo kūneliuose, kurie perneša deguonį) koncentracija, kurie gali būti sunkūs.

Burnos ertmės, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės patinimas ar žaizdų atsiradimas, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis arba danties iškritimas. Tai gali būti žandikaulio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai ir simptomai. Jeigu Jums pasireikštū kuris nors iš minėtų požymių, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui.

Moterys prieš menopauzę (t. y., kurioms yra mėnesinių ciklų) gali pastebėti, kad mėnesinės tampa nereguliarios arba išnyksta, taip pat joms gali sutrikiti vaisingumas. Jeigu galvojate susilaukti vaikų, turite tai aptarti su savo gydytoju prieš prasidedant Jūsų gydymui.

MVASI buvo sukurtas ir pagamintas vėžiu sergantiems pacientams gydyti, vaisto švirkščiant į kraujagysles. Vaistas nebuvo sukurtas ir pagamintas švirkšti į akį. Todėl pastarasis vaisto vartojimo būdas yra neįteisintas. Kai bevacizumabas leidžiamas tiesiai į akį (neįteisintas vartojimas), gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

- akies obuolio infekcija arba uždegimas;
- akies paraudimas, mažos dalelės arba dėmės regos lauke (plaukiojančios drumzlės), akies skausmas;
- matomi šviesos žybsniai ir plaukiojančios drumzlės, progresuojantis regėjimo silpnėjimas iki dalinio aklumo;
- padidėjęs akispūdis;
- kraujavimas į akį.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, išskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti MVASI**

Ši vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Infuzinius tirpalus reikia suvartoti tuojačiau po jų praskiedimo. Jeigu paruoštas vaistas tuojačiau nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, bet paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiu negu 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent skiedžiama esant aseptinėms

sąlygoms. Kuomet skiedžiama esant aseptinėms sąlygoms, MVASI patvarus išlieka 35 dienas, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, ir papildomai 48 valandas, laikant ne aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Prieš vartojimą pastebėjus matomų dalelių ar pakitusią spalvą, MVASI vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### MVASI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevacizumabas. Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg bevacizumabo.  
Kiekviename 4 ml tūrio koncentrato flakone yra 100 mg bevacizumabo; ištirpinus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 1,4 mg/ml.  
Kiekviename 16 ml tūrio koncentrato flakone yra 400 mg bevacizumabo; ištirpinus taip, kaip rekomenduojama, tai atitinka 16,5 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra trehalozė dihidratas, natrio fosfatas, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo (žr. „MVASI sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

### MVASI išvaizda ir kiekis pakuotėje

MVASI yra koncentratas infuziniams tirpalui. Koncentratas yra skaidrus, šiek tiek opalescuojantis bespalvis ar gelsvas skystis stiklo flakone, užkimštame guminiu kamščiu. Kiekviename flakone yra 100 mg bevacizumabo/4 ml tirpalo arba 400 mg bevacizumabo/16 ml tirpalo. Kiekvienoje MVASI pakuotėje yra vieną flakonas.

### Registruotojas ir gamintojas

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

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį regisruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

**Latvija**  
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Sverige**  
Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsamiai informacija apie šią vaistą pateikama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV PRIEDAS**

#### **MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) bevacizumabo periodiškai atnaujinamo (-u) saugumo protokolo (-u) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytais mokslines išvadas.

Informacija apie anafilaksines ir anafilaktoidinio tipo reakcijas jau yra įtraukta į preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.8 skyrių poskyryje „Padidėjusio jautrumo reakcijos ir (arba) infuzijos reakcijos“. Tačiau atsižvelgiant į turimus duomenis iš literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų apie anafilaksinį šoką, išskaitant atvejus, kai buvo nustatytas glaudus chronologinis ryšys, kai reiškinys išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) vėl pasikartojo paskyrus vaistinio preparato, bei vertinant tiketiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys tarp bevacizumabo vartojimo ir anafilaksinio šoko pasireiškimo yra bent jau pagrįstai tikėtinas.

*PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bevacizumabo, informacinius dokumentus.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl bevacizumabos, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-iu) preparato (-u), kurio (-iu) sudėtyje yra bevacizumabas, naudos ir rizikos santykis yra nepakitus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas.