

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab\*.

Kull kunjett ta' 4 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' bevacizumab.

Kull kunjett ta' 16 mL ta' konċentrat fih 400 mg ta' bevacizumab.

Għad-dilwizzjoni u rakkomandazzjonijiet oħra dwar l-immaniġġar, ara sezzjoni 6.6.

\*Bevacizumab huwa antikorp monoklonali rikombinant umanizzat, prodott permezz ta' teknoloġija tad-DNA f'ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 4 mL fih 5.4 mg sodium.

Kull kunjett ta' 16 mL fih 21.7 mg sodium.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar sa kemmxejn ikaŋġi, bla kulur sa kemmxejn fl-isfar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MVASI f'taħlita flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat.

MVASI flimkien ma' paclitaxel huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. Għall-aktar tagħrif dwar l-istat tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*), jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

MVASI flimkien ma' capecitabine huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider li għalihom trattament b'għażliet kimoterapewtiċi oħra inklużi taxanes jew anthracyclines mhuwiex ikkunsidrat xieraq. Pazjenti li rċevew korsijiet li fihom taxane u anthracycline f'ambjent awżiljarju fl-aħħar 12-il xahar għandhom jiġu esklużi minn trattament b'MVASI flimkien ma' capecitabine. Għal aktar tagħrif dwar l-istat ta' HER2, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

MVASI, flimkien ma' kimoterapija ibbażata fuq platinum, huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b'kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar, li ma jistgħax jitneħħa, avanzat, li mmetastatizza jew rikorrenti, minbarra istoloġija taċ-ċellula fil-biċċa l-kbira skwamuża.

MVASI, flimkien ma' erlotinib, huwa indikat għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar u mhux skwamużi, li ma jistax jitneħħa, avanzat, metastatiku jew

rikorreni b' mutazzjonijiet li jattivaw ir-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali (EGFR - *epidermal growth factor receptor*) (ara Sezzjoni 5.1).

MVASI flimkien ma' interferon alfa-2a huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti adulti b' kanċer taċ-ċelluli renali avanzat u/jew metastatiku.

MVASI, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel huwa indikat bħala kura preferita ta' pazjenti adulti b' kanċer avanzat (Federazzjoni Internazzjonali tal-Ginekoloġija u l-Obstetrija [FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*] stadju IIIB, IIIC u IV) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew (ara sezzjoni 5.1).

MVASI, flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikorrenza ta' kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitiv għall-platinu, li ma' hadux terapija qabel b' bevacizumab jew b' inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettur ta' VEGF.

MVASI flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' kanċer rikorreni tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinu li rċewew mhux aktar minn żewġ korsijiet ta' kimoterapija qabel u li ma' rċewewx terapija b' bevacizumab jew b' inibituri ta' VEGF oħra jew sustanzi li jimmiraw riċettur ta' VEGF qabel (ara Sezzjoni 5.1).

MVASI, flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew, b' mod alternattiv, paclitaxel u topotecan f' pazjenti li ma' jistgħux jirċievu terapija bi platinu, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b' karċinoma persistenti, rikorreni, jew metastatika tal-ghonq tal-utru (ara Sezzjoni 5.1).

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

MVASI għandu jingħata taħt sorveljanza ta' tabib b' esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi.

### Pożoloġija

#### Karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizza (mCRC - metastatic carcinoma of the colon or rectum)

Id-doża rakkomandata ta' MVASI, mogħtija bħala infużjoni fil-vini, hija 5 mg/kg jew 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

#### Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC - metastatic breast cancer)

Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

#### Kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar (NSCLC - non-small cell lung cancer)

*Kura primarja ta' NSCLC mhux skwamuż f' kombinazzjoni ma' kimoterapija ibbażata fuq platinum*

MVASI jingħata flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum sa 6 ċikli ta' kura segwit minn MVASI bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda.

Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija 7.5 mg/kg jew 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimghat bħala infużjoni fil-vini.

Benefiċċju kliniku f'pazjenti b'NSCLC intwera kemm b'doża ta' 7.5 mg/kg kif ukoll b'15 mg/kg (ara sezzjoni 5.1).

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

*Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma' erlotinib*

Ittestjar għall-mutazzjoni ta' EGFR għandu jsir qabel ma jinbeda t-trattament flimkien ma' MVASI u erlotinib. Huwa importanti li tintgħażel metodoloġija validata tajjeb u robusta biex jiġu evitati riżultati negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Id-doża rakkomandata ta' MVASI meta jintuża flimkien ma' erlotinib hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimghat bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li t-trattament b'MVASI flimkien ma' erlotinib jitkompla sal-progressjoni tal-marda.

Għall-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata erlotinib, jekk joghġbok irreferi għall-informazzjoni shiħa għar-riċetta ta' erlotinib.

*Kanċer taċ-ċelluli renali avanzat u/jew matastatiku (mRCC - metastatic renal cell cancer)*

Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħti darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

*Kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopijan, u kanċer primarju tal-peritonew*

*Kura primarja:* MVASI jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel sa 6 ċikli ta' kura segwit mill-użu kontinwu ta' MVASI bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew għal massimu ta' 15-il xahar jew sa tossiċità inaċċettabbli, skont liema tiġi l-ewwel.

Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimghat bħala infużjoni fil-vini.

*Kura ta' marda rikorrenti sensittiva għall-platinu:* MVASI jingħata flimkien ma' carboplatin u gemcitabine għal 6 ċikli u sa 10 ċikli jew flimkien ma' carboplatin u paclitaxel għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn użu kontinwu ta' MVASI bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda. Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimghat bħala infużjoni fil-vini.

*Kura ta' marda rikorrenti rezistenti għall-platinu:* MVASI jingħata flimkien ma' wieħed mis-sustanzi li ġejjin - paclitaxel, topotecan (mogħti kull ġimgħa) jew doxorubicin liposomal pegilat. Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn bħala infużjoni fil-vini. Meta MVASI jingħata flimkien ma' topotecan (mogħti fi ġranet 1-5, kull 3 ġimghat), id-doża rakkomandata ta' MVASI hija ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimghat bħala infużjoni fil-vini. Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 5.1, studju MO22224).

### Kanċer tal-ghonq tal-utru

MVASI jingħata flimkien ma' wiehed mill-korsijiet ta' kimoterapija li ġejjin: paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan.

Id-doża rakkomandata ta' MVASI hija 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini.

Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda eżistenti jew sa tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fil-pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena.

#### Indeboliment renali

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment renali ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

#### Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' bevacizumab fil-popolazzjoni pedjatrika għallindikazzjonijiet ta' trattament ta' kanċers tal-kolon, tar-rektum, tas-sider, tal-pulmun, tal-ovarji, tat-tubu fallopan, tal-peritonew, taċ-ċerviċi u tal-kliewi.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

MVASI hu għal użu fil-vini. Id-doża tal-bidu għandha tingħata fuq medda ta' 90 minuta bħala infużjoni fil-vini. Jekk l-ewwel infużjoni hija ttollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-infużjoni ta' 60 minuta hija ttollerata sew, kull infużjoni sussegwenti tista' tingħata fuq medda ta' 30 minuta.

M'għandux jingħata bħala push jew bolus fil-vini.

Tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi mhuwiex rakkomandat. Jekk indikat, it-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti jew temporanjament kif deskritt fis-sezzjoni 4.4.

### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Infużjonijiet ta' MVASI m'għandhomx jingħataw jew jithalltu ma' soluzzjonijiet ta' glucose. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohra minbarra daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għall-prodotti taċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) jew għall-antikorpi ohra umani rikombinanti jew umanizzati.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Perforazzjonijiet gastro-intestinali (GI - gastrointestinal) u fistuli (ara sezzjoni 4.8)

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'risku akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali u perforazzjoni tal-marrara meta kkurati b'bevacizumab. Proċess ta' infjammazzjoni intra-addominali jista' jkun fattur ta' riskju għall-perforazzjoni gastro-intestinali f'pazjenti b'karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat, għalhekk, irid ikun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu kkurati. Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju għall-perforazzjoni GI f'pazjenti kkurati b'MVASI għall-kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru u l-pazjenti kollha b'perforazzjoni GI kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. Il-kura trid titwaqqaf għal kollox f'pazjenti li żviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali.

#### Fistuli GI-vaġinali fi studju GOG-0240

Pazjenti kkurati b'bevacizumab għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru huma f'riskju akbar ta' fisutli bejn il-vaġina u kwalunkwe parti tal-apparat GI (Fistuli gastro-intestinali-vaġinali). Radjazzjoni minn qabel hija fattur ta' riskju maġġuri għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali u l-pazjenti kollha b'fistuli GI-vaġinali kellhom passat ta' radjazzjoni minn qabel. Rikorrenza ta' kanċer fl-ambjent ta' radjazzjoni minn qabel huwa fattur ta' riskju addizzjonali importanti għall-iżvilupp ta' fistuli GI-vaġinali.

#### Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar għall-iżvilupp ta' fistuli meta kkurati b'bevacizumab. Waqqaf MVASI b'mod permanenti f'pazjenti b'fistula tracheoesofagali (TE - *tracheoesophageal*) jew kull fistula ta' grad 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria għall-Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE v.3)]. Hemm tagħrif limitat dwar it-tkomplija tal-użu ta' bevacizumab f'pazjenti b'fistuli ohra. F'każijiet ta' fistuli fil-ġewwieni b'oriġini mhux fl-apparat gastro-intestinali, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' MVASI.

#### Komplikazzjonijiet fil-fejqa tal-feriti (ara sezzjoni 4.8)

Bevacizumab jista' jaffettwa b'mod avvers il-proċess ta' fejqan tal-feriti. Kienu rrapportati komplikazzjonijiet serji fil-fejqa tal-feriti, inkluż komplikazzjonijiet anastomiċi, b'riżultat fatali. It-terapija m'għandhiex tinbeda qabel tal-inqas 28 gurnata wara operazzjoni maġġura jew qabel il-ferita tal-operazzjoni tfieq għal kollox. F'pazjenti li kellhom komplikazzjonijiet fil-fejqa tal-ferita waqt it-terapija, il-kura għandha titwaqqaf sakemm il-ferita tfieq għal kollox. It-terapija għandha titwaqqaf għall-operazzjonijiet ippjanati.

Faxxite b'nekrosi, inkluż każijiet fatali, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti kkurati b'bevacizumab. Din il-kondizzjoni normalment hija sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqa ta' feriti, perforazzjoni gastro-intestinali jew formazzjoni ta' fistula. Terapija b'MVASI għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite b'nekrosi, u għandha tinbeda kura xieraq minnufih.

#### Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8)

Ġiet osservata zieda fl-inċidenza ta' pressjoni għolja f'pazjenti kkurati b'bevacizumab. Tagħrif kliniku ta' sigurtà jissuġġerixxi li l-inċidenza ta' pressjoni għolja probabbli hija dipendenti mid-doża. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod xieraq qabel tinbeda kura b'MVASI. M'hemm tagħrif dwar l-effett ta' bevacizumab f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata fil-bidu tal-kura. Sorveljanza tal-pressjoni tad-demem ġeneralment hija rakkomandata waqt il-kura.

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, il-pressjoni għolja kienet ikkontrollata b'mod adegwat permezz ta' kura anti-ipertensiva standard, xierqa għas-sitwazzjoni individwali tal-pazjent involut. L-użu ta' diuretiċi għall-immaniġġjar ta' pressjoni għolja mhux rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu kors ta' kimoterapija bbażata fuq cisplatin. MVASI għandu jitwaqqaf għal kollox, jekk pressjoni għolja ta' sinifikanza medika ma tistax tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'terapija anti-ipertensiva, jew jekk il-pazjent jiżviluppa kriżi ipertensiva jew enċefalopatija ipertensiva.

#### Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) (ara sezzjoni 4.8)

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti kkurati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, marda newroloġika rari, li tista' tippreżenta ruħa bis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, fost oħrajn: eċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, stat mentali alterat, problemi tal-vista, jew telf tal-vista kortikali, bi jew bla pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES tinhtiegħ li tiġi kkonfermata permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*). F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, il-kura ta' sintomi speċifiċi inkluż il-kontroll ta' pressjoni għolja huwa rakkomandat flimkien mal-waqfien ta' MVASI. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' kura b'bevacizumab f'pazjenti li qabel żviluppaw PRES, mhix magħrufa.

#### Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.8)

Pazjenti b'passat ta' pressjoni għolja jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw proteina fl-awrina meta kkurati b'bevacizumab. Hemm evidenza li tissuggerixxi li proteina fl-awrina ta' kull grad (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria għall-Avvenimenti Avversi [NCI-CTCAE v.3] tista' tkun relatata mad-doża. Is-sorveljanza ta' proteina fl-awrina permezz ta' analiżi bl-istikka tal-pipi hija rakkomandata li ssir qabel ma tinbeda u waqt il-kura. Proteina fl-awrina ta' grad 4 (sindrome nefrotiku) kienet osservata f'sa 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab. It-terapija għandha titwaqqaf għal kollox f'pazjenti li żviluppaw sindrome nefrotika (NCI-CTCAE v.3).

#### Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.8)

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attakki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardiċi (Mis - *myocardial infarctions*), kienet għola f'pazjenti li qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ħadu kimoterapija biss.

Pazjenti li qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija, b'passat ta' tromboemboliżmu arterjali, dijabete jew età aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar ta' żvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali waqt it-terapija. Għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' dawn il-pazjenti b'MVASI.

It-terapija għandha titwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali.

### Tromboemboliżmu fil-vini (ara sezzjoni 4.8)

Waq t kura b'bevacizumab, il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' tromboembolżmu fil-vini, inkluż emboliżmu pulmonari.

Pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-ghonq tal-utru jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti tromboemboliċi venuzi.

MVASI għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' periklu għall-ħajja (grad 4), inkluż emboliżmu pulmonari (NCI-CTCAE v.3). Pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi ta' ≤ grad 3 għandhom jiġu sorveljati mill-viċin (NCI-CTCAE v.3).

### Emorraġija

Pazjenti kkurati b'bevacizumab għandhom riskju akbar li jiżviluppaw emorraġija, speċjalment emorraġija assoċjata mat-tumur. MVASI għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jkollhom esperjenza ta' fsada ta' grad 3 jew 4 waqt terapija b'bevacizumab (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

Ibbażat fuq proċeduri ta' immaġini jew sinjali u sintomi, pazjenti b'metastasi mhux ikkurati fis-sistema nervuża ċentrali (CNS – *central nervous system*) kienu esklużi b'mod regolari minn provi kliniċi b'bevacizumab. Għalhekk, ir-riskju ta' emorraġija fis-CNS f'pazjenti bħal dawn ma gietx ivvalutata b'mod prospettiv fi provi kliniċi randomised (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' fsada fis-CNS, u l-kura b'MVASI għandha titwaqqaf f'każ ta' fsada intrakranjali.

M'hemmx tagħrif dwar il-profil ta' sigurtà ta' bevacizumab f'pazjenti b'*diathesis* bi fsada kongenitali, b'marda akkwistata tal-koagulazzjoni, jew f'pazjenti li rċievew doża shiħa ta' antikoagulanti għall-kura ta' tromboemboliżmu qabel ma nbdiet l-kura b'bevacizumab, minħabba li dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-provi kliniċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, irid ikun hemm kawtela qabel ma tinbeda l-kura. Izda, pazjenti li żviluppaw trombożi venużi waqt li qed jingħataw it-terapija, ma dehrux li kellihom rata għola ta' fsada ta' grad 3 jew aktar meta kkurati b'doża shiħa ta' warfarin u bevacizumab flimkien (NCI-CTCAE v.3).

### Emorraġija fil-pulmun/emoptisi

Pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun ikkurati b'bevacizumab jistgħu jkunu f'riskju ta' emorraġija fil-pulmun/emoptisi serja u f'xi każijiet fatali. Pazjenti b'emorraġija fil-pulmun/emoptisi reċenti (> 2.5 mL ta' demm aħmar) m'għandhomx jiġu kkurati b'bevacizumab.

### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF - *congestive heart failure*) (ara sezzjoni 4.8)

Fi provi kliniċi kienu rrapportati reazzjonijiet konsistenti ma' CHF. Is-sejbiet varjaw minn tnaqqis mingħajr sintomi tal-porzjon ta' tfigħ tal-ventriklju tax-xellug, għal CHF bis-sintomi li kienet teħtieġ kura jew li l-pazjent jiddaħħal l-isptar. Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti b'mard kardjovaskulari ta' sinifikanza klinika bħal mard tal-arterja koronarja, jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb eżistenti minn qabel jiġu kkurati b'bevacizumab.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li kellihom esperjenza ta' CHF kellihom kanċer tas-sider li mmetastatizza u kienu rċievew kura b'anthracyclines minn qabel, radjuterapija minn qabel lill-parti tax-xellug tas-sider jew kien hemm preżenti fatturi ta' riskju oħra għal CHF.

F'pazjenti f'AVF3694g li rċievew kura b'anthracyclines u li ma kienux irċievew anthracyclines qabel, ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' CHF ta' kull grad fil-grupp ta' anthracycline + bevacizumab meta mqabbel mal-kura b'anthracyclines biss. Reazzjonijiet ta' CHF ta' grad 3 jew oghla kienu kemmxejn aktar frekwenti fost pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija waħedha. Dan huwa



konsistenti mar-riżultati f'pazjenti fi studji oħrajn dwar kanċer metastatiku tas-sider li ma rċevewx kura b'anthracycline fl-istess waqt (NCI-CTCAE v.3) (ara sezzjoni 4.8).

#### Newtropsenja u infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8)

Kienet osservata ziediet fir-rati ta' newtropsenja severa, newtropsenja bid-deni, jew infezzjoni bi jew mingħajr newtropsenja severa (inkluż xi fatalitajiet) f'pazjenti kkurati b'xi korsijiet ta' kimoterapija majelotossika flimkien ma' bevacizumab meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha. Fil-biċċa l-kbira dan kien osservat flimkien ma' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fil-kura ta' NSCLC, mBC, u flimkien ma' paclitaxel u topotecan għall-kanċer persistenti, rikorrenti, jew metastatiku tal-għonq tal-utru.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8)

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ta' sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku). Osservazzjoni mill-viċin tal-pazjent matul u wara l-għoti ta' bevacizumab huwa rakkomandat kif mistenni għal kull infużjoni ta' antikorp monoklonali umanizzat terapewtiku. Jekk isseħħ reazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Mhux iġġustifikata medikazzjoni sistematika minn qabel.

#### Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - Osteonecrosis of the jaw) (ara sezzjoni 4.8)

Każijiet ta' ONJ kienet rrapportati f'pazjenti bil-kanċer ikkurati b'bevacizumab, li l-maġġoranza tagħhom kienet rċevew kura minn qabel jew flimkien ma' bisphosphonates fil-vini, li għalihom ONJ huwa riskju identifikat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta bevacizumab u bisphosphonates fil-vini jingħataw flimkien jew wara xulxin.

Proċeduri invażivi fis-snien huma wkoll fattur ta' riskju identifikat. Eżami tas-snien u dentistrja preventiva xierqa għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda kura b'MVASI. F'pazjenti li rċevew minn qabel jew qed jirċievu bisphosphonates fil-vini, għandhom jiġu evitati proċeduri invażivi fis-snien jekk possibbli.

#### Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji (ara sezzjoni 4.8)

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata MVASI, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

#### Użu għal ġol-vitriju

MVASI mhux magħmul għall-użu ġol-vitriju.

#### Disturbi fl-għajnejn

Kienet rrapportata każijiet individwali u numru ta' reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn wara l-użu mhux approvat ġewwa l-vitriju ta' bevacizumab magħmul minn kunjetti approvati għall-għoti fil-vini f'pazjenti bil-kanċer. Dawn ir-reazzjonijiet kienet jinkludu endoftalmite infettiva, infjammazzjoni fl-għajn bħal endoftalmite sterili, uveite, u vitrite, distakk tar-retina, tiċrita tal-epitelju tal-kulur tar-retina, zieda tal-pressjoni fl-għajn, emorraġija fl-għajn bħal emorraġija fil-vitriju jew emorraġija fir-retina u emorraġija fil-konġuntiva. Uħud minn dawn ir-reazzjonijiet wasslu għal gradi varji ta' telf tal-vista, inkluż telf permanenti tal-vista.

### Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju

Wara terapija ġol-vitriju kontra VEGF intwera tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' VEGF fiċ-ċirkolazzjoni. Reazzjonijiet avversi sistemici inkluż emorraġġi mhux okulari u reazzjonijiet arterjali tromboemboliċi kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF.

### Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità

Bevacizumab jista' jtellif il-fertilità femminili (ara sezzjonijiet 4.6 u 4.8). Għalhekk, strateġiji ta' preservazzjoni tal-fertilità għandhom jiġu diskussi ma' nisa li jista' jkollhom it-tfal qabel ma jibdwu il-kura b'bevacizumab.

### Kontenut ta' sodium

#### *MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (4 mL)*

Dan il-prodott mediċinali fih 5.4 mg sodium f'kull kunjett ta' 4 mL, ekwivalenti għal 0.3% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

#### *MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (16 mL)*

Dan il-prodott mediċinali fih 21.7 mg sodium f'kull kunjett ta' 16 mL, ekwivalenti għal 1.1% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effett ta' sustanzi antineoplastiċi fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab

Ibbażat fuq ir-risultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika tal-ġohti flimkien ta' kimoterapija fuq il-farmakokinetika ta' bevacizumab. Ma kien hemm la differenzi statistikament sinifikanti u lanqas ta' rilevanza klinika fit-tneħħija ta' bevacizumab f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' interferon alfa-2a, erlotinib jew kimoterapiji (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabine, doxorubicin jew cisplatin/gemcitabine).

### Effett ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi antineoplastiċi oħra

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' interferon alfa-2a, erlotinib (u l-metabolit attiv tiegħu OSI-420), jew il-kimoterapiji irinotecan (u l-metabolit attiv tiegħu SN38), capecitabine, oxaliplatin (kif determinat mill-kejl ta' platinum ħieles u totali), u cisplatin mogħtija fl-istess waqt. Ma jistgħux jittiehdu konklużjonijiet dwar l-impatt ta' bevacizumab fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine.

### Taħlita ta' bevacizumab u sunitinib malate

F'zewġ provi kliniċi ta' karċinoma metastatika taċ-ċellula renali, kienet irrappurtata anemija emolitika mikroanġjopatika (MAHA - *microangiopathic haemolytic anaemia*), f'7 minn 19-il pazjent ikkurati bit-taħlita ta' bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn) u sunitinib malate (50 mg kuljum).

MAHA hija disturb emolitiku li tista' tidher bi frammentazzjoni taċ-ċelluli l-ħomor, anemija u tromboċitopenija. Barra dan, f'xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu osservati pressjoni għolja (inkluż krizi ipertensiva), kreatinina għolja, u sintomi newroloġiċi. Dawn is-sejbiet kollha kienu reversibbli mal-waqfien ta' bevacizumab u sunitinib malate (ara *Pressjoni għolja*, *Proteina fl-awrina*, *PRES* f'sezzjoni 4.4).

#### Tahlita ma' terapiji bbażati fuq platinum jew taxane (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Kienu osservati rati oghla ta' newtrogenija severa, newtrogenija bid-deni, jew infezzjoni bi jew minghajr newtrogenija severa (inkluż xi fatalitajiet) l-aktar f'pazjenti kkurati b'terapiji bbażati fuq platinum jew taxane fil-kura ta' NSCLC u mBC.

#### Radjuterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhōti fl-istess hin ta' radjuterapija u bevacizumab ma ġewx stabbiliti.

#### Antikorpi monoklonali għal EGFR flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija b'bevacizumab

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni. Antikorpi monoklonali għal EGFR m'għandhomx jingħataw għall-kura ta' mCRC flimkien ma' kimoterapija li fiha bevacizumab. Riżultati mill-istudji randomised ta' fażi III, PACCE u CAIRO-2, f'pazjenti b'mCRC jissuggerixxu li l-użu tal-antikorpi monoklonali kontra EGFR panitumumab u cetuximab, rispettivament, flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija, huwa assoċjat ma' tnaqqis fis-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS – *progression-free survival*) u/jew fis-sopravivenza globali (OS – *overall survival*), u ma' żieda fit-tossicità meta mqabbel ma' kimoterapija u bevacizumab waħedhom.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

Nisa li li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt (u sa 6 xhur wara) it-trattament.

#### Tqala

M'hemmx tagħrif minn provi kliniċi dwar l-użu ta' bevacizumab f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inkluż malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). IgGs huma magħrufa li jgħaddu mil-plaċenta, u bevacizumab huwa mistenni li jimpedixxi anġjoġenesi fil-fetu, u għalhekk hu maħsub li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f'nisa kkurati b'bevacizumab wahdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.8). MVASI huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk bevacizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li IgG tal-omm jitneħħa fil-ħalib u bevacizumab jista' jagħmel ħsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), nisa jridu jwaqqfu t-treddigh waqt il-kura u ma jreddgħux għal tal-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' bevacizumab.

#### Fertilità

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fl-annimali wrew li bevacizumab jista' jkollu effett avvers fuq il-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Fi prova ta' fażi III f'kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, sottostudju b'nisa li kien għadhom m'għaddewx mill-menopawża wera inċidenza oghla ta' każijiet godda ta' insuffiċjenza tal-ovarji fil-grupp ta' bevacizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Wara l-waqfien tal-kura b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji irkuprat fil-maġġoranza tal-pazjenti. Mhux magħrufa l-effetti fit-tul ta' kura b'bevacizumab fuq il-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Bevacizumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, nġhas u sinkope kienu irrapportati bl-użu ta' bevacizumab (ara tabella 1

f'sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-konċentrazzjoni tagħhom, jew il-kapaċità tagħhom li jirreaġixxu, huma għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel ma jbattu s-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' bevacizumab huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 5,700 pazjent b'diversi tumuri malinni kkurati primarjament b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu:

- Perforazzjonijiet gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.4).
- Emorraġija, inkluż emorraġija fil-pulmun/emoptisi li hija aktar komuni f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).
- Tromboemboliżmu arterjali (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati tul il-provi kliniċi f'pazjenti li qed jirċievu bevacizumab kienu pressjoni għolja, għeja jew astenja, dijarea, u uġiġh addominali.

Analizi ta' tagħrif kliniku ta' sigurtà jissuggerixxi li l-okkorrenza ta' pressjoni għolja u proteina fl-awrina waqt terapija b'bevacizumab huma wisq probabbli dipendenti fuq id-doża.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni jaqgħu fil-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: Komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabelli 1 u 2 jelenkaw ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' bevacizumab f'tahlita ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli, skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA.

Tabella 1 tipprovdi r-reazzjonijiet avversi kollha skont il-frekwenza li kienu determinati li huma kkawżati minn bevacizumab permezz ta':

- incidenza komparattiva innutata bejn il-gruppi ta' kura tal-prova klinika (b'differenza ta' mill-inqas 10% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE grad 1-5 jew b'differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE grad 3-5,
- studji ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni,
- rappurtar spontanju,
- studji epidemjoloġiċi/studji ta' nuqqas ta' intervent jew studji ta' osservazzjoni,
- jew permezz ta' valutazzjoni ta' rapporti ta' każijiet individwali.

Tabella 2 tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi. Reazzjonijiet severi huma definiti bħala reazzjonijiet avversi b'differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll fil-provi kliniċi għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE grad 3-5. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati mill-MAH li huma klinikament sinifikanti jew severi.

Reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi kemm f'tabella 1 kif ukoll f'tabella 2, fejn japplika. Informazzjoni dettaljata dwar dawn ir-reazzjonijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq hija pprovduta f'tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi huma miżjuda mal-kategorija ta' frekwenza xierqa fit-tabelli taht, skont l-ogħla incidenza osservata f'kull indikazzjoni.

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Xi whud mir-reazzjonijiet avversi huma reazzjonijiet osservati b'mod komuni b'kimoterapija; iżda bevacizumab jista' jaggrava dawn ir-reazzjonijiet meta jiġi kkombinat ma' sustanzi kimoterapewtiċi. Eżempji jinkludu is-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari ma' doxorubicin liposomal pegilat jew capecitabine, newropatija periferali tas-sensi ma' paclitaxel jew oxaliplatin, disturbi fid-dwiefer jew alopeċja ma' paclitaxel, u paronikja ma' erlotinib.

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi              | Komuni hafna                                                                         | Komuni                                                                                               | Mhux komuni | Rari                                                                | Rari hafna                              | Frekwenza mhux maghrufa                                                                         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet           |                                                                                      | Sepsi, Axxess <sup>b,d</sup> , Ċellulite, Infezzjoni, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina               |             | Faxxite b'nekrosi <sup>a</sup>                                      |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika   | Newtopenija bid-deni, Lewkopenija, Newtopenija <sup>b</sup> , Tromboċitopenija       | Anemija, Limfopenija                                                                                 |             |                                                                     |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi fis-sistema immuni                  |                                                                                      | Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,d</sup>                               |             | Xokk anafilattiku                                                   |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni     | Anoressija, Ipomanjesimja, Iponatrimija                                              | Deidratazzjoni                                                                                       |             |                                                                     |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi fis-sistema nervuża                 | Newropatija periferali tas-sensi <sup>b</sup> , Disartrija, Uġiġh ta' ras, Disġewżja | Aċċident ċerebrovaskulari, Sinkope, Nghas                                                            |             | Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli <sup>a,b,d</sup> | Enċefalopatija ipertensiva <sup>a</sup> |                                                                                                 |
| Disturbi fl-ghajnejn                         | Disturb fl-ghajnejn, Zieda fid-dmugħ                                                 |                                                                                                      |             |                                                                     |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi fil-qalb                            |                                                                                      | Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>b,d</sup> , Takikardija supraventrikolari                     |             |                                                                     |                                         |                                                                                                 |
| Disturbi vaskulari                           | Pressjoni għolja <sup>b,d</sup> , Tromboemboliżmu (fil-vini) <sup>b,d</sup>          | Tromboemboliżmu (arterjali) <sup>b,d</sup> , Emorraġija <sup>b,d</sup> , Trombożi fil-vini tal-fond  |             |                                                                     |                                         | Mikroangjopatija trombotika fil-kliewi <sup>a,b</sup> , Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali | Qtugħ ta' nifs, Rinite Epistassi Sogħla                                              | Emorraġija fil-pulmun/ Emoptisi <sup>b,d</sup> , Emboliżmu pulmonari, Ipoxja, Disfonija <sup>a</sup> |             |                                                                     |                                         | Pressjoni pulmonari għolja <sup>a</sup> , Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher <sup>a</sup>    |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                        | Komuni hafna                                                                                                                  | Komuni                                                                                                                                                                                                 | Mhux komuni | Rari | Rari hafna | Frekwenza mhux maghrufa                                                             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi gastro-intestinali                            | Emorraġġa mir-<br>rektum,<br>Stomatite,<br>Stitikezza,<br>Dijarea,<br>Tqalligh,<br>Rimettar,<br>Uġiġh addominali              | Perforazzjoni gastro-intestinali <sup>b,d</sup> ,<br>Perforazzjoni tal-musrana,<br>Ileus,<br>Sadd tal-musrana,<br>Fistuli rekto-vaġinali <sup>d,e</sup> ,<br>Disturb gastro-intestinali,<br>Proktalġġa |             |      |            | Ulċera gastro-intestinali <sup>a</sup>                                              |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                        |             |      |            | Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara <sup>a,b</sup>                               |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti <sup>b,d</sup> ,<br>Dermatite bil-qxur,<br>Ġilda xotta,<br>Bilda fil-kulur tal-ġilda | Sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari                                                                                                                                                        |             |      |            |                                                                                     |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Artralġġa<br>Majalġġa                                                                                                         | Fistula <sup>b,d</sup> ,<br>Dghufija fil-muskoli,<br>Uġiġh ta' dahar                                                                                                                                   |             |      |            | Osteonekrosi tax-xedaq <sup>a,b</sup><br>Osteonekrosi mhux tax-xedaq <sup>a,f</sup> |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             | Proteina fl-awrina <sup>b,d</sup>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                        |             |      |            |                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider          | Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>b,c,d</sup>                                                                                     | Uġiġh fil-pelvi                                                                                                                                                                                        |             |      |            |                                                                                     |
| Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi             |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                        |             |      |            | Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,b</sup>                                              |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Astenja,<br>Gheja,<br>Deni,<br>Uġiġh,<br>Infjammazzjoni tal-mukuża                                                            | Letarġġa                                                                                                                                                                                               |             |      |            |                                                                                     |
| Investigazzjonijiet                                    | Tnaqqis fil-piż                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                        |             |      |            |                                                                                     |

Meta l-avvenimenti kienu nnutati kemm b'hala reazzjonijiet avversi tal-medicina ta' kull grad kif ukoll ta' grad 3-5 fi provi klinici, kienet irrappurtata l-ogħla frekwenza osservata fil-pazjenti. Id-dejta mhux aġġustata għaż-żmien differenzjali fuq il-kura.

<sup>a</sup> Għal aktar informazzjoni jekk joghġbok irreferi għal tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".

<sup>b</sup> Termini jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu incident ċerebrovaskulari, infart mijokardjaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

<sup>c</sup> Ibbażat fuq sottostudju minn NSABP C-08 b'295 pazjent.

<sup>d</sup> Għal tagħrif addizzjonali irreferi taht fis-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula".

<sup>e</sup> Fistuli rekto-vaġinali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaġinali.

<sup>f</sup> Osservat fil-popolazzjoni pedjatrika biss.

**Tabella 2. Reazzjonijiet avversi severi skont il-frekwenza**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi              | Komuni hafna                                                                              | Komuni                                                                                                                                                                  | Mhux komuni | Rari              | Rari hafna | Frekwenza mhux maghrufa                                                                                                |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet           |                                                                                           | Sepsi,<br>Ċellulite,<br>Axxess <sup>a,b</sup> ,<br>Infezzjoni,<br>Infezzjoni fl-apparat tal-awrina                                                                      |             |                   |            | Faxxite b'nekrosi <sup>c</sup>                                                                                         |
| Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika   | Newtropenija bid-deni,<br>Lewkopenija,<br>Newtropenija <sup>a</sup> ,<br>Tromboċitopenija | Anemija,<br>Limfopenija                                                                                                                                                 |             |                   |            |                                                                                                                        |
| Disturbi fis-sistema immuni                  |                                                                                           | Sensittività eċċessiva,<br>Reazzjonijiet għall-infużjoni <sup>a,b,c</sup>                                                                                               |             | Xokk anafilattiku |            |                                                                                                                        |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni     |                                                                                           | Deidratazzjoni<br>Iponatrimija                                                                                                                                          |             |                   |            |                                                                                                                        |
| Disturbi fis-sistema nervuża                 | Newropatija periferali tas-sensi <sup>a</sup>                                             | Incident ċerebrovaskulari,<br>Sinkope,<br>Ngħas,<br>Ugħigh ta' ras                                                                                                      |             |                   |            | Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri<br>riversibbli <sup>a,b,c</sup> ,<br>Enċefalopatija ipertensiva <sup>c</sup>    |
| Disturbi fil-qalb                            |                                                                                           | Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>a,b</sup> ,<br>Takikardija supraventrikolari                                                                                     |             |                   |            |                                                                                                                        |
| Disturbi vaskulari                           | Pressjoni għolja <sup>a,b</sup>                                                           | Tromboemboliżmu fl-arterji <sup>a,b</sup> ,<br>Emorraġija <sup>a,b</sup> ,<br>Tromboemboliżmu (fil-vini) <sup>a,b</sup> ,<br>Trombozi fil-vini tal-fond                 |             |                   |            | Mikroangjopatija trombótica fil-kliewi <sup>b,c</sup> ,<br>Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji                     |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali |                                                                                           | Emorraġija pulmonari/<br>Emoptisi <sup>a,b</sup> ,<br>Emboliżmu pulmonari,<br>Epistassi,<br>Qtugħ ta' nifs,<br>Ipoxja                                                   |             |                   |            | Pressjoni pulmonari għolja <sup>c</sup> ,<br>Perforazzjoni tas-septum tal-imnieher <sup>c</sup>                        |
| Disturbi gastro-intestinali                  | Dijarea,<br>Tqalligh,<br>Rimettar,<br>Ugħigh addominali                                   | Perforazzjoni tal-musrana,<br>Ileus,<br>Ostruzzjoni fil-musrana,<br>Fistuli rekto-vaġinali <sup>c,d</sup> ,<br>Disturbi gastro-intestinali,<br>Stomatite,<br>Proktalġja |             |                   |            | Perforazzjoni gastro-intestinali <sup>a,b</sup> ,<br>Ulċera gastro-intestinali <sup>c</sup> ,<br>Emorraġija mir-rektum |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara             |                                                                                           |                                                                                                                                                                         |             |                   |            | Perforazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara <sup>b,c</sup>                                                                  |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                        | Komuni hafna    | Komuni                                                                                                    | Mhux komuni | Rari | Rari hafna | Frekwenza mhux maghrufa                 |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|------------|-----------------------------------------|
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     |                 | Komplikazzjonijiet fil-fejqaq tal-feriti <sup>a,b</sup> , Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari |             |      |            |                                         |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  |                 | Fistula <sup>a,b</sup> , Mijalgja, Artralġja, Dghufija fil-muskoli, Uġiġh ta' dahar                       |             |      |            | Osteonekrosi tax-xedaq <sup>b,c</sup>   |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             |                 | Proteina fl-awrina <sup>a,b</sup>                                                                         |             |      |            |                                         |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider          |                 | Uġiġh fil-pelvi                                                                                           |             |      |            | Insuffiċjenza tal-ovarji <sup>a,b</sup> |
| Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi             |                 |                                                                                                           |             |      |            | Anormalitajiet fil-fetu <sup>a,c</sup>  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Astenja, Gheja, | Uġiġh, Letarġija, Infjammazzjoni tal-mukuża                                                               |             |      |            |                                         |

Tabella 2 tipprovi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi. Reazzjonijiet severi huma definiti bħala reazzjonijiet avversi b' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll fil-provi kliniċi għal reazzjonijiet ta' NCI-CTCAE grad 3-5. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati mill-MAH bħala klinikament sinifikanti jew severi. Dawn ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti kienu rrapportati fi provi kliniċi, iżda r-reazzjonijiet ta' grad 3-5 ma ssodisfawx il-limitu ta' differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Tabella 2 tinkludi wkoll reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti li kienu osservati biss fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, għalhekk, il-frekwenza u l-grad ta' NCI-CTCAE mhux maghrufa. Dawn ir-reazzjonijiet klinikament sinifikanti għalhekk ġew inklużi f'tabella 2 fil-kolonna intitolata "Frekwenza Mhux Maghrufa".

<sup>a</sup> Termini jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku minflok kondizzjoni waħda jew terminu ppreferut MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dan il-grupp ta' termini mediċi jista' jinvolvi l-istess patofizjoloġija warajh (eż. reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji jinkludu inċident ċerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakk iskemiku temporanju u reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji oħrajn).

<sup>b</sup> Għal taġħrif addizzjonali irreferi taht fis-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula".

<sup>c</sup> Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal tabella 3 "Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq".

<sup>d</sup> Fistuli rekto-vaginali huma l-aktar fistuli komuni fil-kategorija fistula GI-vaginali.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi serji magħżula

#### Perforazzjonijiet gastro-intestinali (GI) u fistuli (ara sezzjoni 4.4)

Bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' perforazzjoni gastro-intestinali.

Fi provi kliniċi, perforazzjonijiet gastro-intestinali kienu irrappurtati b' inċidenza ta' anqas minn 1% f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar, mhux skwamuż tal-pulmun, sa 1.3% f'pazjenti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza, sa 2.0% f'pazjenti b'kanċer metastatiku taċ-ċellula renali jew f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji, u sa 2.7% (inkluż fistula u axxess gastro-intestinali) f'pazjenti b'kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza. Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG--0240), perforazzjonijiet GI (kull grad) kienu rrapportati fi 3.2% tal-pazjenti, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti tal-pelvi.



L-okkorrenza ta' dawk l-avvenimenti varjat fit-tip u s-severità, minn dehra ta' arja hielsa f'X-ray sempliċi tal-addome, li għet imfejq mingħajr kura, għal perforazzjoni intestinali b'axxess addominali u mewt. F'xi każijiet kien hemm infjammazzjoni intra-addominali minn qabel, jew minn marda ta' ulċera gastrika, nekrozi mit-tumur, divertikulitis, jew kolitè assoċjata ma' kimoterapija.

Riżultat fatali kien irrappurtat f'madwar terz tal-każijiet serji ta' perforazzjonijiet gastro-intestinali, li jirrappreżenta bejn 0.2%-1% tal-pazjenti kollha kkurati b'bevacizumab.

Fi provi kliniċi b'bevacizumab, fistuli gastro-intestinali (kull grad) kienu irrappurtati b'incidenza sa 2% f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer tal-ovarji, iżda kienu rrappurtati wkoll b'mod anqas komuni f'pazjenti b'tipi oħra ta' kanċer.

#### Fistuli GI-vaġinali fi studju GOG-0240

Fi prova dwar pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru, l-incidenza ta' fistuli GI-vaġinali kienet ta' 8.3% f'pazjenti kkurati b'bevacizumab u ta' 0.9% f'pazjenti ta' kontroll, li kollha kellhom storja ta' radjazzjoni preċedenti tal-pelvi. Il-frekwenza ta' fistuli GI-vaġinali fil-grupp ikkurati b'bevacizumab + kimoterapija kienet oghla f'pazjenti b'rikorrenza f'ambjent ta' radjazzjoni minn qabel (16.7%) meta mqabbel ma' pazjenti bl-ebda radjazzjoni minn qabel u/jew bl-ebda rikorrenza fil-post ta' radjazzjoni minn qabel (3.6%). Il-frekwenzi korrispondenti fil-grupp ta' kontroll li rċewew kimoterapija waħedha kienu ta' 1.1% kontra 0.8%, rispettivament. Pazjenti li jiżviluppaw fistuli GI-vaġinali jista' jkollhom ukoll ostruzzjonijiet fil-musrana u jkun jehtiegu intervent kirurgiku, kif ukoll *diverting ostomies*.

#### Fistuli mhux GI (ara sezzjoni 4.4)

L-użu ta' bevacizumab kien assoċjat ma' każijiet serji ta' fistuli inkluż reazzjonijiet li rriżultaw f'mewt.

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (GOG-0240), 1.8% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab u 1.4% tal-pazjenti fuq kontroll kien irrappurtat li kellhom fistuli mhux gastrointestinali vaġinali, tal-bużżieqa tal-awrina, jew tal-apparat ġenitali femminili.

Rapporti mhux komuni ( $\geq 0.1\%$  sa  $< 1\%$ ) ta' fistuli li jinvolvu partijiet oħra tal-ġisem minbarra l-apparat gastro-intestinali (eż. fistuli bronkoplewrali u biljari) kienu osservati tul diversi ndikazzjonijiet. Fistuli kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet kienu rrappurtati f'diversi hinijiet waqt il-kura b'firxa minn ġimgħa sa aktar minn sena mill-bidu ta' MVASI, bil-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet isehħu fl-ewwel 6 xhur ta' terapija.

#### Fejqan tal-feriti (ara sezzjoni 4.4)

Minhabba li bevacizumab jista' jaffettwa hażin il-fejqan tal-feriti, pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri f'dawn l-aħħar 28 ġurnata kienu esklużi milli jipparteċipaw fil-provi kliniċi ta' fażi III.

Fi provi kliniċi dwar karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum, ma kienux osservati l-ebda żieda fir-riskju ta' fsada wara l-operazzjoni jew komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti f'pazjenti li kellhom operazzjoni maġġuri 28-60 ġurnata qabel ma' nbeda bevacizumab. Żieda fl-incidenza ta' fsada ta' wara operazzjoni jew komplikazzjoni fil-fejqan tal-ferita li sehħew sa 60 ġurnata wara kirurgija maġġuri kienet osservata jekk il-pazjent kien ikkurat b'bevacizumab fil-hin tal-kirurgija. L-incidenza varjat bejn 10% (4/40) u 20% (3/15).

Kienu rrappurtati komplikazzjonijiet serji fil-fejqan tal-feriti, inklużi komplikazzjonijiet anastomotiċi, li whud minnhom kellhom riżultat fatali.

Fi provi b'kanċer tas-sider lokalizzat, rikorrenti u li mmetastatizza, kienu osservati komplikazzjonijiet ta' grad 3-5 fil-fejtan tal-feriti f'mhux aktar minn 1.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab meta mqabbel ma' mhux aktar minn 0.9% tal-pazjenti fil-gruppi ta' kontroll (NCI-CTCAE v.3).

Fi provi kliniċi dwar kanċer tal-ovarji, komplikazzjonijiet fil-fejtan tal-feriti ta' grad 3-5 kienu osservati f'sa 1.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab kontra 0.1% fil-grupp ta' kontroll (NCI-CTCAE v.3).

#### Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

Fi provi kliniċi, bl-eċċezzjoni ta' studju JO25567, l-inċidenza globali ta' pressjoni għolja (kull grad) varjat sa 42.1% fil-gruppi li fihom bevacizumab meta mqabbla ma' sa 14% fil-gruppi ta' kontroll. Linċidenza globali ta' pressjoni għolja ta' NCI-CTC grad 3 u 4 f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab varjat minn 0.4% sa 17.9%. Pressjoni għolja ta' grad 4 (kriżi ipertensiva) seħħet f'mhux aktar minn 1.0% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab u kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.2% tal-pazjenti kkurati bl-istess kimoterapija waħedha.

Fi studju JO25567, pressjoni għolja ta' kull grad kienet osservata f'77.3% tal-pazjenti li rċewu bevacizumab flimkien ma' erlotinib bħala trattament ippreferut għal NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR, meta mqabbel ma' 14.3% tal-pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Pressjoni għolja ta' grad 3 seħħet f'60.0% tal-pazjenti ttrattati b'bevacizumab flimkien ma' erlotinib meta mqabbel ma' 11.7% f'pazjenti ttrattati b'erlotinib waħdu. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' pressjoni għolja ta' grad 4 jew 5.

Il-pressjoni għolja ġeneralment kienet ikkontrollata b'mod xieraq permezz ta' anti-ipertensivi orali bħal inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, diuretiki u mblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Rarament irriżultat fil-waqfien tal-kura b'bevacizumab jew żmien fl-isptar.

Każijiet rari ħafna ta' enċefalopatija ipertensiva, uħud minnhom fatali, ġew irrapurtati.

Ir-riskju ta' pressjoni għolja assoċjata ma' bevacizumab ma kkorrelax mal-linja bażi tal-karatteristiċi tal-pazjenti, mard eżistenti jew kura oħra fl-istess waqt.

#### Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (ara sezzjoni 4.4)

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti kkurati b'bevacizumab li żviluppaw sinjali u sintomi li huma konsistenti ma' PRES, disturb newroloġiku rari. Preżentazzjoni tista' tinkludi aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, stat mentali mibdul, disturbi fil-vista, jew għama kortikali, flimkien ma' jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Il-preżentazzjoni klinika ta' PRES spiss ma tkunx speċifika, u għalhekk id-djanjosi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ, preferibbilment MRI.

F'pazjenti li qed jiżviluppaw PRES, għarfien bikri tas-sintomi flimkien ma' kura immedjata ta' sintomi speċifiċi inkluz kontroll ta' pressjoni għolja (jekk assoċjati ma' pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata) huwa rakkomandat flimkien ma' waqfien tat-terapija b'bevacizumab. Is-sintomi normalment jgħaddu jew jitjiebu fi żmien granet wara l-waqfien tal-kura, għalkemm xi pazjenti kellhom xi konsegwenzi newroloġiċi. Is-sigurtà ta' bidu mill-ġdid ta' terapija b'bevacizumab f'pazjenti li qabel kellhom PRES, mhix magħrufa.

Matul il-provi kliniċi, kienu rrapportati 8 każijiet ta' PRES. Tnejn mit-tmien każijiet ma kellhomx konferma radjoloġika permezz ta' MRI.

#### Proteina fl-awrina (ara sezzjoni 4.4)

Fi provi kliniċi, proteina fl-awrina kienet irrapportata fil-firxa ta' 0.7% sa 54.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab.

Proteina fl-awrina, varjat fis-severità minn klinikament bla sintomi, temporanja, traċċa ta' proteina fl-awrina għal sindrome nefrotika, bil-maġġoranza tkun proteina fl-awrina ta' grad 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteina fl-awrina ta' grad 3 kienet irrappurtata f'sa 10.9% tal-pazjenti kkurati. Proteina fl-awrina ta' grad 4 (sindrome nefrotika) kienet osservata f'mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti kkurati. Ittestjar għall-proteina fl-awrina huwa rakkomandat qabel tinbeda terapija b'MVASI. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi livelli ta' proteina fl-awrina ta'  $\geq 2$  g/24 siegħa wasslu għal twaqqif tat-trattament b'bevacizumab sakemm irpiljaw għal  $< 2$  g/24 siegħa.

#### Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

Fi provi kliniċi bl-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet ta' fsada ta' NCI-CTCAE v.3 grad 3-5 varjat minn 0.4% sa 6.9% fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab, meta mqabbla ma' inċidenza sa 4.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' kontroll b'kimoterapija.

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG-0240), kienu irrappurtati reazzjonijiet ta' fsada ta' grad 3-5 f'sa 8.3% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbel ma' sa 4.6% tal-pazjenti kkurati b'paclitaxel u topotecan.

Ir-reazzjonijiet ta' emorraġija li ġew osservati fil-provi kliniċi kienu fil-maġġoranza emorraġija assoċjata mat-tumur (ara isfel) u emorraġija mukokutanja ħafifa (eż. epistassi).

#### Emorraġija assoċjata mat-tumur (ara sezzjoni 4.4)

Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva kienet osservata primarjament fi provi b'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*). Fatturi ta' riskju possibbli jinkludu istoloġija ta' ċelluli skwamużi, kura b'mediċini anti-rewmاتيċi/anti-inflammatorji, kura b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem, radjuterapija minn qabel, terapija b'bevacizumab, passat mediku minn qabel ta' arterjosklerosi, tumur f'lok ċentrali u formazzjoni ta' ħofra fit-tumuri qabel jew waqt it-terapija. L-uniċi varjabbli li wrew relazzjoni statistikament sinifikanti ma' fsada kienu terapija b'bevacizumab u istoloġija ta' ċelluli skwamużi. Pazjenti b'NSCLC b'istoloġija ta' ċelluli skwamużi magħrufa jew tipi ta' ċelluli mħallta bi predominanza ta' ċelluli skwamużi kienu esklużi minn provi ta' wara ta' fażi III, waqt li pazjenti b'tumuri b'istoloġija mhux magħrufa kienu inkluzi.

F'pazjenti b'NSCLC, barra minn istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi, ir-reazzjonijiet ta' kull grad deħru bi frekwenza sa 9.3% meta kkurati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' frekwenza sa 5% f'pazjenti kkurati b'kimoterapija biss. Reazzjonijiet ta' grad 3-5 kienu osservati f'sa 2.3% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma'  $< 1\%$  b'kimoterapija biss (NCI-CTCAE v.3). Emorraġija fil-pulmun/emoptisi maġġuri jew massiva tista' sseħħ f'daqqa waħda u sa żewġ terzi tal-emorraġiji serji fil-pulmun irriżultaw f'fatalità.

Emorraġiji gastro-intestinali, inkluz fsada mir-rektum u melaena kienu rrapportati f'pazjenti b'kanċer tal-kolorektum, u kienu stmati bħala emorraġiji assoċjati mat-tumur.

Emorraġija assoċjata mat-tumur rarament deħret wkoll f'tipi u postijiet oħra ta' tumur, inkluz każijiet ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) f'pazjenti b'metastasi fis-CNS (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza ta' fsada fis-CNS f'pazjenti b'metastasi mhux ikkurati fis-CNS li qed jirċievu bevacizumab ma' gietx iġġudrata b'mod prospettiv fi provi kliniċi randomised. F'analizi retrospettiv esploratorju ta' tagħrif minn 13-il prova randomised mitmuma f'pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri, 3 pazjenti minn 91 (3.3%) b'metastasi fil-moħħ kellhom fsada fis-CNS (kollha ta' grad 4) meta kkurati b'bevacizumab, imqabbel ma' każ wieħed (grad 5) minn 96 pazjent (1%) li ma kienux esposti għal bevacizumab. F'żewġ studji sussegwenti f'pazjenti b'metastasi kkurati fil-moħħ (li kienu jinkludu madwar 800 pazjent), kien irrappurtat każ wieħed ta' emorraġija fis-CNS ta' grad 2 minn 83 individwu kkurat b'bevacizumab (1.2%) fil-hin tal-analizi interim tas-sigurtà (NCI-CTCAE v.3).

Tul il-provi kliniċi kollha, emorraġija mukokutanja dehret f'mhux aktar minn 50% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab. Dawn kienu l-biċċa l-kbira epistassi ta' NCI-CTCAE v. 3 grad 1 li damu inqas minn 5 minuti, fiequ minghajr kura medika u ma' kienux jinhtiegu tibdil fil-kors ta' kura b'bevacizumab. Taghrif dwar is-sigurtà klinika jissuggerixxi li l-inċidenza ta' emorraġija mukokutanja minuri (eż. epistassi) tista' tkun dipendenti mid-doża.

Kien hemm ukoll reazzjonijiet anqas komuni ta' emorraġija mukokutanja ħafifa f'postijiet oħra, bħal fsada mill-ħanek jew fsada mill-vagina.

#### Tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.4)

*Tromboemboliżmu arterjali:* Żieda fir-reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienet osservata f'pazjenti kkurati b'bevacizumab fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, inkluż aċċidenti cerebrovaskulari, infart mijokardijaku, attakki iskemiċi li jgħaddu u reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali oħrajn.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali varjaw sa 3.8% fil-grupp b'bevacizumab meta mqabbla ma' inċidenza sa 2.1% fil-gruppi ta' kontroll b'kimoterapija. Riżultat fatali kien irrappurtat f'0.8% tal-pazjenti li ngħataw bevacizumab, meta mqabbla ma' 0.5% fil-pazjenti li rċievew kimoterapija biss. Aċċidenti cerebrovaskulari (inkluż attakki iskemiċi li jgħaddu) kienu rrappurtati f'mhux aktar minn 2.7% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.5% tal-pazjenti kkurati b'kimoterapija biss. Infart mijokardijaku kien irrappurtat f'mhux aktar minn 1.4% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.7% tal-pazjenti kkurati b'kimoterapija biss.

Fi prova klinika li evalwat bevacizumab flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, kienu inklużi pazjenti b'kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza li ma kienux kandidati għall-kura b'irinotecan. F'din il-prova reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali kienu osservati f'11% (11/100) tal-pazjenti meta mqabbla ma' 5.8% (6/104) fil-grupp ta' kontroll b'kimoterapija.

*Tromboemboliżmu venuż:* L-inċidenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kienet simili għal dawg tal-kontroll li rċievew kimoterapija biss. Reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi jinkludu trombozi fil-vini tal-fond, emboliżmu fil-pulmun u tromboflebite.

Fi provi kliniċi fil-firxa tal-indikazzjonijiet kollha, l-inċidenza globali ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi varjaw minn 2.8% sa 17.3% fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab meta mqabbla ma' 3.2% sa 15.6% fil-gruppi ta' kontroll.

Reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi ta' grad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) ġew irrappurtati f'sa 7.8% tal-pazjenti kkurati b'kimoterapija flimkien ma' bevacizumab meta mqabbla ma' sa 4.9% f'pazjenti kkurati b'kimoterapija waħidha (fl-indikazzjonijiet kollha, minbarra kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru).

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru (studju GOG-0240), avvenimenti tromboemboliċi venuzi ta' grad 3-5 kienu rrappurtati f'sa 15.6% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin meta mqabbel ma' sa 7.0% tal-pazjenti kkurati b'paclitaxel u cisplatin.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi jistgħu jkunu f'riskju akbar li dan jerga' jsehh jekk jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija kontra kimoterapija waħidha.

#### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF - Congestive heart failure)

Fi provi kliniċi b'bevacizumab, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (CHF - Congestive heart failure) kienet osservata fl-indikazzjonijiet tal-kanċer kollha studjati s'issa, iżda sehhiet l-aktar f'pazjenti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. F'erba' provi kliniċi ta' Fażi III (AVF2119g, E2100, BO17708 u

AVF3694g) f'pazjenti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza, CHF ta' grad 3 (NCI-CTCAE v.3) jew oghla kienet irrappurtata f'sa 3.5% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' mhux aktar minn 0.9% fil-gruppi ta' kontroll. Għall-pazjenti fi studju AVF3694g li rċewew anthracyclines flimkien ma' bevacizumab, l-inċidenzi ta' CHF ta' grad 3 jew oghla għall-gruppi rispettivi ta' bevacizumab u kontroll kienu simili għal dawk fl-istudji l-oħra dwar kanċer metastatiku tas-sider: 2.9% fil-grupp ta' bevacizumab + anthracycline u 0% fil-grupp ta' anthracycline + placebo. Barra dan, fi studju AVF3694g l-inċidenzi ta' CHF ta' kull grad kienet simili fil-gruppi ta' anthracycline + bevacizumab (6.2%) u anthracycline + placebo (6.0%).

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF waqt il-provi dwar mBC kellhom titjeb fis-sintomi u/jew fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug wara kura medika xierqa.

Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi b'bevacizumab, pazjenti li kellhom minn qabel CHF ta' NYHA (New York Heart Association) II-IV kienu esklużi, għalhekk m'hemm l-ebda informazzjoni disponnibbli dwar ir-riskju ta' CHF f'din il-popolazzjoni.

Espożizzjoni minn qabel għal anthracyclines u/jew radjazzjoni minn qabel tal-ħajt tas-sider, jistgħu jkunu fatturi ta' riskju possibbli għall-iżvilupp ta' CHF.

Fi prova klinika ta' pazjenti b'limfoma taċ-ċellula B kbira imxerda, kienet osservata inċidenza akbar ta' CHF meta jingħata bevacizumab b'doża kumulattiva ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m<sup>2</sup>. Din il-prova klinika ta' fażi III qabblet rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) flimkien ma' bevacizumab ma' R-CHOP mingħajr bevacizumab. Filwaqt li fiż-żewġ gruppi l-inċidenza ta' CHF kienet akbar minn dik osservata qabel għal terapija ta' doxorubicin, ir-rata kienet oghla fil-grupp ta' R-CHOP flimkien ma' bevacizumab. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu li osservazzjoni klinika mill-qrib flimkien ma' evalwazzjonijiet xierqa tal-qalb għandhom jiġu kkunsidrati għall-pazjenti esposti għal doži kumulattivi ta' doxorubicin akbar minn 300 mg/m<sup>2</sup> meta mħallta ma' bevacizumab.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku)/relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4 u Esperjenza wara t-tqeghid fis-suq taħt)

F'xi provi kliniċi reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattojdi kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet f'uħud mill-provi kliniċi ta' bevacizumab hija komuni (sa 5% fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab).

### Infezzjonijiet

Minn prova klinika f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru (studju GOG-0240), infezzjonijiet ta' grad 3-5 kienu rrappurtati f'sa 24% tal-pazjenti kkurati b'bevacizumab flimkien ma' paclitaxel u topotecan meta mqabbel ma' sa 13% tal-pazjenti kkurati b'paclitaxel u topotecan.

Insuffiċjenza tal-ovarji/fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)

F'NSABP C-08, prova ta' fażi III ta' bevacizumab fil-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon, l-inċidenza ta' każijiet godda ta' insuffiċjenza tal-ovarji, definita bħala amenorreja li ddum 3 xhur jew aktar, livell ta' FSH ta'  $\geq 30$  mIU/mL u test tat-tqala ta'  $\beta$ -HCG fis-serum negattiv, ġiet evalwata f'295 mara li kienu għadhom m'għaddewx mill-menopawża. Każijiet godda ta' insuffiċjenza tal-ovarji kienu rrappurtati f'2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' mFOLFOX-6 meta mqabbel ma' 39% fil-grupp ta' mFOLFOX-6 + bevacizumab. Wara l-waqfien tal-kura b'bevacizumab, il-funzjoni tal-ovarji irkuprat f'86.2% ta' dawn in-nisa li setgħu jiġu evalwati. Mhux magħrufa l-effetti fit-tul ta' kura b'bevacizumab fuq il-fertilità.

### Anormalitajiet fir-rizultati tal-laboratorju

Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm, u l-preżenza ta' proteina fl-awrina, jistgħu jkunu assoċjati ma' trattament b'MVASI.

Tul il-provi kliniċi, l-anormalitajiet fir-rizultati tal-laboratorju ta' grad 3 u 4 (NCI-CTCAE v.3) li ġejjin sehhew f'pazjenti kkurati b'bevacizumab b'differenza ta' mill-inqas 2% meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll li jikkorrispondu: iperglicemija, emoglobina mnaqqsa, ipokalemija, iponatrimija, għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm imnaqqas, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR - *international normalised ratio*).

Provi kliniċi wrew li żidiet temporanji fil-kreatinina fis-serum (li jvarjaw bejn 1.5-1.9 darbiet il-livell tal-linja bażi), kemm bi kif ukoll mingħajr proteina fl-awrina, huma assoċjati mal-użu ta' bevacizumab. Iż-żieda osservata fil-kreatinina fis-serum ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' indeboliment renali f'pazjenti ttrattati b'bevacizumab.

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### Pazjenti anzjani

Fi provi kliniċi randomised, età > 65 sena kienet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali, inkluż aċċidenti ċerebrovaskulari (CVAs - *cerebrovascular accidents*), attakki iskemiċi temporanji (TIAs - *transient ischaemic attacks*) u infarti mijokardiċi (Mis - *myocardial infarctions*). Reazzjonijiet oħra bi frekwenza oghla li kienu osservati f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 kienu lewkopenija u tromboċitopenija ta' grad 3-4 (NCI-CTCAE v.3); u newtrogenija ta' kull grad, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras u għeja meta mqabbla ma' dawb b'età ≤ 65 sena meta kkurati b'bevacizumab (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 taht *Tromboemboliżmu*). Fi prova klinika waħda, l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' grad ≥ 3 kienet oghla d-doppju f'pazjenti b'età > 65 sena meta mqabbel mal-grupp ta' età iżgħar (< 65 sena). Fi studju ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-ovarji reżistenti għall-platinu, kienu rrapportati wkoll alopeċja, infjammazzjoni tal-mukuża, newropatija periferali tas-sensi, proteina fl-awrina u pressjoni għolja u sehhew b'rata mill-inqas 5% oghla fil-grupp ta' CT + BV għal pazjenti kkurati b'bevacizumab b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'bevacizumab b'età ta' < 65 snin.

L-ebda żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet oħra, inkluż perforazzjoni gastro-intestinali, komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva u emorragija, ma ġew osservati f'pazjenti anzjani (> 65 sena) li kienu qed jirċievu bevacizumab kif imqabbla ma' dawb b'età ≤ 65 sena kkurati b'bevacizumab.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-tfal ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Fl-istudju BO25041 ta' bevacizumab flimkien ma' terapija ta' radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) wara l-operazzjoni b'temozolomide fl-istess waqt u wara dan it-trattament f'pazjenti pedjatriċi bi glijoma ta' grad għoli supratentorali, infratentorali, fiċ-ċerebellum, jew fil-pedunkulu li għadhom kif ġew ddijanjożtikati, il-profil ta' sigurtà kien komparabbli ma' dak osservat b'tipi oħra ta' tumuri f'adulti ttrattati b'bevacizumab.

Fl-istudju BO20924 ta' bevacizumab flimkien ma' kura standard attwali f'rabdomiosarkoma u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomiosarkoma, il-profil tas-sigurtà ta' tfal ittrattati b'bevacizumab kien komparabbli ma' dak osservat f'adulti ttrattati b'bevacizumab.

MVASI mhux approvat għall-użu f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena. F'rapporti ppubblikati fil-letteratura, kienu osservati każijiet ta' osteonekrosi mhux tax-xedaq f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena kkurati b'bevacizumab.

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq**

| <b>Klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - <i>System organ class</i>)</b> | <b>Reazzjonijiet (frekwenza*)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                                       | Faxxite b'nekrosi, ġeneralment sekondarja għall-komplikazzjonijiet fil-fejqa ta' feriti, perforazzjoni gastro-intestinali jew formazzjoni ta' fistula (rari) (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Disturbi fis-sistema immuni                                              | Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni (komuni); bil-possibbiltà tal-manifestazzjonijiet li ġejjin fl-istess waqt: qtugħ ta' nifs/diffikultà biex tiegħu n-nifs, fwawar/hmura/raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, desaturazzjoni ta' ossiġnu, uġiġh fis-sider, tertir u tqalligh/rimettar (ara sezzjoni 4.4 u <i>Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/relatati mal-infużjoni</i> fuq).<br><br>Xokk anafilattiku (rari) (ara wkoll sezzjoni 4.4). |
| Disturbi fis-sistema nervuża                                             | Enċefalopatija ipertensiva (rari ħafna) (ara sezzjoni 4.4 u <i>Pressjoni għolja</i> f'sezzjoni 4.8)<br>Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> ), (rari) (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi vaskulari                                                       | Mikroanġjopatija trombotika renali, li klinikament tista' tidher bħala proteina fl-awrina (mhux magħruf) b'użu fl-istess waqt ta' sunitinib jew mingħajru. Għall-aktar tagħrif dwar proteina fl-awrina ara sezzjoni 4.4 u <i>Proteina fl-awrina</i> f'sezzjoni 4.8.                                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali                             | Perforazzjoni tas-septum tal-immieher (mhux magħruf)<br>Pressjoni pulmonari għolja (mhux magħruf)<br>Disfonija (komuni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disturbi gastro-intestinali                                              | Ulċera gastro-intestinali (mhux magħruf)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                                         | Perforazzjoni tal-marrara (mhux magħruf)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi                    | Każijiet ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - <i>osteonecrosis of the jaw</i> ) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'bevacizumab, li ħafna minnhom sehhew f'pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, speċjalment espożizzjoni għal bisphosphonates fil-vini u/jew passat ta' mard tas-sniien li kien jehtieg proċeduri invażivi fis-sniien (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                            |
|                                                                          | Każijiet ta' osteonekrosi mhux tax-xedaq kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'bevacizumab (ara sezzjoni 4.8, <i>Popolazzjoni pedjatrika</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi kongenitali, familjali u ġenetiċi                               | Kienu osservati każijiet ta' anormalitajiet fil-fetu f'nisa kkurati b'bevacizumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapewtiċi embrijotossiċi magħrufa (ara sezzjoni 4.6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\* jekk speċifikata, l-frekwenza ġiet derivata minn tagħrif minn provi kliniċi.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

L-ghola doża studjata fil-bniedem (20 mg/kg ta' piż tal-ġisem, fil-vini kull ġimagħtejn) kienet assoċjata ma' emigranja qawwija f'bosta pazjenti.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi u immunomodulatori, sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini antikorpi, Kodiċi ATC: L01FG01.

MVASI huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bevacizumab jehel ma' fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari uman (VEGF - *vascular endothelial growth factor*), il-mutur kruċjali ta' vaskuloġenesi u ta' anġjoġenesi u b'hekk jimpedixxi lil VEGF milli jehel mar-riċetturi tiegħu, Flt-1 (VEGFR-1) u KDR (VEGFR-2), fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tal-endotelju. Newtralizzazzjoni tal-attività bijoloġika ta' VEGF treġġa' lura l-vaskularizzazzjoni ta' tumuri, tinnormalizza l-vaskulatura tat-tumur li tibqa', u tinibixxi l-formazzjoni ta' vaskulatura ġdida tat-tumur, u b'hekk timpedixxi t-tkabbir tat-tumur.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-ġhoti ta' bevacizumab, jew l-antikorp mill-ġrieden li jiġi minnha, lill-mudelli xenotransplant ta' kanċer fi ġrieden għerwiena wassal għall-attività estensiva kontra t-tumur f'kanċer uman, inkluż kolon, sider, frixa u prostata. Progressjoni metastatika tal-marda kienet imwaqqfa u l-permeabilità mikrovaskulari mnaqqsa.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Karċinoma tal-kolon jew tar-rektum li mmetastatizzat (mCRC - Metastatic carcinoma of the colon or rectum)*

Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża rakkomandata (5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn) f'karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum ġew studjati fi 3 provi kliniċi randomised u active-controlled f'taħlita ma' kimoterapija primarja bbażata fuq fluorinopyrimidine. bevacizumab kien ikkombinat ma' żewġ korsijiet ta' kimoterapija:

- AVF2107g: Skeda ta' kull ġimgħa ta' irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinic acid (IFL) għal total ta' 4 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 6 ġimgħat (kors Saltz).
- AVF0780g: F'taħlita ma' 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors Roswell Park).
- AVF2192g: F'taħlita ma' 5-FU/FA bħala bolus għal total ta' 6 ġimgħat ta' kull ċiklu ta' 8 ġimgħat (kors Roswell Park) f'pazjenti li ma kienux l-aħjar kandidati għall-kura primarja b'irinotecan.



Saru tliet studji oħra b'bevacizumab f'pazjenti b'mCRC: -kura preferita (NO16966), kura sekondarja bl-ebda kura preċedenti b'bevacizumab (E3200), u kura sekondarja b'kura preċedenti b'bevacizumab wara progressjoni tal-marda b'kura preferita (ML18147). F'dawn l-istudji, bevacizumab kien mogħti fil-korsijiet ta' dożaġġ li gejjin, flimkien ma' FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabine/oxaliplatin), u fluoropyrimidine/irinotecan u fluoropyrimidine/oxaliplatin:

- NO16966: bevacizumab 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat flimkien ma' capecitabine orali u oxaliplatin (XELOX) fil-vini jew bevacizumab 5 mg/kg kull ġimgħatejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, seġwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) fil-vini.
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimgħatejn flimkien ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, seġwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin (FOLFOX-4) fil-vini f'pazjenti li qatt ma ħadu bevacizumab qabel.
- ML18147: bevacizumab 5.0 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimgħatejn jew bevacizumab 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull 3 ġimgħat flimkien ma' fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin f'pazjenti bi progressjoni tal-marda wara kura preferita b'bevacizumab. L-użu ta' kors li fih irinotecan jew oxaliplatin kien maqlub skont l-użu ta' oxaliplatin jew irinotecan bħala kura preferita.

#### AVF2107g

Din kienet prova klinika randomised, double-blind u active-controlled ta' fażi III li stmat lil bevacizumab f'tahlita ma' IFL bħala kura primarja ta' karċinoma metastatika tal-kolon jew rektum. Tmien mija u tlettax-il pazjent kienu randomised biex jirċievu IFL + plaċebo (Kategorija 1) jew IFL + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimgħatejn, Kategorija 2). It-tliet grupp ta' 110 pazjent irċieva 5-FU/FA + bevacizumab (Kategorija 3) bħala bolus. Kif is-sigurtà tal-kors ta' bevacizumab ma' IFL giet stabbilita u kkunsidrata bħala aċċettabli, ma baqghux jiddaħħlu pazjenti f'Kategorija 3 hekk kif kien speċifikat minn qabel. Kull kura tkomplet sal-progressjoni tal-marda. L-età medja globali kienet ta' 59.4 snin; 56.6% tal-pazjenti kellhom stat ta' hila ta' ECOG ta' 0, 43% kellhom valur ta' 1 u 0.4% kellhom valur ta' 2. 15.5% kienu rċewew radjoterapija minn qabel u 28.4% kimoterapija minn qabel.

L-ewwel varjabbli tal-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza globali. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFL wassal għal żiediet statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali, fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons totali (ara tabella 4). Il-benefiċċju kliniku, hekk kif imkejjel mis-sopravivenza globali, deher f'kull sotto grupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel, inkluż daww magħżula skont l-età, sess, stat ta' hila, post tat-tumur primarju, numru ta' organi involuti u t-tul tal-marda metastatika.

Ir-riżultati ta' effikaċja ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija b'IFL huma mniżżla f'tabella 4.

**Tabella 4. Riżultati ta' effikaċja għall-prova AVF2107g**

|                                                                | AVF2107g                      |                                                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                | Kategorija 1<br>IFL + plaċebo | Kategorija 2<br>IFL +<br>bevacizumab <sup>a</sup> |
| Numru ta' pazjenti                                             | 411                           | 402                                               |
| Sopravivenza globali                                           |                               |                                                   |
| Hin medjan (xhur)                                              | 15.6                          | 20.3                                              |
| Intervall ta' kunfidenza (CI –<br>confidence interval) ta' 95% | 14.29 - 16.99                 | 18.46 - 24.18                                     |
| Proporzjon ta' periklu (HR – hazard<br>ratio) <sup>b</sup>     | 0.660<br>(valur p = 0.00004)  |                                                   |

|                                    | AVF2107g                      |                                                   |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                    | Kategorija 1<br>IFL + plaċebo | Kategorija 2<br>IFL +<br>bevacizumab <sup>a</sup> |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni |                               |                                                   |
| Hin medjan (xhur)                  | 6.2                           | 10.6                                              |
| Proporzjon ta' periklu             | 0.54<br>(valur p < 0.0001)    |                                                   |
| Rata ta' Rispons totali            |                               |                                                   |
| Rata (%)                           | 34.8                          | 44.8                                              |
|                                    | (valur p = 0.0036)            |                                                   |

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>b</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

Fost il-110 pazjent randomised għall-Kategorija 3 (5-FU/FA + bevacizumab) qabel it-twaqqif ta' din il-kategorija, is-sopravivenza medjana globali kienet ta' 18.3 xhur u s-sopravivenza bla progressjoni medjana kienet ta' 8.8 xhur.

#### AVF2192g

Din kienet prova klinika ta' fażi II randomised, double-blind u active-controlled li stmat l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab f'taħlita ma' kimoterapija b' 5-FU/FA għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon jew rektum f'pazjenti li ma kienux kandidati ideali għall-kura primarja b'irinotecan. Mija u hames pazjent kienu randomised għall-kategorija 5-FU/FA + plaċebo u 104 pazjent għall-kategorija 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). Kull kura tkomplet sal-progressjoni tal-marda. Iż-żieda ta' 5 mg/kg bevacizumab kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wasslet għall-rati ta' rispons oġġettiv għola, żieda sinifikanti fis-sopravivenza bla progressjoni, u tendenza għal sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b' 5-FU/FA wahedha.

#### AVF0780g

Din kienet prova klinika ta' fażi II randomised, active-controlled u open-labelled li stmat lil bevacizumab f'taħlita ma' kimoterapija b' 5-FU/FA għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon jew rektum. L-età medjana kienet ta' 64 sena. 19% tal-pazjenti rċewew kimoterapija minn qabel u 14% radjuterapija minn qabel. Wieħed u sebghin pazjent kienu randomised biex jingħataw 5-FU/FA bħala bolus jew 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg kull ġimagħtejn). It-tielet grupp ta' 33 pazjent irċewew 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg kull ġimagħtejn) bħala bolus. Pazjenti kienu kkurati sal-progressjoni tal-marda. Il-punti finali prinċipali tal-prova kienu r-rata oġġettiva ta' rispons u s-sopravivenza bla progressjoni. Iż-żieda ta' bevacizumab 5 mg/kg kull ġimagħtejn ma' 5-FU/FA wassal għal rata oġġettiva ta' rispons għola, sopravivenza bla progressjoni itwal, u tendenza ta' sopravivenza itwal, meta mqabbla ma' kimoterapija b' 5-FU/FA wahedha (ara tabella 5). Dan it-tagħrif dwar l-effikaċja kien konsistenti mar-riżultati osservati fil-prova AVF2107g.

It-tagħrif dwar l-effikaċja mill-provi AVF0780g u AVF2192g li studjaw lil bevacizumab f'taħlita ma' kimoterapija b' 5-FU/FA huma miġbura fil-qosor f'tabella 5.

**Tabella 5. Riżultati dwar l-effikaċja għall-provi AVF0780g u AVF2192g**

|                                     | AVF0780g   |                                    |                                    | AVF2192g          |                       |
|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------|
|                                     | 5-FU/FA    | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup> | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup> | 5-FU/FA + placebo | 5-FU/FA + bevacizumab |
| Numru ta' pazjenti                  | 36         | 35                                 | 33                                 | 105               | 104                   |
| Sopravivenza globali                |            |                                    |                                    |                   |                       |
| Hin medjan (xhur)                   | 13.6       | 17.7                               | 15.2                               | 12.9              | 16.6                  |
| CI ta' 95%                          |            |                                    |                                    | 10.35 - 16.95     | 13.63 - 19.32         |
| Proporzjon ta' periklu <sup>c</sup> | -          | 0.52                               | 1.01                               |                   | 0.79                  |
| Valur p                             |            | 0.073                              | 0.978                              |                   | 0.16                  |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni  |            |                                    |                                    |                   |                       |
| Hin medjan (xhur)                   | 5.2        | 9.0                                | 7.2                                | 5.5               | 9.2                   |
| Proporzjon ta' periklu              |            | 0.44                               | 0.69                               |                   | 0.5                   |
| Valur p                             | -          | 0.0049                             | 0.217                              |                   | 0.0002                |
| Rata ta' Rispons globali            |            |                                    |                                    |                   |                       |
| Rata (%)                            | 16.7       | 40.0                               | 24.2                               | 15.2              | 26                    |
| CI ta' 95%                          | 7.0 - 33.5 | 24.4 - 57.8                        | 11.7 - 42.6                        | 9.2 - 23.9        | 18.1 - 35.6           |
| Valur p                             |            | 0.029                              | 0.43                               |                   | 0.055                 |
| Tul tar-rispons                     |            |                                    |                                    |                   |                       |
| Hin medjan (xhur)                   | NR         | 9.3                                | 5.0                                | 6.8               | 9.2                   |
| 25-75 percentali (xhur)             | 5.5 - NR   | 6.1 - NR                           | 3.8 - 7.8                          | 5.59 - 9.17       | 5.88 - 13.01          |

<sup>a</sup> 5 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>b</sup> 10 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>c</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

NR = Ma Ntlaħaqx.

#### NO16966

Din kienet prova klinika ta' fażi III, randomised, double-blind (għal bevacizumab), li nvestigat bevacizumab 7.5 mg/kg f'taħlita ma' capecitabine orali u oxaliplatin IV (XELOX), mogħti fuq skeda ta' kull 3 ġimghat; jew bevacizumab 5 mg/kg f'taħlita ma' leucovorin u bolus ta' 5-fluorouracil, segwit minn infużjoni ta' 5-fluorouracil, ma' oxaliplatin IV (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn. Il-prova kien fiha żewġ partijiet: parti tal-bidu b'żewġ kategoriji unblinded (l-ewwel Parti) fejn il-pazjenti kienu randomised f'żewġ gruppi ta' kura differenti (XELOX u FOLFOX-4) u parti sussegwenti b'4 kategoriji 2 × 2 fattorjali (Parti II) fejn il-pazjenti kienu randomised f'erba' gruppi ta' kura (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Fit-tieni parti, t-tqassim tal-kura kien double-blind f'dak li jikkonċerna bevacizumab.

Madwar 350 pazjent kienu randomised f'kull waħda mill-erba' kategoriji tal-prova fit-tieni Parti tal-prova.

**Tabella 6. Korsijiet ta' kura fi prova NO16966 (mCRC)**

|                                                              | <b>Kura</b>             | <b>Doża tal-bidu</b>                                             | <b>Skeda</b>                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>jew<br>FOLFOX-4 +<br>bevacizumab                 | Oxaliplatin             | 85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h                                      | Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata                                                    |
|                                                              | Leucovorin              | 200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h                                     | Leucovorin fl-ewwel u fit-tieni ġurnata                                         |
|                                                              | 5-Fluorouracil          | 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus,<br>600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h | Bolus/infużjoni ta' 5-fluorouracil IV, kull wieħed fl-ewwel u fit-tieni ġurnata |
|                                                              | Plaċebo jew bevacizumab | 5 mg/kg IV 30-90 min                                             | Fl-ewwel ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn                               |
| XELOX<br>jew<br>XELOX +<br>bevacizumab                       | Oxaliplatin             | 130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h                                     | Oxaliplatin fl-ewwel ġurnata                                                    |
|                                                              | Capecitabine            | 1,000 mg/m <sup>2</sup> orali bid                                | Capecitabine orali bid għal ġimagħtejn (segwit b'ġimgħa mingħajr kura)          |
|                                                              | Plaċebo jew bevacizumab | 7.5 mg/kg IV 30-90 min                                           | Fl-ewwel ġurnata, qabel XELOX, q 3 ġimgħat                                      |
| 5-Fluorouracil: injezzjoni bolus IV minnufih wara leucovorin |                         |                                                                  |                                                                                 |

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien it-tul tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. F'din il-prova, kien hemm żewġ ogġettivi primarji: biex jintwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 u biex jintwera li bevacizumab f'tahlita ma' kimoterapija b'FOLFOX-4 jew XELOX kien superjuri għall-kimoterapija waħedha. Iż-żewġ ogġettivi primarji ntlahqu:

- In-nuqqas ta' inferjorità tal-kategoriji li fihom XELOX meta mqabbla mal-kategoriji li fihom FOLFOX-4 fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni u sopravivenza globali fil-popolazzjoni eligibbli ta' qabel il-protokoll.
- Is-superjorità tal-kategoriji li fihom bevacizumab kontra l-kategoriji b'kimoterapija biss fil-paragun globali ntweriet f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ITT (ara Tabella 7).

Analizi sekondarja tal-PFS, ibbażata fuq valutazzjonijiet tar-rispons ta' 'wara l-kura', ikkonfermat il-benefiċċju kliniku ta' superjorità sinifikanti għall-pazjenti kkurati b'bevacizumab (analizi mnizżla f'Tabella 7), konsistenti mal-benefiċċju statistikament sinifikanti osservat fl-analizi miġbura.

**Tabella 7. Riżultati importanti tal-effikaċja għall-analizi tas-superjorità (popolazzjoni ITT, prova NO16966)**

| Punt finali (xhur)                    | FOLFOX-4<br>jew XELOX<br>+ plaċebo<br>(n = 701) | FOLFOX-4<br>jew XELOX +<br>bevacizumab<br>(n = 699) | Valur p  |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Punt finali primarju                  |                                                 |                                                     |          |
| PFS medjan**                          | 8.0                                             | 9.4                                                 | 0.0023   |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%) | 0.83 (0.72 - 0.95)                              |                                                     |          |
| Punti finali sekondarji               |                                                 |                                                     |          |
| PFS medjana (wara l-kura)**           | 7.9                                             | 10.4                                                | < 0.0001 |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%) | 0.63 (0.52 - 0.75)                              |                                                     |          |

| Punt finali (xhur)                                  | FOLFOX-4<br>jew XELOX<br>+ plaċebo<br>(n = 701) | FOLFOX-4<br>jew XELOX +<br>bevacizumab<br>(n = 699) | Valur p |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| Rata ta' Rispons globali<br>(valutazzjoni invest)** | 49.2%                                           | 46.5%                                               |         |
| Sopravivenza globali medjana*                       | 19.9                                            | 21.2                                                | 0.0769  |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 97.5%)               | 0.89 (0.76 - 1.03)                              |                                                     |         |

\* Analizi tas-sopravivenza globali fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2007.

\*\* Analizi primarja fit-twaqqif kliniku fil-31 ta' Jannar 2006.

<sup>a</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

Fis-sottogrupp ta' kura b'FOLFOX, il-PFS medjana kienet 8.6 xhur fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 9.4 xhur fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab, HR = 0.89, CI ta' 97.5% = [0.73; 1.08]; valur p = 0.1871, ir-riżultati li jikkorrispondu fis-sottogrupp ta' kura b'XELOX ikunu 7.4 kontra 9.3 xhur, HR = 0.77, CI ta' 97.5% = [0.63; 0.94]; valur p = 0.0026.

Il-medjan tas-sopravivenza globali kien 20.3 xhur fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 21.2 xhur fil-pazjenti kkurati b'bevacizumab fis-sottogrupp ta' kura b'FOLFOX, HR = 0.94, CI ta' 97.5% = [0.75; 1.16]; valur p = 0.4937, ir-riżultati li jikkorrispondu fis-sottogrupp ta' kura b'XELOX, ikunu 19.2 kontra 21.4 xhur, HR = 0.84, CI ta' 97.5% = [0.68; 1.04]; valur p = 0.0698.

#### ECOG E3200

Din kienet prova ta' fażi III, randomised, ikkontrollata b'mod attiv, open-label li nvestigat bevacizumab 10 mg/kg f'taħlita ma' leucovorin b'bolus ta' 5-fluorouracil u wara infużjoni ta' 5-fluorouracil, b'oxaliplatin IV (FOLFOX-4), mogħti fuq skeda ta' kull ġimagħtejn f'pazjenti kkurati minn qabel (it-tieni linja) b'kanċer avanzat tal-kolorektum. Fil-kategoriji tal-kimoterapija, il-kors ta' FOLFOX-4 uża l-istess dozi u skeda kif muri f'tabella 6 għall-prova NO16966.

Il-parametru primarju tal-effikaċja tal-prova kien is-sopravivenza globali, definit bħala l-hin mir-randomisation sal-mewt minn kull kawża. Tmin mija u disgħa u għoxrin pazjent kienu randomised (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 u 244 b'monoterapija ta' bevacizumab). Iż-żieda ta' bevacizumab ma' FOLFOX-4 wasslet f'titwil statistikament sinifikanti tas-sopravivenza. Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni u fir-rata ta' rispons oġġettiv (ara tabella 8).

**Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja għall-prova E3200**

|                                     | E3200                       |                                     |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                                     | FOLFOX-4                    | FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup> |
| Numru ta' pazjenti                  | 292                         | 293                                 |
| Sopravivenza globali                |                             |                                     |
| Medjan (xhur)                       | 10.8                        | 13.0                                |
| CI ta' 95%                          | 10.12 - 11.86               | 12.09 - 14.03                       |
| Proporzjon ta' periklu <sup>b</sup> | 0.751<br>(valur p = 0.0012) |                                     |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni  |                             |                                     |
| Medjan (xhur)                       | 4.5                         | 7.5                                 |
| Proporzjon ta' periklu              | 0.518<br>(valur p < 0.0001) |                                     |

|                           | <b>E3200</b>       |                                           |
|---------------------------|--------------------|-------------------------------------------|
|                           | <b>FOLFOX-4</b>    | <b>FOLFOX-4 + bevacizumab<sup>a</sup></b> |
| Rata ta' rispons oġġettiv |                    |                                           |
| Rata                      | 8.6%               | 22.2%                                     |
|                           | (valur p < 0.0001) |                                           |

<sup>a</sup> 10 mg/kg kull ġimagħtejn.

<sup>b</sup> Relattiv għall-kategorija ta' kontroll.

Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fit-tul tas-sopravivenza globali bejn pazjenti li rċevew monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'FOLFOX-4. Sopravivenza mingħajr progressjoni u rata ta' rispons oġġettiv kienu inferjuri fil-kategorija ta' monoterapija ta' bevacizumab meta mqabbel mal-kategorija ta' FOLFOX-4.

#### ML18147

Din kienet prova ta' fażi III randomised, ikkontrollata u open-label li nvestigat bevacizumab 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine kontra kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine wahedha f'pazjenti b'mCRC li kellhom progressjoni fuq kors ta' kura preferita li kien fih bevacizumab.

Pazjenti b'mCRC ikkonfermat istoloġikament u bi progressjoni tal-marda kienu randomised 1:1 fi żmien 3 xhur wara l-waqfien ta' terapija preferita ta' bevacizumab biex jirċievu kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/oxaliplatin jew fluoropyrimidine/irinotecan (kimoterapija maqluba skont il-kimoterapija preferita) flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru. Il-kura ingħatat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat primarju kien is-sopravivenza globali definita bħala ż-żmien minn meta kienu randomised sa mewt minn kwalunkwe kawża.

Total ta' 820 pazjent kienu randomised. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine wasslet għal titwil statistikament sinifikanti fis-sopravivenza f'pazjenti b'mCRC li kellhom progressjoni fuq kors ta' kura preferita li kien fih bevacizumab (ITT = 819) (ara tabella 9).

**Tabella 9. Riżultati tal-effikaċja għal studju ML18147 (popolazzjoni ITT)**

|                                                           | <b>ML18147</b>                                                                               |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin</b> | <b>Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin + bevacizumab<sup>a</sup></b> |
| Numru ta' Pazjenti                                        | 410                                                                                          | 409                                                                                                                    |
| Sopravivenza Globali                                      |                                                                                              |                                                                                                                        |
| Medjan (xhur)                                             | 9.8                                                                                          | 11.2                                                                                                                   |
| Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%) | 0.81 (0.69, 0.94)<br>(valur p = 0.0062)                                                      |                                                                                                                        |
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni                        |                                                                                              |                                                                                                                        |
| Medjan (xhur)                                             | 4.1                                                                                          | 5.7                                                                                                                    |
| Proporzjon ta' periklu (Intervall ta' kunfidenza ta' 95%) | 0.68 (0.59, 0.78)<br>(valur p < 0.0001)                                                      |                                                                                                                        |

|                                                                   | <b>ML18147</b>                                                                               |                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | <b>Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin</b> | <b>Kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine/irinotecan jew fluoropyrimidine/oxaliplatin + bevacizumab<sup>a</sup></b> |
| Rata ta' rispons oġġettiv (ORR - <i>objective response rate</i> ) |                                                                                              |                                                                                                                        |
| Pazjenti inkluzi fl-analiżi                                       | 406                                                                                          | 404                                                                                                                    |
| Rata                                                              | 3.9%                                                                                         | 5.4%                                                                                                                   |
|                                                                   | (valur p = 0.3113)                                                                           |                                                                                                                        |

<sup>a</sup> 5.0 mg/kg kull ġimagħtejn jew 7.5 mg/kg kull 3 ġimghat.

Kien osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni. Ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' kura u d-differenza ma kinitx sinifikanti.

Fi studju E3200 intużat doża ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgha ta' bevacizumab f'pazjenti li qatt ma kienet bevacizumab qabel, waqt li fi studju ML18147 intużat doża ekwivalenti għal 2.5 mg/kg/ġimgha ta' bevacizumab f'pazjenti li qabel kienet bevacizumab. Paragun bejn il-provi tad-dejta tal-effikaċja u s-sigurtà huwa limitat minn differenzi bejn dawn l-istudji, l-aktar notevoli fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti, esponiment preċedenti għal bevacizumab u korsijiet ta' kimoterapija. Id-doża ekwivalenti għal 5 mg/kg/ġimgha u 2.5 mg/kg/ġimgha ta' bevacizumab it-tnejn ipprovdew benefiċċju statistikament sinifikanti rigward OS (HR ta' 0.751 fl-istudju E3200; HR ta' 0.81 fl-istudju ML18147) u PFS (HR ta' 0.518 fl-istudju E3200; HR ta' 0.68 fl-istudju ML18147). F'termini ta' sigurtà, kien hemm inċidenza globali oġġettiva ta' AEs ta' grad 3-5 fl-istudju E3200 meta mqabbel mal-istudju ML18147.

#### Kanċer tas-sider li mmetastatizza (mBC - metastatic breast cancer)

Żewġ provi kbar ta' fażi III kienu maħsuba biex jinvestigaw l-effett tal-kura ta' bevacizumab flimkien ma' żewġ sustanzi individwali ta' kimoterapija, kif imkejjel mill-punt finali primarju ta' PFS. Kien osservat titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS fiż-żewġ provi.

Ir-riżultati ta' PFS għas-sustanzi individwali ta' kimoterapija inkluzi fl-indikazzjoni huma miġbura fil-qosor taħt:

- Studju E2100 (paclitaxel)
  - Żieda medjana f'PFS 5.6 xhur, HR 0.421 ( $p < 0.0001$ , CI ta' 95% 0.343; 0.516)
- Studju AVF3694g (capecitabine)
  - Żieda medjana f'PFS 2.9 xhur, HR 0.69 ( $p = 0.0002$ , CI ta' 95% 0.56; 0.84)

Aktar dettalji għal kull studju u r-riżultati huma pprovduti taħt.

#### *ECOG E2100*

Prova E2100 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b'mod attiv u multicentre li evalwat bevacizumab flimkien ma' paclitaxel għal kanċer tas-sider rikorrenti lokalment jew li mmetastatizza f'pazjenti li ma kienux irċievew kimoterapija minn qabel għall-mard metastatiku jew rikorrenti lokalment. Il-pazjenti kienu randomised għal paclitaxel wahdu (90 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' siegħa darba fil-ġimgha għal tlieta minn erba' ġimghat) jew flimkien ma' bevacizumab (10 mg/kg infużjoni IV kull ġimagħtejn). Terapija ormonali minn qabel għall-kura ta' mard metastatiku kienet permessa. Terapija awżiljarja b'taxane kienet permessa biss jekk intemmett tal-anqas 12-il xahar qabel il-bidu tal-prova. Minn 722 pazjent fil-prova, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda negattiva għal HER2 (90%), b'numru żgħir ta' pazjenti bi stat HER2 mhux magħruf (8%) jew ikkonfermat bħala pożittiv (2%), li kienu kkurati minn qabel jew ikkunsidrati bħala mhux adattati għal terapija b'trastuzumab. Barra minn hekk, 65% tal-pazjenti kienu rċievew kimoterapija awżiljarja, inkluż 19%

b'taxanes minn qabel u 49% b'anthracyclines minn qabel. Pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali, inkluż leżjonijiet fil-moħħ ikkurati minn qabel jew li tnehhew b'kirurgija, kienu esklużi.

Fil-prova E2100, il-pazjenti kienu kkurati sal-progressjoni tal-marda. F'sitwazzjonijiet fejn kien meħtieġ twaqqif bikri tal-kimoterapija, il-kura b'bevacizumab bħala sustanza waħedha tkomplet sal-progressjoni tal-marda. Il-karatteristiċi tal-pazjenti fil-gruppi tal-prova kienu simili. Il-punt finali primarju ta' din il-prova kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*), ibbażat fuq ir-rapport tal-investigaturi dwar il-prova tal-progressjoni tal-marda. Barra dan, twettqet ukoll analiżi ndipendenti tal-punt finali primarju. Ir-riżultati ta' din il-prova huma ppreżentati f'tabella 10.

**Tabella 10. Riżultati tal-effikaċja fil-prova E2100**

| Sopravivenza mingħajr progressjoni                            |                                |                                     |                         |                                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                                                               | Valutazzjoni tal-investigatur* |                                     | valutazzjoni IRF        |                                     |
|                                                               | Paclitaxel<br>(n = 354)        | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) | Paclitaxel<br>(n = 354) | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) |
| PFS Medjana (xhur)                                            | 5.8                            | 11.4                                | 5.8                     | 11.3                                |
| HR<br>(CI ta' 95%)                                            | 0.421<br>(0.343; 0.516)        |                                     | 0.483<br>(0.385; 0.607) |                                     |
| Valur p                                                       | < 0.0001                       |                                     | < 0.0001                |                                     |
| Rati ta' rispons (għall-pazjenti b'marda li tista' titkejjel) |                                |                                     |                         |                                     |
|                                                               | Valutazzjoni tal-investigatur  |                                     | valutazzjoni IRF        |                                     |
|                                                               | Paclitaxel<br>(n = 273)        | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 252) | Paclitaxel<br>(n = 243) | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 229) |
| % ta' pazjenti b'rispons oġġettiv                             | 23.4                           | 48.0                                | 22.2                    | 49.8                                |
| Valur p                                                       | < 0.0001                       |                                     | < 0.0001                |                                     |

\* analiżi primarja.

| Sopravivenza globali |                         |                                     |
|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                      | Paclitaxel<br>(n = 354) | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) |
| OS Medjana (xhur)    | 24.8                    | 26.5                                |
| HR<br>(CI ta' 95%)   | 0.869<br>(0.722; 1.046) |                                     |
| Valur p              | 0.1374                  |                                     |

Il-benefiċċju kliniku ta' bevacizumab kif imkejjel mill-PFS intwera fis-sottogruppi taħt studju, speċifikati minn qabel, kollha (inkluż intervall mingħajr il-marda, numru ta' postijiet b'metastasi, kimoterapija awżiljarja li nġhatat minn qabel, u stat ta' riċettur għall-estrogen (ER - *oestrogen receptor*).

#### AVF3694g

Studju AVF3694g kien prova ta' fażi III, *multicentre, randomised* u kkontrollata bil-placebo maħsuba biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' kimoterapija flimkien ma' placebo bħala trattament primarju għall-pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku jew rikorrenti lokalment negattiv għal HER2.



Kimoterapija kienet magħżula skont id-diskrezzjoni tal-investigatur qabel *randomisation* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu kimoterapija u bevacizumab jew kimoterapija u placebo. L-għażliet ta' kimoterapija kienu jinkludu capecitabine, taxane (paclitaxel imwahrhal mal-proteini, docetaxel), sustanzi bbażati fuq anthracycline (doxorubicin/ cyclophosphamide, epirubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) mogħtija kull tliet gimgħat (q3w). Bevacizumab jew placebo ngħata f' doża ta' 15 mg/kg q3w.

Dan l-istudju kien jinkludi fażi ta' trattament *blinded*, fażi mhux obligatorja *open-label* wara l-progressjoni, u fażi ta' segwitu ta' sopravivenza. Matul il-fażi ta' trattament *blinded*, il-pazjenti rċewu kimoterapija u l-prodott mediċinali (bevacizumab jew placebo) kull 3 gimgħat sal-progressjoni tal-marda, sa tossiċità li tillimita t-trattament, jew mewt. Hekk kif issehh progressjoni tal-marda dokumentata, pazjenti li daħlu fil-fażi mhux obligatorja *open-label* setghu jirċievu bevacizumab *open-label* flimkien ma' firxa wiesgħa ta' terapiji tat-tieni linja.

Saret analiżi statistika indipendenti għal 1) pazjenti li rċewu capecitabine flimkien ma' bevacizumab jew placebo; 2) pazjenti li rċewu kimoterapija bbażata fuq taxane jew ibbażata fuq anthracycline flimkien ma' bevacizumab jew placebo. Il-punt finali primarju tal-istudju kien PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur. Barra dan, il-punt finali primarju kien evalwat ukoll minn kumitat ta' rieżami indipendenti (IRC - *independent review committee*).

Ir-riżultati ta' dan l-istudju mill-analiżi finali ddefinita fil-protokoll għal sopravivenza mingħajr progressjoni u rati ta' rispons għall-koorti ta' capecitabine mmexxi b'mod indipendenti tal-istudju AVF3694g huma ppreżentati f'Tabella 11. Hemm ippreżentati wkoll riżultati minn analiżi esploratorja ta' sopravivenza globali li tinkludi 7 xhur oħra ta' segwitu (madwar 46% tal-pazjenti kienu mietu). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċewu bevacizumab fil-fażi *open-label* kien ta' 62.1% fil-grupp ta' capecitabine + placebo u 49.9% fil-grupp ta' capecitabine + bevacizumab.

**Tabella 11. Riżultati tal-effikazzja għall-istudju AVF3694g: – Capecitabine<sup>a</sup> u Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/Pl)**

| Sopravivenza mingħajr progressjoni <sup>b</sup>                            |                               |                                   |                             |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|                                                                            | Valutazzjoni tal-Investigatur |                                   | Valutazzjoni IRC            |                                   |
|                                                                            | Cap + Pl<br>(n = 206)         | Cap +<br>bevacizumab<br>(n = 409) | Cap + Pl<br>(n = 206)       | Cap +<br>bevacizumab<br>(n = 409) |
| PFS medjana (xhur)                                                         | 5.7                           | 8.6                               | 6.2                         | 9.8                               |
| Proporzjon ta' periklu vs. grupp tal-placebo (CI ta' 95%)                  | 0.69 (0.56; 0.84)             |                                   | 0.68 (0.54; 0.86)           |                                   |
| valur p                                                                    | 0.0002                        |                                   | 0.0011                      |                                   |
| Rata ta' rispons (għall-pazjenti b'marda li tista' titkejjel) <sup>b</sup> |                               |                                   |                             |                                   |
|                                                                            | Cap + Pl (n = 161)            |                                   | Cap + bevacizumab (n = 325) |                                   |
| % ta' pazjenti b'rispons ogġettiv                                          | 23.6                          |                                   | 35.4                        |                                   |
| valur p                                                                    | 0.0097                        |                                   |                             |                                   |
| Sopravivenza globali <sup>b</sup>                                          |                               |                                   |                             |                                   |
| HR (CI ta' 95%)                                                            | 0.88 (0.69; 1.13)             |                                   |                             |                                   |
| valur p (esploratorju)                                                     | 0.33                          |                                   |                             |                                   |

<sup>a</sup> 1,000 mg/m<sup>2</sup> orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata mogħtija kull 3 gimgħat

<sup>b</sup> Analizi stratifikata kienet tinkludi l-avvenimenti kollha ta' progressjoni u mewt minbarra daww fejn terapija mhux skont il-protokoll (NPT – *non-protocol therapy*) inbdiet qabel il-progressjoni dokumentata; data minn daww il-pazjenti kienet iċċensurata fl-aħħar valutazzjoni tat-tumur qabel il-bidu ta' NPT.

Saret analiżi mhux stratifikata ta' PFS (evalwata mill-investigatur) li ma ċensurax terapija mhux skont il-protokoll qabel il-progressjoni tal-marda. Ir-riżultati ta' dawn l-analiżi kienu simili hafna għar-riżultati ta' PFS primarja.

#### Kanċer fil-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar (NSCLC – non-small cell lung cancer)

*Trattament ippreferut ta' NSCLC mhux skwamuż f'kombinazzjoni ma' kimoterapija bbażata fuq platinum*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinum, fil-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer fil-pulmun mhux skwamuż, taċ-ċelluli mhux żgħar (NSCLC), kienu nvestigati fil-provi E4599 u BO17704. Intwera benefiċċju globali ta' sopravivenza fil-prova E4599 b'doża ta' 15 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab. Prova BO17704 uriet li kemm doża ta' 7.5 mg/kg/q3wk ta' bevacizumab, kif ukoll dik ta' 15 mg/kg/q3wk, jżidu s-sopravivenza bla progressjoni u r-rata ta' rispons.

#### *E4599*

E4599 kienet prova klinika open-label, randomised, ikkontrollata b'mod attiv, li saret f'hafna ċentri li vvalutat bevacizumab bħala kura primarja ta' pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment (stadju IIIB b'effużjoni plewrali malinna), metastatiku jew rikorrenti minbarra istoloġija bi predominanza ta' ċelluli skwamużi.

Il-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq platinum (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) u carboplatin AUC = 6.0, it-tnejn permezz ta' infużjoni IV (PC) fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3-ġimghat sa 6 ċikli jew PC flimkien ma' bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg bħala infużjoni IV fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3-ġimghat. Wara t-tmiem tas-sitt ċikli ta' kimoterapija b'carboplatin-paclitaxel jew mat-twaqqif prematur tal-kimoterapija, pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab + carboplatin- paclitaxel komplew jirċevu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimghat sal-progressjoni tal-marda. 878 pazjent kienu randomised għaż-żewġ gruppi.

Waq t il-prova, mill-pazjenti li rċeww il-kura ta' prova, 32.2% (136/422) tal-pazjenti rċeww 7-12-il għotja ta' bevacizumab u 21.1% (89/422) tal-pazjenti rċeww 13 jew aktar għotjiet ta' bevacizumab.

Il-punt finali primarju kien it-tul ta' sopravivenza. Ir-riżultati huma mnizzla f'tabella 12.

**Tabella 12. Riżultati tal-effikaċja għall-prova E4599**

|                                    | <b>Grupp 1</b>                               | <b>Grupp 2</b>                                                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <b>Carboplatin/<br/>Paclitaxel</b>           | <b>Carboplatin/<br/>Paclitaxel +<br/>Bevacizumab<br/>15 mg/kg q 3 ġimghat</b> |
| Numru ta’ pazjenti                 | 444                                          | 434                                                                           |
| Sopravivenza globali               |                                              |                                                                               |
| Medjan (xhur)                      | 10.3                                         | 12.3                                                                          |
| Proporzjon ta’ periklu             | 0.80 (p = 0.003)<br>CI ta’ 95% (0.69; 0.93)  |                                                                               |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni |                                              |                                                                               |
| Medjan (xhur)                      | 4.8                                          | 6.4                                                                           |
| Proporzjon ta’ periklu             | 0.65 (p < 0.0001)<br>CI ta’ 95% (0.56; 0.76) |                                                                               |
| Rata ta’ rispons globali           |                                              |                                                                               |
| Rata (persentaġġ)                  | 12.9                                         | 29.0 (p < 0.0001)                                                             |

F'analizi esploratorja, id-daqs tal-benefiċċju ta' bevacizumab fuq is-sopravivenza globali kien inqas evidenti fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kellhomx istoloġija ta' adenokarċinoma.

#### BO17704

Prova BO17704 kienet prova ta' fażi III randomised u double-blind ta' bevacizumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kontra placebo, cisplatin u gemcitabine f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż avanzat lokament (stadju IIIB b'metastasi fil-glandoli limfatiċi supraklavikulari jew b'effużjoni malinni plewrali jew perikardijaka), metastatiku jew rikurrenti, li ma rċevewx kimoterapija minn qabel. Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni, punti finali sekondarji għall-prova kienu jinkludu t-tul tas-sopravivenza globali.

L-pazjenti kienu randomised għal kimoterapija bbażata fuq platinum, cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel ġurnata u gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fl-ewwel u fit-tmin ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat sa 6 ċikli (CG) ma' placebo jew CG ma' bevacizumab f'doża ta' 7.5 jew 15 mg/kg infużjoni IV fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat. Fil-gruppi b'bevacizumab, il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Riżultati tal-prova juru li 94% (277 / 296) tal-pazjenti eliġibbli komplew biex jirċievu bevacizumab bħala sustanza waħedha f'ċiklu 7. Proporzjoni għoli ta' pazjenti (madwar 62%) komplew biex irċevew varjetà ta' terapiji kontra l-kanċer mhux speċifikati fil-protokol, u dan għandu mnejn kellu effett fuq l-analizi tas-sopravivenza globali.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mnizzla f'Tabella 13.

**Tabella 13. Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17704**

|                                               | Cisplatin/Gemcitabine<br>+ placebo | Cisplatin/Gemcitabine<br>+ bevacizumab<br>7.5 mg/kg q 3 ġimgħat | Cisplatin/Gemcitabine<br>+ bevacizumab<br>15 mg/kg q 3 ġimgħat |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Numru ta' pazjenti                            | 347                                | 345                                                             | 351                                                            |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni            |                                    |                                                                 |                                                                |
| Medjan (xhur)                                 | 6.1                                | 6.7<br>(p = 0.0026)                                             | 6.5<br>(p = 0.0301)                                            |
| Proporzjon ta' periklu                        |                                    | 0.75<br>[0.62; 0.91]                                            | 0.82<br>[0.68; 0.98]                                           |
| L-Aħjar rata ta' rispons globali <sup>a</sup> | 20.1%                              | 34.1%<br>(p < 0.0001)                                           | 30.4%<br>(p = 0.0023)                                          |

<sup>a</sup> pazjenti b'marda li tista titkejjel fil-linja bażi.

| Sopravivenza globali   |      |                      |                      |
|------------------------|------|----------------------|----------------------|
| Medjan (xhur)          | 13.1 | 13.6<br>(p = 0.4203) | 13.4<br>(p = 0.7613) |
| Proporzjon ta' periklu |      | 0.93<br>[0.78; 1.11] | 1.03<br>[0.86, 1.23] |

*Trattament primarju ta' NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR flimkien ma' erlotinib*

#### JO25567

Studju JO25567 kien studju ta' Fażi II, *randomized, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed li twettaq fil-Ġappun biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab użat flimkien ma' erlotinib

f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR (tnehhija ta' exon 19 jew mutazzjoni L858R ta' exon 21) li ma kinux irċewew terapija sistemika minn qabel għall-marda ta' Stadju IIIB/IV jew rikorrenti.

Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS – *progression-free survival*) ibbażat fuq valutazzjoni ta' rieżami indipendenti. Punti finali sekondarji kienu jinkludu sopravivenza globali, rata ta' rispons, rata ta' kontroll tal-marda, tul tar-rispons u sigurtà.

L-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR kien iddeterminat għal kull pazjent qabel l-ittestjar tal-pazjent u 154 pazjent kienu *randomised* biex jirċievu erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg mill-ħalq kuljum + bevacizumab [15 mg/kg IV kull 3 ġimgħat]) jew monoterapija ta' erlotinib (150 mg mill-ħalq kuljum) sal-progressjoni tal-marda (PD – *disease progression*) jew sa tossiċità inaċċettabbli. Fin-nuqqas ta' PD, it-twaqqif ta' komponent wieħed tat-trattament tal-istudju fil-grupp ta' erlotinib + bevacizumab ma wassalx għat-twaqqif tal-komponent l-ieħor tat-trattament tal-istudju kif speċifikat fil-protokoll tal-istudju.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 14.

**Tabella 14. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju JO25567**

|                              | <b>Erlotinib<br/>N = 77<sup>#</sup></b> | <b>Erlotinib + bevacizumab<br/>N = 75<sup>#</sup></b> |
|------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| PFS <sup>^</sup> (xhur)      |                                         |                                                       |
| Medjan                       | 9.7                                     | 16.0                                                  |
| HR (CI ta' 95%)              | 0.54 (0.36; 0.79)                       |                                                       |
| Valur p                      | 0.0015                                  |                                                       |
| Rata ta' Rispons Globali     |                                         |                                                       |
| Rata (n)                     | 63.6% (49)                              | 69.3% (52)                                            |
| Valur p                      | 0.4951                                  |                                                       |
| Sopravivenza globali* (xhur) |                                         |                                                       |
| Medjan                       | 47.4                                    | 47.0                                                  |
| HR (CI ta' 95%)              | 0.81 (0.53; 1.23)                       |                                                       |
| Valur p                      | 0.3267                                  |                                                       |

<sup>#</sup> Total ta' 154 pazjent (Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1) kienu *randomised*. Madankollu tnejn mill-pazjenti *randomised* waqfu mill-istudju qabel ma rċewew kwalunkwe trattament tal-istudju  
<sup>^</sup> Rieżami indipendenti u *blinded* (analizi primarja ddefinita mill-protokoll)  
<sup>\*</sup> Analizi esploratorja: analizi finali ta' OS fil-cut-off kliniku fil-31 ta' Ottubru 2017, madwar 59% tal-pazjenti kienu mietu.

CI, *confidence interval* (interval ta' kunfidenza); HR, *Hazard ratio* (Proporzjon ta' periklu) minn analizi ta' regressjoni Cox mhux stratifikata; NR, *not reached* (ma ntlahaqx).

#### Kanċer avanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (mRCC – metastatic renal cell cancer)

*Bevacizumab flimkien ma' interferon alfa-2a għall-kura primarja ta' kanċer avanzat u/jew metastatiku taċ-ċelluli renali (BO17705)*

Din kienet prova ta' fażi III, *randomised* u *double-blind* imwettqa biex tivvaluta l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' interferon (IFN) alfa-2a kontra IFN alfa-2a waħdu bħala kura primarja f'mRCC. Is-649 pazjent *randomised* (641 ikkurati) kellhom Karnofsky Performance Status (KPS) ta'  $\geq 70\%$ , l-ebda metastasi fis-CNS u funzjoni tal-organi adegwata. Il-pazjenti kienu nefrotomizzati minhabba karċinoma primarja taċ-ċelluli renali. Bevacizumab 10 mg/kg ingħata kull ġimgħtejn sal-progressjoni tal-marda. IFN alfa-2a ingħata sat-52 ġimgħa jew sal-progressjoni tal-marda f'doża rakkomandata tal-bidu ta' 9 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa, li tippermetti tnaqqis fid-doża għal 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa f'2 passi. Pazjenti kienu stratifikati skont il-pajjiż u l-punteġġ Motzer u l-gruppi ta' kura ġew murija li kienu bbilanċjati sew għall-fatturi pronjoſtiċi.

Il-punt finali primarju kien sopravivenza globali, b'punti finali sekondarji għall-prova inkluż sopravivenza mingħajr progressjoni. Iż-żieda ta' bevacizumab ma' IFN-alfa-2a żiedet PFS u r-rata ta' rispons oġġettiv tat-tumur b'mod sinifikanti. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati permezz ta' analiżi radjoloġika indipendenti. Madankollu, iż-żieda fil-punt finali primarju ta' sopravivenza globali b'xahrejn ma kienet sinifikanti (HR = 0.91). Proporzjon għoli ta' pazjenti (madwar 63% IFN/plaċebo; 55% bevacizumab/IFN) irċewew varjetà ta' terapiji mhux speċifikati kontra l-kanċer wara l-prova, inkluż sustanzi anti-neoplastiċi, li setgħu kellhom effett fuq l-analiżi tas-sopravivenza globali.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'tabella 15.

**Tabella 15. Riżultati tal-effikaċja għall-prova BO17705**

|                                                               | <b>BO17705</b>                   |                                         |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                               | <b>Plaċebo + IFN<sup>a</sup></b> | <b>Bv<sup>b</sup> + IFN<sup>a</sup></b> |
| Numru ta' pazjenti                                            | 322                              | 327                                     |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni                            |                                  |                                         |
| Medjan (xhur)                                                 | 5.4                              | 10.2                                    |
| Proporzjon ta' periklu                                        | 0.63                             |                                         |
| CI ta' 95%                                                    | 0.52, 0.75<br>(valur p < 0.0001) |                                         |
| Rata oġġettiva ta' rispons (%) f'pazjent b'marda li titkejjel |                                  |                                         |
| N                                                             | 289                              | 306                                     |
| Rata ta' rispons                                              | 12.8%                            | 31.4%                                   |
|                                                               | (valur p < 0.0001)               |                                         |

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/gimgha.

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg q'gimghatejn.

|                        |                                  |      |
|------------------------|----------------------------------|------|
| Sopravivenza globali   |                                  |      |
| Medjan (xhur)          | 21.3                             | 23.3 |
| Proporzjon ta' periklu | 0.91                             |      |
| CI ta' 95%             | 0.76, 1.10<br>(valur p = 0.3360) |      |

Mudell esploratorju multivarjabbli ta' rigressjoni Cox bl-użu ta' selezzjoni b'lura indika li l-fatturi pronjożi fil-linja bażi li għejjin kienu assoċjati b'mod qawwi mas-sopravivenza b'mod mhux dipendenti mill-kura: sess, għadd ta' ċelluli bojod fid-dem, plejtlits, telf fil-piż tal-gisem fis-6 xhur qabel id-dhul fil-prova, numru ta' siti metastatiċi, għadd tal-itwal dijametru tal-leżjonijiet immirati, puntegg ta' Motzer. Aġġustament għal dawn il-fatturi fil-linja bażi irriżulta fi proporzjon ta' periklu tal-kura ta' 0.78 (CI ta' 95% [0.63; 0.96], p = 0.0219), li jindika tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' mewt għall-pazjenti fil-grupp ta' bevacizumab + IFN alfa-2a meta mqabbel mal-grupp ta' IFN alfa-2a.

Sebgha u disghin (97) pazjent fil-grupp ta' IFN alfa-2a u 131 pazjent fil-grupp ta' bevacizumab naqqsu d-doża ta' IFN alfa-2a minn 9 MIU għal 6 jew 3 MIU tliet darbiet fil-gimgha kif speċifikat minn qabel fil-protokoll. Tnaqqis fid-doża ta' IFN alfa-2a ma deherx li għandu effett fuq l-effikaċja tat-tahlita ta' bevacizumab u IFN alfa-2a ibbażat fuq rati ta' PFS mingħajr avvenimenti maż-żmien, kif muri minn analiżi ta' sottogrupp. Il-131 pazjent fil-grupp ta' bevacizumab + IFN alfa-2a li naqqsu u żammew id-doża ta' IFN alfa-2a f'6 jew 3 MIU waqt il-prova, wrew rati ta' PFS mingħajr avvenimenti wara 6, 12 u 18-il xahar ta' 73, 52 u 21% rispettivament, meta mqabbel ma' 61, 43 u 17% fil-popolazzjoni totali ta' pazjenti li kienu qed jirċievu bevacizumab + IFN alfa-2a.

#### AVF2938

Din kienet prova klinika *randomised, double-blind* u ta' fażi II li investigat bevacizumab 10 mg/kg fi skeda ta' kull ġimagħtejn bl-istess doża ta' bevacizumab flimkien ma' 150 mg erlotinib kuljum, f'pazjenti b'RCC metastatiku taċ-ċelluli ċari. Total ta' 104 pazjenti kienu *randomised* għat-trattament f'din il-prova, 53 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' placebo u 51 għal bevacizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' erlotinib 150 mg kuljum. L-analiżi tal-punt finali primarju ma wriet l-ebda differenza bejn il-grupp b'bevacizumab + placebo u l-grupp b'bevacizumab + erlotinib (PFS medjana ta' 8.5 kontra 9.9 xhur). Seba' pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom rispons oġġettiv. Iż-żieda ta' erlotinib ma' bevacizumab ma wasslitx għal titjib f'OS (HR = 1.764;  $p = 0.1789$ ), tul tar-rispons oġġettiv (6.7 vs 9.1 xhur) jew żmien sal-progressjoni tas-sintomi (HR = 1.172;  $p = 0.5076$ ).

#### AVF0890

Din kienet prova *randomised* ta' fażi II li saret biex tqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab kontra l-placebo. Total ta' 116-il pazjent kienu *randomised* biex jirċievu bevacizumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn ( $n = 39$ ), 10 mg/kg kull ġimagħtejn; ( $n = 37$ ), jew placebo ( $n = 40$ ). Analizi interim uriet li kien hemm titwil sinifikanti tal-ħin sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 10 mg/kg kif imqabbel mal-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu, 2.55;  $p < 0.001$ ). Kien hemm differenza żgħira, kemm kemm sinifikanti, bejn il-ħin sal-progressjoni tal-marda fil-grupp ta' 3 mg/kg u dak fil-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu, 1.26;  $p = 0.053$ ). Erba' pazjenti kellhom rispons oġġettiv (parzjali), u dawn kollha kienu rċieview id-doża ta' 10 mg/kg bevacizumab; ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) għad-doża ta' 10 mg/kg kienet ta' 10%.

#### Kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan u kanċer primarju tal-peritonew

##### *Kura preferita ta' kanċer tal-ovarji*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fil-kura preferita ta' pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew kienu studjati f'żewġ provi ta' fażi III (GOG-0218 u BO17707) li evalwaw l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin u paclitaxel meta mqabbla ma' kors ta' kimoterapija waħedha.

#### GOG-0218

L-istudju GOG-0218 kien studju ta' fażi III, multicentriku, *randomised, double-blind*, ikkontrollat bil-placebo u bi tliet gruppi li evalwa l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' kors ta' kimoterapija pprovat (carboplatin u paclitaxel) f'pazjenti b'kanċer avanzat (stadji IIIB, IIIC u IV skont il-verżjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988) tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew.

Pazjenti li kienu rċeview terapija b'bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer minn qabel (eż., kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur ta' tyrosine kinase, jew terapija ormonali) jew radjuterapija fl-addome jew pelvi minn qabel kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1,873 pazjent kienu *randomised* fi proporzjonijiet ugwali għat-tliet gruppi li ġejjin:

- Grupp CPP: Hames ċikli ta' placebo (inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) għal 6 ċikli segwit minn placebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija.
- Grupp CPB15: Hames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) għal 6 ċikli segwit minn placebo waħdu, għal total sa 15-il xahar ta' terapija.
- Grupp CPB15+: Hames ċikli ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w inbeda f'ċiklu 2) flimkien ma' carboplatin (AUC 6) u paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) għal 6 ċikli segwit minn użu kontinwu ta' bevacizumab (15 mg/kg q3w) bħala sustanza waħedha għal total sa 15-il xahar ta' terapija.

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu bojod (87% fit-tliet gruppi kollha); l-età medjana kienet 60 sena fil-gruppi CPP u CPB15 u 59 sena fil-grupp CPB15+; u 29% tal-pazjenti f'CPP jew CPB15 u 26% f'CPB15+ kellhom età 'l fuq minn 65 sena. Globalment madwar 50% tal-pazjenti

kellhom GOG PS ta' 0 fil-linja bażi, 43% punteġġ GOG PS ta' 1, u 7% punteġġ GOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (82% f'CPP u CPB15, 85% f'CPB15+) segwit minn PPC (16% f'CPP, 15% f'CPB15, 13% f'CPB15+) u FTC (1% f'CPP, 3% f'CPB15, 2% f'CPB15+). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom tip istoloġiku ta' adenokarċinoma seruża (85% f'CPP u CPB15, 86% f'CPB15+). Globalment madwar 34% tal-pazjenti kienu FIGO stadju III bi tneħħija ottimali b'marda residwa sostanzjali, 40% kienu stadju III bi tneħħija inqas minn ottimali, u 26% kienu pazjenti ta' stadju IV.

Il-punt finali primarju kien PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni tal-marda bbażata fuq skans radjuloġiċi jew livelli ta' CA 125, jew deterjorazzjoni sintomatika għal kull protokoll. Barra dan, saret analiżi speċifikata minn qabel tal-iċċensurar ta' dejta għal avvenimenti ta' progressjoni ta' CA-125, kif ukoll valutazzjoni indipendenti ta' PFS kif determinat minn skans radjuloġiċi.

Il-prova lahqet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib ta' PFS. Meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) biss f'sitwazzjoni primarja, il-pazjenti li rċewew bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg q3w flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab waħdu (CPB15+), kellhom titjib klinikament u statistikament sinifikanti f'PFS.

F'pazjenti li rċewew bevacizumab waħdu flimkien ma' kimoterapija u ma komplewx jirċievu bevacizumab waħdu (CPB15), ma kien osservat l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti f'PFS.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f'tabella 16.

**Tabella 16. Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0218**

| Sopravivenza mingħajr progressjoni <sup>1</sup>  |                  |                      |                      |
|--------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|                                                  | CPP<br>(n = 625) | CPB15<br>(n = 625)   | CPB15+<br>(n = 623)  |
| PFS medjana (xhur)                               | 10.6             | 11.6                 | 14.7                 |
| Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) <sup>2</sup> |                  | 0.89<br>(0.78, 1.02) | 0.70<br>(0.61, 0.81) |
| valur p <sup>3,4</sup>                           |                  | 0.0437               | < 0.0001             |
| Rata ta' rispons Oġġettiv <sup>5</sup>           |                  |                      |                      |
|                                                  | CPP<br>(n = 396) | CPB15<br>(n = 393)   | CPB15+<br>(n = 403)  |
| % ta' pazjenti b'rispons oġġettiv                | 63.4             | 66.2                 | 66.0                 |
| valur p                                          |                  | 0.2341               | 0.2041               |
| Sopravivenza globali <sup>6</sup>                |                  |                      |                      |
|                                                  | CPP<br>(n = 625) | CPB15<br>(n = 625)   | CPB15+<br>(n = 623)  |
| OS medjana (xhur)                                | 40.6             | 38.8                 | 43.8                 |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) <sup>2</sup> |                  | 1.07 (0.91, 1.25)    | 0.88 (0.75, 1.04)    |
| valur p <sup>3</sup>                             |                  | 0.2197               | 0.0641               |

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la iċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 25 ta' Frar, 2010.

<sup>2</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll; proporzjon ta' periklu stratifikat.

<sup>3</sup> Valur p *log-rank* ta' naħa waħda.

<sup>4</sup> Suġġett għal-limitu ta' valur p ta' 0.0116.

<sup>5</sup> Pazjenti b'marda li tikejjel fil-linja bażi.

<sup>6</sup> Analizi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.9% tal-pazjenti kienu mietu.

Saru analiżi speċifikati minn qabel ta' PFS, kollha b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 29 ta' Settembru 2009. Ir-riżultati ta' dawn l-analiżi speċifikati minn qabel kienu:

- L-analiżi speċifikata mill-protokoll ta' PFS evalwata mill-investigatur (mingħajr ċensura għall-progressjoni ta' CA-125 jew terapija mhux tal-protokoll [NPT - *non-protocol therapy*]) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.71 (CI ta' 95%: 0.61-0.83, valur p log-rank ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 10.4 xhur fil-grupp CPP u 14.1 xahar fil-grupp CPB15+.
- L-analiżi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur (ċensura għall-progressjonijiet ta' CA-125 u NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI ta' 95%: 0.52-0.75, valur p log-rank ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 12.0-il-xahar fil-grupp CPP u 18.2 xhur fil-grupp CPB15+.
- L-analiżi ta' PFS kif determinata mill-kumitat ta' evalwazzjoni indipendenti (ċensura għal NPT) uriet proporzjon ta' periklu stratifikat ta' 0.62 (CI ta' 95%: 0.50-0.77, valur p log-rank ta' naħa waħda < 0.0001) meta CPB15+ huwa mqabbel ma' CPP, b'PFS medjana ta' 13.1 fil-grupp CPP u ta' 19.1 xahar fil-grupp CPB15+.

Analizi tas-sottogrupp ta' PFS skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija huma miġbura fil-qosor f'tabella 17. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analiżi ta' PFS kif muri f'tabella 16.

**Tabella 17. Riżultati ta' PFS<sup>1</sup> skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħħija minn studju GOG-0218**

| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju III bi tneħħija ottimali <sup>2,3</sup>    |                  |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                   | CPP<br>(n = 219) | CPB15<br>(n = 204)   | CPB15+<br>(n = 216)  |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 12.4             | 14.3                 | 17.5                 |
| Proporzjon ta' periklu<br>(CI ta' 95%) <sup>4</sup>                               |                  | 0.81<br>(0.62, 1.05) | 0.66<br>(0.50, 0.86) |
| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju III bi tneħħija mhux ottimali <sup>3</sup> |                  |                      |                      |
|                                                                                   | CPP<br>(n = 253) | CPB15<br>(n = 256)   | CPB15+<br>(n = 242)  |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 10.1             | 10.9                 | 13.9                 |
| Proporzjon ta' periklu<br>(CI ta' 95%) <sup>4</sup>                               |                  | 0.93<br>(0.77, 1.14) | 0.78<br>(0.63, 0.96) |
| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju IV                                         |                  |                      |                      |
|                                                                                   | CPP<br>(n = 153) | CPB15<br>(n = 165)   | CPB15+<br>(n = 165)  |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 9.5              | 10.4                 | 12.8                 |
| Proporzjon ta' Periklu<br>(CI ta' 95%) <sup>4</sup>                               |                  | 0.90<br>(0.70, 1.16) | 0.64<br>(0.49, 0.82) |

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS speċifikata mill-protokoll GOG evalwata mill-investigatur (la iċċensurata għall-progressjonijiet ta' CA-125 u lanqas iċċensurata għal NPT qabel il-progressjoni tal-marda) b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 25 ta' Frar, 2010.

<sup>2</sup> B'marda residwali sostanzjali.

<sup>3</sup> 3.7% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomised kellhom marda ta' stadju IIIB.

<sup>4</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll.

#### BO17707 (ICON7)

BO17707 kien studju ta' Fazi III, b'żewġ gruppi, multiċentriku, randomised, ikkontrollat, open-label li qabbel l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti b'kancer avanzat tal-epetilju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kancer primarju tal-peritonew b'FIGO stadju I jew IIA (grad 3 jew istoloġija ta' ċelluli ċari biss; n = 142), jew FIGO stadju IIB - IV (kull grad u kull tip ta' istoloġija, n = 1,386) wara kirurġija (NCI-CTCAE v.3). F'din il-prova intużat il-verżjoni tal-istadji ta' FIGO datata 1988.



Pazjenti li kienu rċevew terapija b'bevacizumab minn qabel jew terapija sistemika kontra l-kanċer għall-kanċer tal-ovarji minn qabel (eż., kimoterapija, terapija b'antikorp monoklonali, terapija b'inibitur ta' tyrosine kinase, jew terapija ormonali) jew radjoterapija fl-addome jew pelvi minn qabel kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 1,528 pazjent kienu randomised fi proporzjonijiet ugwali għaż-żewġ gruppi li ġejjin:

- Grupp CP: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli ta' 3 ġimgħat.
- Grupp CPB7.5+: Carboplatin (AUC 6) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) għal 6 ċikli ta' 3 ġimgħat flimkien ma' bevacizumab (7.5 mg/kg q3w) għal mhux aktar minn 12-il xahar (bevacizumab inbeda f'ċiklu 2 tal-kimoterapija jekk il-kura inbdiet fi żmien 4 ġimgħat mill-kirurgija jew fl-ewwel ċiklu jekk il-kura inbdiet aktar minn 4 ġimgħat wara l-kirurgija).

Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi fl-istudju kienu bojod (96%), l-età medjana kienet ta' 57 sena fiż-żewġ gruppi ta' kura, 25% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 50% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 1; 7% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom ECOG PS ta' 2. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom EOC (87.7%) segwit minn PPC (6.9%) u FTC (3.7%) jew tahlita tat-tliet oriġini (1.7%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO stadju III (it-tnejn 68%) segwit minn FIGO stadju IV (13% u 14%), FIGO stadju II (10% u 11%) u FIGO stadju I (9% u 7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura (74% u 71%) kellhom tumuri primarji bi ftit li xejn diffrenzjar (grad 3) fil-linja bażi. L-inċidenza ta' kull sotto tip istoloġiku ta' EOC kienet simili bejn il-gruppi ta' kura; 69% tal-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom tip istoloġiku ta' adenokarċinoma seruża.

Il-punt finali primarju kien PFS kif evalwata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST.

Il-prova lahqet l-oġġettiv primarju tagħha ta' titjib f'PFS. Imqabbla ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) waħedha fl-isfond ta' kura primarja, il-pazjenti li rċevew bevacizumab b'doża ta' 7.5 mg/kg q3w flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sa 18-il ċikli kellhom titjib statistikament sinifikanti f'PFS.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f'tabella 18.

**Tabella 18. Riżultati tal-effikaċja minn studju BO17707 (ICON7)**

| Sopravivenza mingħajr progressjoni               |                                         |                      |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                  | CP<br>(n = 764)                         | CPB7.5+<br>(n = 764) |
| PFS medjana (xhur) <sup>2</sup>                  | 16.9                                    | 19.3                 |
| Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] <sup>2</sup> | 0.86 [0.75; 0.98]<br>(valur p = 0.0185) |                      |
| Rata ta' rispons oġġettiv <sup>1</sup>           |                                         |                      |
|                                                  | CP<br>(n = 277)                         | CPB7.5+<br>(n = 272) |
| Rata ta' rispons                                 | 54.9%                                   | 64.7%                |
|                                                  | (valur p = 0.0188)                      |                      |
| Sopravivenza globali <sup>3</sup>                |                                         |                      |
|                                                  | CP<br>(n = 764)                         | CPB7.5+<br>(n = 764) |
| Medjan (xhur)                                    | 58.0                                    | 57.4                 |
| Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]              | 0.99 [0.85; 1.15]<br>(valur p = 0.8910) |                      |

<sup>1</sup> Pazjenti b'marda li setgħet tikejjel fil-linja bażi.

<sup>2</sup> Analizi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 30 ta' Novembru 2010.

<sup>3</sup> Analizi finali tas-sopravivenza globali mwettqa meta 46.7% tal-pazjenti kienu mietu b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 31 ta' Marzu 2013.

L-analizi primarja ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 28 ta' Frar 2010 uriet proporzjon ta' periklu mhux stratifikat ta' 0.79 (CI ta' 95%: 0.68-0.91, valur p log-rank ta' żewġ naħat 0.0010) b'PFS medjana ta' 16.0 il-xahar fil-grupp CP u ta' 18.3 xhur fil-grupp CPB7.5+.

Analizi ta' PFS ta' sottogrupp skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħhija hija miġbura fil-qosor f'tabella 19. Dawn ir-riżultati juru r-robustezza tal-analizi ta' PFS kif muri f'tabella 18.

**Tabella 19. Riżultati ta' PFS<sup>1</sup> skont l-istadju tal-marda u l-istat ta' tneħhija minn studju BO17707 (ICON7)**

| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju III bi tneħhija ottimali <sup>2,3</sup>    |                 |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
|                                                                                   | CP<br>(n = 368) | CPB7.5+<br>(n = 383) |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 17.7            | 19.3                 |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) <sup>4</sup>                                  |                 | 0.89<br>(0.74, 1.07) |
| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju III bi tneħhija mhux ottimali <sup>3</sup> |                 |                      |
|                                                                                   | CP<br>(n = 154) | CPB7.5+<br>(n = 140) |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 10.1            | 16.9                 |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) <sup>4</sup>                                  |                 | 0.67<br>(0.52, 0.87) |
| Pazjenti randomised b'marda ta' stadju IV                                         |                 |                      |
|                                                                                   | CP<br>(n = 97)  | CPB7.5+<br>(n = 104) |
| PFS Medjana (xhur)                                                                | 10.1            | 13.5                 |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) <sup>4</sup>                                  |                 | 0.74<br>(0.55, 1.01) |

<sup>1</sup> Analizi ta' PFS evalwata mill-investigatur b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 30 ta' Novembru 2010.

<sup>2</sup> Bi jew mingħajr marda residwali sostanzjali.

<sup>3</sup> 5.8% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti randomised kellhom marda ta' stadju IIIB.

<sup>4</sup> Imqabbel mal-grupp ta' kontroll.

### *Kanċer rikorrenti tal-ovarji*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fil-kura ta' kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew ġew studjati fi tliet provi ta' fażi III (AVF4095g, MO2224 u GOG-0213) b'popolazzjonijiet ta' pazjenti u korsijiet ta' kimoterapija differenti.

- AVF4095g evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u gemcitabine, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensittivi għall-platinu.
- GOG-0213 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, segwit minn bevacizumab bħala sustanza waħedha f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew sensitтив għall-platinu.
- MO2224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat f'pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew rezistenti għall-platinu.

### *AVF4095g*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fil-kura ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensitтив għall-platinu, li ma rċevewx

kimoterapija minn qabel f'ambjent rikorrenti jew kura minn qabel b'bevacizumab, kienu studjati fi prova ta' fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo (AVF4095g). L-istudju qabbel l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija ta' carboplatin u gemcitabine u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab b'halha sustanza waħedha sal-progressjoni, ma' carboplatin u gemcitabine waħedhom.

Pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritoneu iddokumentat b'mod istoloġiku li kien hureġ mill-ġdid > 6 xhur wara kimoterapija bbażata fuq platinu li ma kienux irċevew kimoterapija f'ambjent rikorrenti u li ma kienux irċevew terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati lejn ir-riċettur ta' VEGF biss kienu inklużi fl-istudju.

Total ta' 484 pazjent b'marda li titkejjel kienu randomised 1:1 għal wieħed minn dawn:

- Carboplatin (AUC 4, ġurnata 1) u gemcitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup> f'ġurnata 1 u 8) u plaċebo fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn plaċebo (kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli.
- Carboplatin (AUC 4, ġurnata 1) u gemcitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup> f'ġurnata 1 u 8) u bevacizumab (15 mg/kg ġurnata 1) fl-istess waqt kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 10 ċikli segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli

Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni bbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.0. modifikat. Punti finali addizzjonali kienu jinkludu rispons oġġettiv, tul tar-rispons, sopravivenza globali u sigurtà. Saret ukoll valutazzjoni indipendenti tal-punt finali primarju.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f'tabella 20.

**Tabella 20. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AVF4095g**

| Sopravivenza mingħajr progressjoni     |                               |                                   |                            |                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                                        | Valutazzjoni tal-investigatur |                                   | Valutazzjoni IRC           |                                   |
|                                        | Plaċebo + C/G<br>(n = 242)    | Bevacizumab +<br>C/G<br>(n = 242) | Plaċebo + C/G<br>(n = 242) | Bevacizumab<br>+ C/G<br>(n = 242) |
| Mhux iċċensurat għal NPT               |                               |                                   |                            |                                   |
| PFS medjana (xhur)                     | 8.4                           | 12.4                              | 8.6                        | 12.3                              |
| Proporzjon ta' periklu<br>(CI ta' 95%) | 0.524 [0.425, 0.645]          |                                   | 0.480 [0.377, 0.613]       |                                   |
| Valur p                                | < 0.0001                      |                                   | < 0.0001                   |                                   |
| Iċċensutat għal NPT                    |                               |                                   |                            |                                   |
| PFS medjana (xhur)                     | 8.4                           | 12.4                              | 8.6                        | 12.3                              |
| Proporzjon ta' periklu<br>(CI ta' 95%) | 0.484 [0.388, 0.605]          |                                   | 0.451 [0.351, 0.580]       |                                   |
| Valur p                                | < 0.0001                      |                                   | < 0.0001                   |                                   |
| Rata ta' rispons oġġettiv              |                               |                                   |                            |                                   |
|                                        | Valutazzjoni tal-investigatur |                                   | Valutazzjoni IRC           |                                   |
|                                        | Plaċebo + C/G<br>(n = 242)    | Bevacizumab +<br>C/G<br>(n = 242) | Plaċebo + C/G<br>(n = 242) | Bevacizumab<br>+ C/G<br>(n = 242) |
| % ta' pazjenti b'rispons<br>oġġettiv   | 57.4%                         | 78.5%                             | 53.7%                      | 74.8%                             |
| Valur p                                | < 0.0001                      |                                   | < 0.0001                   |                                   |

| Sopravivenza globali                   |                            |                                |
|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|                                        | Plaċebo + C/G<br>(n = 242) | Bevacizumab + C/G<br>(n = 242) |
| OS medjana (xhur)                      | 32.9                       | 33.6                           |
| Proporzjon ta' periklu<br>(CI ta' 95%) | 0.952 [0.771, 1.176]       |                                |
| Valur p                                | 0.6479                     |                                |

Analizi tas-sottogruppi ta' PFS dipendenti fuq rikorrenza mill-aħħar terapija ta' platinu huma miġbura fil-qosor f'tabella 21.

**Tabella 21. Sopravivenza mingħajr progressjoni skont iż-żmien mill-aħħar terapija ta' platinu sa rikorrenza**

|                                                     | Valutazzjoni tal-investigatur |                                |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Żmien mill-aħħar terapija ta' platinu sa rikorrenza | Plaċebo + C/G<br>(n = 242)    | Bevacizumab + C/G<br>(n = 242) |
| 6 - 12-il xahar (n = 202)                           |                               |                                |
| Medjan                                              | 8.0                           | 11.9                           |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)                 | 0.41 (0.29 - 0.58)            |                                |
| > 12-il xahar (n = 282)                             |                               |                                |
| Medjan                                              | 9.7                           | 12.4                           |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)                 | 0.55 (0.41 - 0.73)            |                                |

#### GOG-0213

GOG-0213, prova ta' fażi III, randomised, b'kontrolli u open label, studjat is-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, sensitiv għall-platinu, li ma rċievewx kimoterapija minn qabel f'ambjent rikorrenti. Ma kien hemm l-ebda kriterju ta' esklużjoni għal terapija anti-aġġoġenika minn qabel. L-istudju evalwa l-effett taż-żieda ta' bevacizumab ma' carboplatin + paclitaxel u l-kontinwazzjoni ta' bevacizumab bħala sustanza waħedha sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli meta mqabbla ma' carboplatin + paclitaxel waħedhom.

Total ta' 673 pazjent kienu randomised fi proporzjonijiet ugwali għaž-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- grupp ta' CP: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli.
- grupp ta' CPB: Carboplatin (AUC5) u paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV) u bevacizumab fl-istess waqt (15 mg/kg) kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab (15 mg/kg kull 3 ġimgħat) waħdu sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kemm fil-grupp ta' CP (80.4%) kif ukoll fil-grupp ta' CPB (78.9%) kienu bojod. L-età medjana kienet ta' 60.0 sena fil-grupp ta' CP u 59.0 sena fil-grupp ta' CPB. Il-maġġoranza tal-pazjenti (CP: 64.6%; CPB: 68.8%) kienu fil-kategorija ta' età ta' < 65 sena. Fil-linja bażi, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom GOG PS ta' 0 (CP: 82.4%; CPB: 80.7%) jew 1 (CP: 16.7%; CPB: 18.1%). GOG PS ta' 2 fil-linja bażi kien irrappurtat f'0.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' CP u f'1.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' CPB.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Il-punt finali ewlieni sekondarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*). Ir-riżultati huma ppreżentati fit-tabella 22.

**Tabella 22. Riżultati tal-effikaċja<sup>1,2</sup> mill-istudju GOG-0213**

| Punt finali primarju                                                          |                          |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|
| Sopravivenza globali (OS)                                                     | CP<br>(n = 336)          | CPB<br>(n = 337) |
| OS medjana (xhur)                                                             | 37.3                     | 42.6             |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (eCRF) <sup>a</sup>                       | 0.823 [CI: 0.680, 0.996] |                  |
| Valur p                                                                       | 0.0447                   |                  |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) (formola ta' reġistrazzjoni) <sup>b</sup> | 0.838 [CI: 0.693, 1.014] |                  |
| Valur p                                                                       | 0.0683                   |                  |
| Punt finali sekondarju                                                        |                          |                  |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)                                      | CP<br>(n = 336)          | CPB<br>(n = 337) |
| PFS medjana (xhur)                                                            | 10.2                     | 13.8             |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)                                           | 0.613 [CI: 0.521, 0.721] |                  |
| Valur p                                                                       | < 0.0001                 |                  |

<sup>1</sup> Analizi finali.

<sup>2</sup> Valutazzjonijiet tat-tumur u evalwazzjonijiet tar-rispons kienu determinati mill-investigaturi bl-użu tal-kriterji GOG RECIST (Linja gwida RECIST riveduta (verżjoni 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

<sup>a</sup> Il-proporzjon ta' periklu kien stmat minn mudelli ta' perikli proporzjonali Cox stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr platinu qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju għal kull eCRF (formola elettronika tar-rapport tal-każ - *electronic case report form*) u l-istat ta' tnehhija kirurgika sekondarja Iva/Le (Iva = randomised għal *cytoreduction* jew randomised biex ma ssirx *cytoreduction*; Le = mhux kandidat jew ma kkonsentiex għal *cytoreduction*).

<sup>b</sup> Stratifikati skont it-tul tal-intervall mingħajr trattament qabel ir-reġistrazzjoni f'dan l-istudju skont il-formola tar-reġistrazzjoni, u l-istat ta' tnehhija kirurgika sekondarja Iva/Le.

Il-prova lahqet l-għan primarju tagħha ta' titjib ta' OS. Trattament b'bevacizumab b'doża ta' 15 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) għal 6 u sa 8 ċikli, segwit minn bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sal-okkorrenza ta' tossiċità inaċċettabbli wassal, meta *data* kienet derivata minn eCRF, għal titjib klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti f'OS meta mqabbel ma' carboplatin u paclitaxel waħedhom.

#### MO22224

Studju MO22224 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija għall-kanċer rikorrenti tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew kanċer primarju tal-peritonew reżistenti għall-platinu. Dan l-istudju kien maħsub bħala valutazzjoni ta' fażi III b'żewġ gruppi, open-label u randomised ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija (CT + BV) kontra kimoterapija waħedha (CT).

Total ta' 361 pazjent kienu rreġistrati f'dan l-istudju u ngħataw kimoterapija (paclitaxel, topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat (PLD - *pegylated liposomal doxorubicin*) waħedha jew flimkien ma' bevacizumab:

- Grupp CT (kimoterapija waħedha):
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni IV ta' siegħa fi ġranet 1, 8, 15, u 22 kull 4 ġimgħat.
  - Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni IV ta' 30 minuta fi ġranet 1, 8, u 15 kull 4 ġimgħat. B'mod alternattiv, doża ta' 1.25 mg/m<sup>2</sup> tista' tingħata fuq 30 minuta fi ġranet 1-5 kull 3 ġimgħat.
  - PLD 40 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni IV ta' 1 mg/min f'ġurnata 1 biss kull 4 ġimgħat. Wara ċiklu 1, il-prodott mediċinali jista' jingħata bħala infużjoni ta' siegħa.

- Grupp CT + BV (kimoterapija flimkien ma' bevacizumab):
  - Il-kimoterapija magħżula kienet ikkombinata ma' bevacizumab 10 mg/kg IV kull ġimagħtejn (jew bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimghat jekk użat flimkien ma' topotecan 1.25 mg/m<sup>2</sup> fi ġranet 1-5 kull 3 ġimghat).

Pazjenti eliġibbli kellhom kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew kanċer primarju tal-peritonew li kellu progressjoni fi żmien < 6 xhur wara terapija preċedenti ta' platinu li kienet tikkonsisti minn minimu ta' 4 ċikli ta' terapija bi platinu. Il-pazjenti riedu jkunu mistennija li se jgħixu ≥ 12-il ġimgha u ma riedu jkunu rċevew l-ebda radjuterapija minn qabel lill-pelvi jew lill-addome. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu FIGO stadju IIIC jew stadju IV. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi kellhom Stat ta' Hila (PS - *Performance Status*) ta' ECOG ta' 0 (CT: 56.4% kontra CT + BV: 61.2%). Il-persentaġġ ta' pazjenti b'ECOG PS ta' 1 jew ≥ 2 kien ta' 38.7% u 5.0% fil-grupp ta' CT, u 29.8% u 9.0% fil-grupp ta' CT + BV. Hemm informazzjoni dwar ir-razza għal 29.3% tal-pazjenti u kważi l-pazjenti kollha kienu bojod. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 61.0 (firxa: 25–84) sena. Total ta' 16-il pazjent (4.4%) kellhom età ta' > 75 sena. Ir-rati globali ta' waqfien minhabba reazzjonijiet avversi kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 43.6% fil-grupp ta' CT + BV (il-biċċa l-kbira minhabba reazzjonijiet avversi ta' grad 2-3) u ż-żmien medjan sal-waqfien fil-grupp ta' CT + BV kien ta' 5.2 xhur meta mqabbel ma' 2.4 xhur fil-grupp ta' CT. Ir-rati ta' waqfien minhabba reazzjonijiet avversi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età ta' > 65 sena kienu ta' 8.8% fil-grupp ta' CT u 50.0% fil-grupp ta' CT + BV. L-HR għal PFS kien ta' 0.47 (CI ta' 95%: 0.35, 0.62) u 0.45 (CI ta' 95%: 0.31, 0.67) għas-sottogruppi ta' < 65 u ≥ 65, rispettivament.

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni, b'punti finali sekondarji inkluż ir-rata ta' rispons oġġettiv u s-sopravivenza globali. Ir-riżultati huma ppreżentati f' tabella 23.

**Tabella 23. Riżultati tal-effikaċja minn studju MO22224**

|                                          |                      |                      |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Punt finali primarju                     |                      |                      |
| Sopravivenza mingħajr progressjoni*      |                      |                      |
|                                          | CT<br>(n = 182)      | CT + BV<br>(n = 179) |
| Medjan (xhur)                            | 3.4                  | 6.7                  |
| Proporzjon ta’ periklu<br>(CI ta’ 95%)   | 0.379 [0.296, 0.485] |                      |
| valur p                                  | < 0.0001             |                      |
| Punti finali sekondarji                  |                      |                      |
| Rata ta’ rispons oġġettiv**              |                      |                      |
|                                          | CT<br>(n = 144)      | CT + BV<br>(n = 142) |
| % ta’ pazjenti b’rispons oġġettiv        | 18 (12.5%)           | 40 (28.2%)           |
| valur p                                  | 0.0007               |                      |
| Sopravivenza globali (analizi finali)*** |                      |                      |
|                                          | CT<br>(n = 182)      | CT + BV<br>(n = 179) |
| OS medjana (xhur)                        | 13.3                 | 16.6                 |
| Proporzjon ta’ periklu<br>(CI ta’ 95%)   | 0.870 [0.678, 1.116] |                      |
| valur p                                  | 0.2711               |                      |

L-analiżi kollha ppreżentati f'din it-tabella huma analiżi stratifikati.

\* Analizi primarja twettqet b'data meta waqqfet tingabar id-dejta ta' 14 ta' Novembru 2011.

\*\* Pazjenti randomised b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.

\*\*\* L-analiżi finali tas-sopravivenza globali twettqet meta kienu osservati 266 mewt, li jammontaw għal 73.7% tal-pazjenti rreġistrati.

Il-prova laqgħet l-għan primarju tagħha ta' titjib f'PFS. Meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija (paclitaxel, topotecan jew PLD) wahedha f'sitwazzjoni ta' reżistenza għall-platinu rikorrenti, il-pazjenti li rċewew bevacizumab b'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn (jew 15 mg/kg kull 3 ġimgħat jekk jintuża flimkien ma' 1.25 mg/m<sup>2</sup> topotecan fi granet 1-5 kull 3 ġimgħat) flimkien ma' kimoterapija u komplew jirċievu bevacizumab sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli kellhom titjib statistikament sinifikanti f'PFS. L-analiżi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapija (paclitaxel, topotecan u PLD) huma miġbura fil-qosor f'tabella 24.

**Tabella 24. Analizi esploratorja ta' PFS u OS skont il-koorti ta' kimoterapija**

|                                     | CT                | CT + BV |
|-------------------------------------|-------------------|---------|
| Paclitaxel                          | n = 115           |         |
| PFS medjana (xhur)                  | 3.9               | 9.2     |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 0.47 [0.31, 0.72] |         |
| OS medjana (xhur)                   | 13.2              | 22.4    |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 0.64 [0.41, 0.99] |         |
| Topotecan                           | n = 120           |         |
| PFS medjana (xhur)                  | 2.1               | 6.2     |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 0.28 [0.18, 0.44] |         |
| OS medjana (xhur)                   | 13.3              | 13.8    |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 1.07 [0.70, 1.63] |         |
| PLD                                 | n = 126           |         |
| PFS medjana (xhur)                  | 3.5               | 5.1     |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 0.53 [0.36, 0.77] |         |
| OS medjana (xhur)                   | 14.1              | 13.7    |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | 0.91 [0.61, 1.35] |         |

#### Kanċer tal-ghonq tal-utru

##### *GOG-0240*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' bevacizumab flimkien ma' kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u topotecan) fil-kura ta' pazjenti b'karċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-ghonq tal-utru kienu evalwati fi studju GOG-0240, prova randomised, b'erba' gruppi, open label, b'aktar minn ċentru wiehed ta' fażi III.

Total ta' 452 pazjent kienu randomised biex jirċievu:

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 24 siegħa f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 2, kull 3 ġimgħat (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 24 siegħa f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f'jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 2 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f'jum 2 (q3w); jew  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV f'jum 1 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f'jum 1 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 30 minuta fi granet 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 3 sigħat f'jum 1 u topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> IV fuq medda ta' 30 minuta fi ġranet 1-3 flimkien ma' bevacizumab 15 mg/kg IV f'jum 1 (q3w)

Pazjenti eligibbli kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża, karċinoma adenoskwamuża, jew adenokarċinoma persistenti, rikorrenti jew metastatika tal-ġhonq tal-utru li ma setgħetx tiġi kkurata permezz ta' kirurġija u/jew terapija ta' radjazzjoni u li ma kinux irċewew terapija minn qabel b'bevacizumab jew b'inibituri oħra ta' VEGF jew sustanzi mmirati għar-riċettur ta' VEGF.

L-età medjana kienet ta' 46.0 sena (firxa: 20-83) fil-grupp ta' kimo waħedha u ta' 48.0 sena (firxa: 22-85) fil-grupp ta' kimo + bevacizumab; b'9.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' kimo waħedha u 7.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' kimo + bevacizumab b'età 'l fuq minn 65 sena.

Mill-452 pazjent randomised fil-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (80.0% fil-grupp ta' kimo waħedha u 75.3% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab), kellhom karċinoma taċ-ċellula skwamuża (67.1% fil-grupp ta' kimo waħedha u 69.6% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab), kellhom marda persistenti/rikorrenti (83.6% fil-grupp ta' kimo waħedha u 82.8% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab), kellhom 1-2 siti metastatiċi (72.0% fil-grupp ta' kimo waħedha u 76.2% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab), kellhom involviment tal-glandoli limfatiċi (50.2% fil-grupp ta' kimo waħedha u 56.4% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab), u kellhom intervall mingħajr platinu ta' ≥ 6 xhur (72.5% fil-grupp ta' kimo waħedha u 64.4% fil-grupp ta' kimo + bevacizumab).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni u rata ta' rispons oġġettiv. Ir-riżultati mill-analiżi primarja u l-analiżi ta' segwitu huma ppreżentati skont il-kura b'bevacizumab u skont il-kura tal-Prova f'Tabelli 25 u 26, rispettivament.

**Tabella 25. Riżultati tal-effikaċja minn studju GOG-0240 skont il-kura b'bevacizumab**

|                                                                    | Kimoterapija<br>(n = 225)                              | Kimoterapija +<br>bevacizumab<br>(n = 227) |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Punt finali primarju                                               |                                                        |                                            |
| Sopravivenza globali - Analizi primarja <sup>6</sup>               |                                                        |                                            |
| Medjan (xhur) <sup>1</sup>                                         | 12.9                                                   | 16.8                                       |
| Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]                                | 0.74 [0.58, 0.94]<br>(valur p <sup>5</sup> = 0.0132)   |                                            |
| Sopravivenza globali - Analizi ta' segwitu <sup>7</sup>            |                                                        |                                            |
| Medjan (xhur) <sup>1</sup>                                         | 13.3                                                   | 16.8                                       |
| Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]                                | 0.76 [0.62, 0.94]<br>(valur p <sup>5,8</sup> = 0.0126) |                                            |
| Punti finali sekondarji                                            |                                                        |                                            |
| Sopravivenza minghajr progressjoni - Analizi primarja <sup>6</sup> |                                                        |                                            |
| PFS Medjana (xhur) <sup>1</sup>                                    | 6.0                                                    | 8.3                                        |
| Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%]                                | 0.66 [0.54, 0.81]<br>(valur p <sup>5</sup> < 0.0001)   |                                            |
| L-Ahjar rispons globali - Analizi primarja <sup>6</sup>            |                                                        |                                            |
| Dawk li rrispondew (rata ta' rispons <sup>2</sup> )                | 76 (33.8%)                                             | 103 (45.4%)                                |
| CI ta' 95% għal rati ta' rispons <sup>3</sup>                      | [27.6%, 40.4%]                                         | [38.8%, 52.1%]                             |
| Differenza fir-rati ta' rispons                                    | 11.60%                                                 |                                            |
| CI ta' 95% għad-differenza fir-rati ta' Rispons <sup>4</sup>       | [2.4%, 20.8%]                                          |                                            |
| Valur p (Test Chi-squared)                                         | 0.0117                                                 |                                            |



- 1 Stimi Kaplan-Meier.
- 2 Pazjenti u persentaġġ ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat; persentaġġ ikkalkulat fuq pazjenti b'marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi.
- 3 CI ta' 95% għal binomjali ta' kampjum wiehed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper.
- 4 CI ta' madwar 95% għad-differenza ta' żewġ rati bl-użu tal-metodu Hauck-Anderson.
- 5 Test log-rank (stratifikat).
- 6 Analizi primarja twettqet b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali.
- 7 Analizi ta' segwitu twettqet b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 07 ta' Marzu 2014.
- 8 Valur p muri għal skop deskrittiv biss.

**Tabella 26. Riżultati ta' sopravivenza globali mill-istudju GOG-0240 skont il-kura tal-prova**

| Paragun tal-Kura                                  | Fattur Iehor           | Sopravivenza globali - Analizi primarja <sup>1</sup><br>Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) | Sopravivenza globali - Analizi ta' segwitu <sup>2</sup><br>Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) |
|---------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bevacizumab vs. Mingħajr bevacizumab              | Cisplatin + Paclitaxel | 0.72 (0.51, 1.02)<br>(17.5 vs.14.3 xhur; p = 0.0609)                                        | 0.75 (0.55, 1.01)<br>(17.5 vs.15.0 xhur; p = 0.0584)                                           |
|                                                   | Topotecan + Paclitaxel | 0.76 (0.55, 1.06)<br>(14.9 vs. 11.9 xhur; p = 0.1061)                                       | 0.79 (0.59, 1.07)<br>(16.2 vs. 12.0 xhur; p = 0.1342)                                          |
| Topotecan + Paclitaxel vs. Cisplatin + Paclitaxel | Bevacizumab            | 1.15 (0.82, 1.61)<br>(14.9 vs. 17.5 xhur; p = 0.4146)                                       | 1.15 (0.85, 1.56)<br>(16.2 vs. 17.5 xhur; p = 0.3769)                                          |
|                                                   | Mingħajr bevacizumab   | 1.13 (0.81, 1.57)<br>(11.9 vs.14.3 xhur; p = 0.4825)                                        | 1.08 (0.80, 1.45)<br>(12.0 vs. 15.0 xhur; p = 0.6267)                                          |

<sup>1</sup> Analizi primarja twettqet b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 12 ta' Diċembru 2012 u hija meqjusa l-analizi finali.

<sup>2</sup> Analizi ta' segwitu twettqet b'data meta waqfet tingabar id-dejta ta' 07 ta' Marzu 2014; il-valuri p kollha huma murija għal skop deskrittiv biss.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, fil-karċinoma tas-sider, fl-adenokarċinoma tal-kolon u r-rektum, fil-karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċellula żgħira u mhux taċ-ċellula żgħira), fil-karċinoma tal-kliewi u tal-pelvi tal-kliewi (barra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma b'ċelluli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumur *rhabdoid* tal-kliewi), fil-karċinoma tal-ovarji (barra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tat-tubu fallopjan (barra rabdomajosarkoma u tumuri taċ-ċelluli ġerminali), fil-karċinoma tal-peritonew (barra blastomi u sarkomi) u fil-karċinoma tal-ġhonq u tal-corpus tal-utru.

### Glijoma ta' grad għoli

Attività kontra t-tumuri ma kienetx osservata f'żewġ studji aktar bikrija fost total ta' 30 tifel u tifla b'età ta' > 3 snin bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva meta kkurati b'bevacizumab u irinotecan (CPT 11). M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' bevacizumab fi tfal li għadhom kif ġew iddijanjestikati bi glijoma ta' grad għoli.

Fi studju ta' grupp wiehed (PBTC-022), 18-il tifel u tifla bi glijoma ta' grad għoli rikorrenti jew progressiva mhux fil-pons (inkluż 8 bi glijblastoma [WHO grad IV], 9 b'astrocitoma anaplastika [grad III] u wiehed jew waħda b'oligodendroglijoma anaplastika [grad III]) kienu kkurati b'bevacizumab (10 mg/kg) ġimagħtejn minn xulxin u wara b'bevacizumab flimkien ma' CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) darba kull ġimagħtejn sal-progressjoni. Ma kien hemm l-ebda risponsi radjoloġiċi oġġettivi (parzjali jew kompluti) (kriterji MacDonald). Tossiċità u reazzjonijiet avversi kienu jinkludu pressjoni arterjali għolja u gheja kif ukoll iskemija tas-CNS b'nuqqas newroloġiku akut.

F'serje retrospettiva b'istituzzjoni wahda, 12-il tifel u ifla konsekuttivi (2005 sa 2008) bi glijoma ta' grad għoli li rkadat jew progressiva (3 b'WHO grad IV, 9 bi grad III) kienu kkurati b'bevacizumab (10 mg/kg) u irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda rispons komplut u żewġ risponsi parzjali (kriterji MacDonald).

Fi studju randomised ta' fażi II (BO25041) total ta' 121 pazjent b'età ta'  $\geq 3$  snin sa  $<18$ -il sena bi glijoma ta' grad għoli (HGG - *high-grade glioma*) supratentorali jew infratentorali fiċ-ċerebellum, jew fil-pedunkulu li għadha kif ġiet ddijanostikata kienu trattati b'terapija ta' radjazzjoni (RT - *radiation therapy*) wara l-operazzjoni u temozolomide (T) wara din it-terapija flimkien ma' jew mingħajr bevacizumab: 10 mg/kg kull ġimagħtejn IV.

L-istudju ma ssodisfax il-punt finali primarju tiegħu li juri titjib sinifikanti ta' sopravivenza mingħajr avveniment (EFS - *event free survival*) (evalwat minn Kumitat Ċentrali ta' Analizi tar-Radjoloġija (CRRC - *Central Radiology Review Committee*)) meta bevacizumab kien miżjud mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel ma' RT/T waħedhom (HR = 1.44; CI ta' 95%: 0.90, 2.30). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' daww minn diversi analiżi tas-sensittività u f'sottogruppi klinikament rilevanti. Ir-riżultati għall-punti finali sekondarji kollha (EFS evalwata mill-investigatur, u ORR u OS) kienu konsistenti għall-fatt li ma wrew l-ebda titjib assoċjat maż-żieda ta' bevacizumab mal-grupp ta' RT/T meta mqabbel mal-grupp ta' RT/T waħedhom.

Żieda ta' bevacizumab ma' RT/T ma wrietx benefiċċju kliniku fl-istudju BO25041 f'60 pazjent pedjatriku li setgħu jiġu evalwati bi glijoma ta' grad għoli (HGG - *high-grade glioma*) supratentorali jew infratentorali fiċ-ċerebellum jew fil-pedunkulu li għadha kif ġiet ddijanostikata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

#### *Sarkoma tat-tessut artab*

Fi studju randomised ta' fażi II (BO20924) total ta' 154 pazjent ta' età minn  $\geq 6$  xhur sa  $< 18$ -il sena b'rabdomiosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomiosarkoma li kienu għadhom kif ġew dijanostikati kienu ttrattati b'kura standard (Induzzjoni b'IVADO/IVA +/- terapija lokali segwit minn vinorelbine u cyclophosphamide bħala manteniment) bi jew mingħajr bevacizumab (2.5 mg/kg/ġimgħa) għal perjodu totali ta' trattament ta' madwar 18-il xahar. Fiż-żmien tal-analiżi primarju finali, il-punt finali primarju ta' EFS minn analiżi ċentrali indipendenti ma warietx differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b'HR ta' 0.93 (CI ta' 95%: 0.61, 1.41; valur p = 0.72). Id-differenza f'ORR għal kull analiżi ċentrali indipendenti kienet ta' 18% (CI: 0.6%, 35.3%) bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-ftit pazjenti li kellhom tumor li seta' jiġi evalwat fil-linja bażi u li kellhom rispons ikkonfermat qabel ma rċevew xi terapija lokali: 27/75 pazjent (36.0%, CI ta' 95%: 25.2%, 47.9%) fil-grupp bil-Kimo u 34/63 pazjent (54.0%, CI ta' 95%: 40.9%, 66.6%) fil-grupp ta' Bv + Kimo. L-analiżi tas-Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) finali ma wriet l-ebda benefiċċju kliniku sinifikanti taż-żieda ta' bevacizumab ma' kimoterapija f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Iż-żieda ta' bevacizumab ma' kura standard ma wrietx benefiċċju kliniku fil-prova klinika BO20924, f'71 pazjenti tfal (b'età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena) b'rabdomiosarkoma metastatika u sarkoma tat-tessut l-artab mhux rabdomiosarkoma li setgħu jiġu evalwati (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi, inklużi reazzjonijiet avversi u reazzjonijiet avversi serji ta' grad  $\geq 3$ , kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Ma seħħewx reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt fl-ebda grupp ta' trattament; l-imwiet kollha kienu attribwiti għall-progressjoni tal-marda. Żieda ta' bevacizumab ma' trattament b'kura standard multimodali deher li kienet ittollerata f'din il-popolazzjoni pedjatrika.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' bevacizumab huwa disponibbli minn għaxar provi kliniċi f'pazjenti b'tumuri solidi. Fil-provi kliniċi kollha, bevacizumab ingħata bħala infużjoni IV. Ir-rata ta' infużjoni kienet ibbażata fuq it-tollerabilità, b'tul ta' infużjoni fil-bidu ta' 90 minuta. Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet lineari f'dożi li varjaw minn 1 sa' 10 mg/kg.

### Distribuzzjoni

Il-valur tipiku tal-volum ċentrali ( $V_c$ ) kien ta' 2.73 L u 3.28 L għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, li huwa fil-firxa li kienet deskritta għal IgGs u antikorpi monoklonali oħra. Il-valur tipiku tal-volum periferali ( $V_p$ ) kien ta' 1.69 L u 2.35 L għall-pazjenti nisa u rġiel rispettivament, meta bevacizumab jingħata flimkien ma' sustanzi anti-neoplastiċi. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom  $V_c$  akbar (+ 20%) minn pazjenti nisa.

### Bijotrasformazzjoni

Analizi tal-metaboliżmu ta' bevacizumab fil-fniek wara doża waħda IV ta'  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab indikat li l-profil metaboliku tiegħu kien simili għal dak mistenni minn molekola IgG nattiva li ma teħilx ma' VEGF. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' bevacizumab huma simili għal IgG endoġenu i.e. primarjament permezz ta' kataboliżmu proteolitiku mal-ġisem kollu, inkluż ċelluli tal-endotelju, u ma jiddependix primarjament minn eliminazzjoni mill-kliewi u l-fwied. Twaħħil ta' IgG mar-riċettur ta' FcRn jirriżulta fi protezzjoni mill-metaboliżmu ċellulari u *half-life* terminali twila.

### Eliminazzjoni

Il-valur tat-tneħħija huwa, bejn wieħed u ieħor, ugwali għal 0.188 u 0.220 L/kuljum għall-pazjenti nisa u rġiel, rispettivament. Wara aġġustament għall-piż tal-ġisem, pazjenti rġiel kellhom tneħħija ta' bevacizumab oġhla (+ 17%) min-nisa. Skont il-mudell ta' żewġ kompartimenti, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija ta' 18-il ġurnata għall-pazjenta femminili tipika u ta' 20 ġurnata għall-pazjent maskili tipiku.

Albumina baxxa u ammont għoli ta' tumor ġeneralment huma indikattivi tas-severità tal-marda. It-tneħħija ta' bevacizumab kienet madwar 30% aktar malajr f'pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina fis-serum u 7% aktar malajr f'individwi b'ammont oġhla ta' tumor meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'valuri medjana ta' albumina u ta' ammont ta' tumor.

### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ġiet analizzata f'pazjenti adulti u pedjatriċi sabiex jiġu evalwati l-effetti ta' karatteristiċi demografiċi. Fl-adulti r-riżultati ma wrew l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' bevacizumab f'relazzjoni ma' l-età.

### Indeboliment renali

Peress li l-kliewi mhumiex l-organu maġġur għall-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' bevacizumab f'pazjenti b'indeboliment renali.

### Indeboliment tal-fwied

Peress li l-fwied mhuwiex l-organu maġġur għall-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni ta' bevacizumab, ma sarux provi sabiex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' bevacizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab giet evalwata f' 152 tifel u tifla, adolexxenti u adulti żagħżagħ (7 xhur sa 21 sena, 5.9 sa 125 kg) minn 4 provi kliniċi bl-użu ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ir-riżultati farmakokinetiċi juru li t-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' bevacizumab kienu komparabbli bejn pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażagħ meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem, b'xejra ta' tnaqqis fl-esponiment ma tnaqqis fil-piż tal-ġisem. L-età ma kinitx assoċjata mal-farmakokinetika ta' bevacizumab meta kien ikkunsidrat il-piż tal-ġisem.

Il-farmakokinetika ta' bevacizumab kienet ikkaratterizzata tajjeb permezz tal-mudell tal-PK tal-popolazzjoni pedjatrika f' 70 pazjent fi studju BO20924 ((1.4 sa 17.6 snin; 11.6 sa 77.5 kg) u 59 pazjent fi studju BO25041 (1 sa 17-il sena; 11.2 sa 82.3 kg). Fi studju BO20924, l-esponiment għal bevacizumab ġeneralment kien inqas meta mqabbel ma' pazjent adult tipiku bl-istess doża. Fi studju BO25041, l-esponiment għal bevacizumab kien simili meta mqabbel ma' adult tipiku bl-istess doża. Fiż-żewġ studji, kien hemm xejra ta' tnaqqis fl-esponiment għal bevacizumab ma' tnaqqis fil-piż tal-ġisem.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studju li dam sa 26 ġimgħa f' xadini cynomolgus, giet osservata physeal dysplasia f' annimali frieħ bi plejt ta' tkabbir miftuħa, b'konċentrazzjonijiet fis-serum ta' bevacizumab anqas mill-konċentrazzjonijiet fis-serum medji terapewtiċi stmati fil-bniedem. Fil-fniek, bevacizumab intwera li jinibixxi l-fejqan tal-ferita f' doži inqas mid-doża klinika proposta. Effetti fuq il-fejqan tal-ferita intwerew li kienu riversibbli kompletament.

Ma sarux studji biex jivvalutaw il-potenzjal mutageniku u karċinogeniku ta' bevacizumab.

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Iżda huwa mistenni li jkun hemm effett avvers fuq il-fertilità fin-nisa minhabba li studji ta' tossiċità b' doża ripetuta fl-annimali wrew impediment fil-maturazzjoni tal-follikoli tal-ovarju u tnaqqis/nuqqas għal kollox tal-corpora lutea u tnaqqis assoċjat fil-piż tal-ovarju u tal-utru, kif ukoll tnaqqis fin-numru ta' ċikli menstruwali.

Bevacizumab intwera li huwa embrijotossiku u teratoġeniku meta nghata lill-fniek. Effetti osservati ikludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm u tal-fetu, żieda fin-numru ta' assorbiment mill-ġdid ta' feti u żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet speċifiċi kbar u skeletali fil-fetu. Riżultati avversi fil-fetu kienu osservati fid-doži kollha studjati, li minnhom l-anqas doża rriżultat f'konċentrazzjonijiet medji fis-serum ta' madwar 3 darbiet akbar milli fil-bnedmin li rċevew 5 mg/kg kull ġimagħtejn. Informazzjoni dwar malformazzjonijiet tal-fetu osservati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq huma pprovduti fis-sezzjonijiet 4.6 Fertilità, tqala u treddiġ u 4.8 Effetti mhux mixtieqa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Trehalose dihydrate  
Sodium phosphate  
Polysorbate 20  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f' sezzjoni 6.6.

Kien osservat profil ta' degradazzjoni li jiddependi mill-konċentrazzjoni meta dilwit ma' soluzzjonijiet ta' glukosju (5%).

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuh

Sentejn.

#### Prodott mediċinali dilwit

Stabilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu ntweriet għal 35 ġurnata f'temperatura ta' 2°C sa' 8°C flimkien ma' 48 siegħa addizzjonali f'temperatura ta' mhux aktar minn 30°C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Mid-derha mikrobijoloġika, dan il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħin u l-kondizzjonijiet ta' hażna ta' waqt l-użu huma r-responsabbilita ta' min qed jużah u normalment ma jkunx aktar minn 24 siegħa f'2°C sa' 8°C, sakemm id-dilwazzjoni ma saritx taht kondizzjonijiet ikkontrollati u assettiċi ivalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

4 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 100 mg ta' bevacizumab.

16 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp (lasktu butyl) li fih 400 mg ta' bevacizumab.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Thawwadx il-kunjett.

MVASI għandu jiġi ppreparat minn professjonijist fil-kura tas-saħħa permezz ta' teknika asettika sabiex tiġi assicurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Għandhom jintużaw labra u siringa sterili biex jiġi ppreparat MVASI.

L-ammont neċessarju ta' bevacizumab għandu jingibed u jiġi dilwit sal-volum tal-ġhoti meħtieġ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni finali ta' bevacizumab għandha tinżamm fil-firxa ta' 1.4 mg/mL sa 16.5 mg/mL. Fil-maġġoranza tal-okkażjonijiet l-ammont neċessarju ta' MVASI jista' jiġi dilwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sa volum totali ta' 100 mL.

Prodotti mediċinali li jingħataw fid-demmi iridu jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti.

Ma ġewx osservati l-ebda inkompatibilitajiet bejn MVASI u polyvinyl chloride jew boroż tal-polyolefin jew settijiet tal-infuzjoni.

Peress li l-prodott ma fihx preservattivi, MVASI huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2018  
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Settembru 2022

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOGIKA(ĊI) ATTIVA/I U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

Amgen Inc  
1 Amgen Center Drive  
91320 Thousand Oaks  
California  
L-ISTATI UNITI

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.



## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' bevacizumab f'4 mL ta' konċentrat.

100 mg/4 mL

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-frیża.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1246/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

MVASI 25 mg/mL konċentrat sterili  
bevacizumab  
IV

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

100 mg/4 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Bevacizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 400 mg ta' bevacizumab f' 16 mL ta' konċentrat.

400 mg/16 mL

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-frیża.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1246/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

MVASI 25 mg/mL konċentrat sterili  
bevacizumab  
IV

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

400 mg/16 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni bevacizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum MVASI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża MVASI
3. Kif għandek tuża MVASI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen MVASI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum MVASI u għalxiex jintuża

MVASI fih is-sustanza attiva bevacizumab, li hija antikorp monoklonali umanizzat (tip ta' proteina li normalment tiġi magħmula mis-sistema immuni biex tgħin tiddefendi lill-ġisem minn infezzjoni u kanċer). Bevacizumab jingħaqad b'mod selettiv ma' proteina msejja fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) uman, li tinstab fuq il-kisja ta' ġewwa ta' vini/arterji tad-demm u tal-kanali tal-limfa fil-ġisem. Il-proteina VEGF tikkawża l-iżvilupp ta' kanali tad-demm ġo tumuri; dawn il-kanali tad-demm jipprovdu nutrijenti u ossiġnu lit-tumur. Kif bevacizumab jingħaqad ma' VEGF, it-tkabbir tat-tumur jiġi mwaqqaf billi jimblokka l-iżvilupp tal-kanali tad-demm li jipprovdu n-nutrijenti u l-ossiġnu lit-tumur.

MVASI huwa medicina li tintuża għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat fil-musrana l-kbira, i.e. fil-kolon jew rektum. MVASI se jingħata flimkien ma' kura ta' kimoterapija li fiha medicina fluoropyrimidine.

MVASI jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li mmetastatizza. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tas-sider, jiġi amministrat ma' prodott medicinali għall-kimoterapija msejjaħ paclitaxel jew capecitabine.

MVASI jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat, taċ-ċelluli mhux zġħar fil-pulmun. MVASI se jingħata flimkien ma' kors ta' kimoterapija li fih platinum.

MVASI jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux zġħar tal-pulmun meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom mutazzjonijiet speċifiċi ta' proteina msejja riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-epidermide (EGFR - *epidermal growth factor receptor*). MVASI se jingħata flimkien ma' erlotinib.

MVASI jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-kliewi. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-kliewi, ser jingħata ma' tip ta' medicina oħra li tissejjaħ interferon.

MVASI jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew. Meta jintuża għall-pazjenti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew kanċer primarju tal-peritonew, se jingħata flimkien ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu falloppjan jew kanċer primarju tal-peritonew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar darba li huma ġew ikkurati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinu, MVASI se jingħata flimkien ma' carboplatin u gemcitabine jew ma' carboplatin u paclitaxel.

Meta jintuża għal dawk il-pazjenti adulti b'kanċer avanzat tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubu falloppjan jew kanċer primarju tal-peritonew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat qabel 6 xhur wara l-aħħar darba li huma ġew ikkurati b'kors ta' kimoterapija li fih sustanza ta' platinu, MVASI se jingħata flimkien ma' paclitaxel, jew topotecan, jew doxorubicin liposomal pegilat.

MVASI jintuża wkoll għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru. MVASI se jingħata flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew, b'mod alternattiv, paclitaxel u topotecan lil pazjenti li ma jistgħux jirċievu terapija bi platinu.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża MVASI

### Tużax MVASI:

- jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal bevacizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għall-prodotti derivati minn ċelluli tal-Ovarju ta' Hamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) jew għal xi antikorpi rikombinati umani jew umanizzati oħra.
- jekk inti tqila.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża MVASI

- Huwa possibli li MVASI jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' perforazzjonijiet fil-ħajt addominali. Jekk għandek kondizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni addominali (eż. divertikulite, ulċeri fl-istonku, kolite assoċjata ma' kimoterapija), jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- MVASI jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' konnessjoni jew passaġġ mhux normali bejn żewġ organi jew kanali. Ir-riskju li tiżviluppa konnessjonijiet bejn il-vagina u kwalunkwe parti tal-musrana jista' jizdied jekk għandek kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru.
- MVASI jista' jżid ir-riskju ta' fsada jew iżid ir-riskju ta' problemi bil-fejqan tal-ferita wara kirurġija. Jekk se tagħmel operazzjoni, jekk kellek operazzjoni maġġuri f'dawn l-aħħar 28 ġurnata, jew jekk għad għandek ferita ta' wara operazzjoni li għada ma fieqitx, m'għandek tingħata din il-medicina.
- MVASI jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-kisja tal-musrana jew problemi bil-fejqan tal-feriti.
- MVASI jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. Jekk għandek pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'medicini għall-pressjoni għolja, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek għax huwa importanti li taċċerta ruhek li l-pressjoni tad-demm tiegħek hija taħt kontroll qabel tinbeda kura b'MVASI.
- MVASI jżid ir-riskju li jkollok proteina fl-awrina tiegħek speċjalment jekk diġà għandek pressjoni għolja.
- Ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fl-arterji tiegħek (tip ta' kanal tad-demm) jista' jizdied jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk għandek id-dijabete jew jekk kellek emboli tad-demm fl-arterji tiegħek qabel. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek peress li emboli tad-demm jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb u puplesija.
- MVASI jista' jżid ukoll ir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demm).

- MVASI jista' jikkawża fsada, speċjalment fsada relatata mat-tumur. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk int jew il-familja tiegħek għandkom tendenza li ssofru minn problemi ta' fsada jew jekk qed tiehu mediċini li jraqu d-demm għall-kwalunkwe raġuni.
- Huwa possibbli li MVASI jista' jikkawża fsada fil-moħħ u madwar il-moħħ tiegħek. Jekk għandek kanċer metastatiku li jaffettwa l-moħħ, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Huwa possibbli li MVASI jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-pulmun tiegħek, inkluż tisogħol jew tobżoq demm. Jekk innotajt dan qabel jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek.
- MVASI jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa qalb dgħajfa. Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk xi darba irċievejt anthracyclines (per eżempju doxorubicin, tip speċifiku ta' kimoterapija użat biex jikkura xi kanċers) jew ħadt radjuterapija f'sidrek, jew jekk għandek mard tal-qalb.
- MVASI jista' jikkawża infezzjonijiet u numru mnaqqas ta' newtrofili (tip ta' ċellula tad-demm importanti għall-protezzjoni tiegħek kontra l-batterja).
- Huwa possibbli li MVASI jista' jikkawża sensittività eċċessiva (inkluż xokk anafilattiku) u/jew reazzjonijiet għall-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni tiegħek tal-mediċina). Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk qabel kellek problemi wara injezzjonijiet, bħal sturdament/sensazzjoni ta' hass hażin, qtugħ ta' nifs, nefha jew raxx tal-gilda.
- Effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) ġie assoċjata ma' kura b'MVASI. Jekk għandek uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew bla pressjoni għolja, jekk jogħġbok tkellem lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

Jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek anke jekk dawn id-dikjarazzjonijiet ta' fuq kienu jgħoddu għalik biss fil-passat.

Qabel ma tingħata MVASI jew waqt li tkun qed tiġi kkurat b'MVASI:

- jekk għandek jew kellek uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqla fl-xedaq, jew illaxkar ta' sinna għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatement.
- jekk tehtieg tagħmel kura invasiva fis-snien jew kirurġija fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat b'MVASI (bevacizumab), speċjalment waqt li qed tirċievi wkoll jew irċievejt injezzjoni ta' bisphosphonate fid-demm tiegħek.

Għandek mnejn tkun avżat biex tagħmel vista tas-snien qabel tibda l-kura b'MVASI.

## **Tfal u adolexxenti**

L-użu ta' MVASI mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena peress li s-sigurtà u l-benefiċċju ma ġewx stabbiliti f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Mewt ta' tessut tal-għadam (osteonekrosi) f'għadam minbarra x-xedaq kien irrappurtat f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena meta kkurati b'bevacizumab.

## **Mediċini oħra u MVASI**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Kombinazzjonijiet ta' MVASI ma' mediċina oħra msejjaħ sunitinib malate (preskriti għall-kanċer tal-kliewi u kanċer gastro-intestinali) jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji severi. Iddiskuti mat-tabib tiegħek biex tkun ċert li ma tħallatx dawn il-mediċini.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża terapija ibbażati fuq platinu jew taxane għall-kanċer tal-pulmun jew kanċer metastatiku tas-sider. Dawn it-terapiji flimkien ma' MVASI jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji severi.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar irċevejt, jew qed tirċievi, radjuterapija.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

M'għandekx tuża din il-medicina jekk inti tqila. MVASI jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-guf għax jista' jwaqqaf il-formazzjoni ta' kanali tad-demm godda. It-tabib tiegħek għandu javżak dwar l-użu ta' kontraċezzjoni waqt kura b'MVASI u għal tal-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' MVASI.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, tinqabad tqila waqt kura b'din il-medicina, jew qed tippjana li tinqabad tqila fil-futur qarib.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt kura b'MVASI u għal tal-anqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' MVASI, għax din il-medicina tista' tinterfieri mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

MVASI jista' jnaqqas il-fertilità femminili. Jekk jogħġbok ikkonsulta t-tabib tiegħek għall-aktar tagħrif.

Staqs li tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għall-parir qabel tiehu xi medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

MVASI ma ntweriex li jnaqqas l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem għodda jew magni. Madankollu, ngħas u ħass ħazin kienu rrapportati bl-użu ta' MVASI. Jekk ikollok sintomi li jaffettwaw il-vista jew il-koncentrazzjoni tiegħek, jew il-ħila tiegħek li tirreagixxi, issuqx u thaddimx magni qabel ma jgħaddu is-sintomi.

### **MVASI fih sodium**

#### MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (4 mL)

Din il-medicina fiha 5.4 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 4 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.3% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

#### MVASI 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (16 mL)

Din il-medicina fiha 21.7 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 16 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 1.1% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif għandek tuża MVASI**

### **Doża u frekwenza tal-ghotja**

Id-doża ta' MVASI li għandek b'zonn tiddependi fuq il-piż tiegħek u t-tip ta' kanċer li għandu jiġi kkurat. Id-doża rakkomandata hija ta' 5 mg, 7.5 mg, 10 mg jew 15 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża ta' MVASI li hi tajba għalik. Se tkun ikkurat/a b'MVASI darba kull gimagħtejn jew kull 3 ġimgħat. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi se jiddependu fuq kif qed tirrispondi għall-kura; għandek tkompli tirċievi din il-medicina sakemm MVASI jfalli milli jwaqqaf it-tkabbir tat-tumur tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

## **Mod ta' kif u mnejn jinghata**

Thawwadx il-kunjett. MVASI huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Skont id-doża preskritta lilek, biċċa mil-kontenut tal-kunjett ta' MVASI, jew il-kunjett kollu se jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' sodium chloride qabel l-użu. Tabib jew ners se ttik din is-soluzzjoni dilwita ta' MVASI permezz ta' infużjoni fil-vini (drip fil-vina tiegħek). L-ewwel infużjoni se tinghatalek fuq medda ta' 90 minuta. Jekk din tiġi ttollerata tajjeb it-tieni infużjoni tista' tinghatalek fuq medda ta' 60 minuta. Infużjonijiet oħra jistgħu jinghatawlek fuq medda ta' 30 minuta.

## **L-ghotja ta' MVASI għandha tiġi mwaqqfha temporanjament**

- jekk tiżviluppa pressjoni tad-demem għolja ħafna, li tirrekjedi kura b' medicini għall-pressjoni tad-demem għolja,
- jekk ikollok problema bil-fejqaq tal-ferita wara operazzjoni,
- jekk tagħmel operazzjoni.

## **L-ghotja ta' MVASI għandha tiġi mwaqqfha għal kollox jekk tiżviluppa**

- pressjoni tad-demem għolja ħafna, li ma' tistax tiġi ikkontrollata b' medicini għall-pressjoni għolja; jew f'daqqa għolietlek ħafna l-pressjoni tad-demem,
- il-preżenza ta' proteini fl-awrina flimkien ma nefha f' ġismek,
- perforazzjoni fil-ħajt addominali,
- konnessjoni mhux normali qisha pajp jew passaġġ bejn il-kanal tan-nifs u l-esofagu, bejn organi fuq ġewwa u l-ġilda, bejn il-vagina u kwalunkwe parti oħra tal-musrana jew bejn tessuti oħrajn li normalment mhumieks konnessi (fistula), u huma meqjusa mit-tabib tiegħek li huma severi,
- infezzjonijiet serji tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taħt il-ġilda,
- embolu (demem magħqud) fl-arterji,
- embolu (demem magħqud) fil-kanali tad-demem tal-pulmun tiegħek,
- fsada severa ta' kull tip.

## **Jekk tinghata MVASI aktar milli suppost**

- tista' taqbdem emigranja qawwija. Jekk jiġrilek hekk għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

## **Jekk tinsa tiehu doża ta' MVASI**

- it-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek tinghata id-doża li jmiss ta' MVASI. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

## **Jekk twaqqaf il-kura b'MVASI**

Li twaqqaf il-kura b'MVASI jista' jwaqqaf l-effetti fuq l-iżvilupp tat-tumur. Twaqqafx il-kura b'MVASI sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiewx elenkat f'dan il-fuljett.

L-effetti sekondarji mniżżla isfel ġew osservati meta MVASI inghata flimkien ma' kimoterapija. Dan ma jfissirx li dawn l-effetti sekondarji kienu neċessarjament ikkawżati biss minn MVASI.

### Reazzjonijiet allergiċi

Jekk ikollok reazzjoni allergika, għid lit-tabib tiegħek jew impjegat mediku minnufih. Is-sinjali jistgħu jinkludu: diffikultà biex tiegħu n-nifs jew uġiġħ fis-sider. Jista' jkollok ukoll esperjenza ta' ħmura jew ħmura fil-ġilda jew raxx, sirdat u tregħid, thossok ma tiflaħx (tqalligħ) jew tkun ma tiflaħx (rimettar), nefha, sturdament, qalbek thabbat tgħagġel u tintilef minn sensik.

### Għandek tfittex għajjnuna minnufih jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija taht.

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10), jinkludu:

- pressjoni tad-demm għolja,
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew is-saqajn,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli fid-demm, inkluż ċelluli bojod li jgħinu biex jiġġieldu kontra infezzjonijiet, (dan jista' jkun akkumpanjat minn deni), u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
- thossok debboli u bla enerġija,
- għeja,
- dijarea, tqalligħ, rimettar u uġiġħ addominali.

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), jinkludu:

- perforazzjoni addominali,
- fsada, inkluż fsada fil-pulmun f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux zġħar,
- imblokk tal-arterji minħabba embolu,
- imblokk tal-vini minħabba embolu tad-demm,
- imblokk tal-kanali tad-demm tal-pulmun minħabba embolu,
- imblokk tal-vini tar-riġlejn minħabba embolu tad-demm,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- problemi bil-fejqaq tal-ferita wara operazzjoni,
- ħmura, qxur, uġiġħ mal-mess, uġiġħ, jew infafet fis-swaba jew fis-saqajn,
- għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm imnaqqas,
- nuqqas ta' enerġija,
- disturb fl-istonku jew fil-musrana,
- uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi, debbulizza fil-muskoli,
- ħalq xott flimkien ma' għatx u/jew awrina mnaqqsa jew aktar skura,
- infjammazzjoni tal-kisja niedja tal-ħalq u l-musrana, pulmun u passaġġi tal-arja, apparat riproduttiv u tal-awrina,
- feriti fil-ħalq u fil-kanal mill-ħalq sal-istonku, li jistgħu juġġu u jikkawżaw diffikultà biex tibra',
- uġiġħ, inkluż uġiġħ ta' ras, uġiġħ ta' dahar u uġiġħ fil-pelvi u l-partijiet anali,
- gabra lokalizzata ta' materja,
- infezzjoni, speċjalment infezzjoni fid-demm jew fil-bużżieqa tal-awrina,
- provista mnaqqsa ta' demm għall-moħħ jew puplesija,
- ngħas,
- fsada mill-imnieher,
- zieda fir-rata li thabbat il-qalb (polz),
- sadd addominali jew fil-musrana,
- test tal-awrina mhux normali (proteina fl-awrina),
- qtuħ ta' nifs jew livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demm,
- infezzjonijiet tal-ġilda jew tas-saffi aktar fil-fond taht il-ġilda,



- fistula: konnessjoni mhux normali qisha pajp bejn l-organi interni u l-ġilda jew tessuti oħra li normalment ma jkunux konnessi, inklużi konnessjonijiet bejn il-vaġina u l-imsaren f'pazjenti b'kanċer tal-ġhonq tal-utru,
- reazzjonijiet allergiċi (is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura fil-wieċ, raxx, pressjoni baxxa jew pressjoni għolja, ossiġnu baxx fid-demm tiegħek, uġiġħ fis-sider, jew dardir/rimettar).

Effetti sekondarji severi, li jistgħu jkunu **rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000), jinkludu:

- reazzjoni allergika severa f'daqqa b'diffikultà biex tieħu n-nifs, nefħa, sturdament, qalbek tħabbat tghaġġel, joħroġlok l-ġharaq u tintilef minn sensik (xokk anafilattiku).

Effetti sekondarji severi ta' frekwenza **mhux magħrufa** (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli) jinkludu:

- Infezzjonijiet serji tal-ġilda jew fis-saffi aktar fondi taħt il-ġilda, speċjalment jekk kellek toqob fil-ħajt tal-musrana jew problemi bil-fejqaq tal-feriti,
- effett negattiv fuq il-ħila ta' mara li jkollha t-tfal (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal aktar rakkomandazzjonijiet),
- kondizzjoni fil-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjonijiet (attakki epilettiċi), uġiġħ ta' ras, konfużżjoni, u bidliet fil-vista (sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli jew PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome),
- sintomi li jissuġġerixxu bidliet fil-funzjoni normali tal-moħħ (uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużżjoni, jew aċċessjonijiet), u pressjoni għolja,
- imblokk ta' kanal(i) tad-demmi żgħar ħafna fil-kliwi,
- pressjoni għolja b'mod mhux normali fil-vini/arterji tal-pulmun li gġiegħel lill-parti tal-lemin tal-qalb taħdem aktar minn normal,
- toqba fil-ħajt tal-kartilagi li jissepara l-immifsejn tal-immieher,
- toqba fl-istonku jew fl-imsaren,
- ferita miftuħa jew toqba fil-kisja tal-istonku jew tal-musrana ż-żgħira (is-sinjali jistgħu jinkludu uġiġħ addominali, tħossok minfuħ, ippurgar iswed qisgħu qatran jew demm fl-ippurgar tiegħek jew demm fir-rimettar tiegħek),
- fsada mill-parti t'isfel tal-musrana l-kbira,
- feriti fil-ħanek bl-ġhadma tax-xedaq mikxufa li ma jfiegħu u li jistgħu jkunu assoċjati ma' uġiġħ u infjammazzjoni tat-tessut tal-madwar (ara l-paragrafi taħt il-lista ta' effetti sekondarji għal rakkomandazzjonijiet oħra),
- toqba fil-bużżieqa tal-marrara (sintomi u sinjali jistgħu jinkludu uġiġħ addominali, deni, u tqalligh/rimettar),
- tkabbir u dghufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

### **Għandek tfittex għajnuna malajr kemm jista' jkun jekk issofri minn xi wieħed mill-effetti sekondarji msemmija taħt.**

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10), mhux severi jinkludu:

- stitikezza,
- nuqqas ta' aptit,
- deni,
- problemi fl-ġhajnejn (inkluż żieda fil-produzzjoni ta' dmugħ),
- bidliet fid-diskors,
- bidliet fis-sens tat-togħma,
- imnieher iqattar,
- ġilda xotta, qoxra u infjammazzjoni tal-ġilda, bilda fil-kulur tal-ġilda,
- telf tal-piż tal-ġisem,
- l-immieher jinfaraġ.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), mhux severi jinkludu:

- bidliet fil-vuċi u ħanqa.

Pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar li jkollhom l-effetti sekondarji li ġejjin:

- embolu fl-arterji li jista' jwassal għal puplessija jew attakk ta' qalb,
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, u ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad,
- dijarea,
- tqalligh,
- uġigh ta' ras,
- għeja,
- pressjoni għolja.

MVASI jista' wkoll jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju preskritti mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm, speċjalment newtrofili (tip wieħed ta' ċelluli bojod tad-demm li jgħinu biex jiproteġu kontra nfezzjonijiet); preżenza ta' proteina fl-awrina; tnaqqis tal-pottassju, sodju jew fosforu (minerali) fid-demm; żieda tal-livell taz-zokkor fid-demm; żieda ta' alkaline phosphatase (enzima) fid-demm; żieda tal-kreatinina fis-serum (proteina imkejla permezz ta' test tad-demm jiġi determinat kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliwi tiegħek); tnaqqis tal-emoglobina (jinstab fiċ-ċelluli l-homor tad-demm, li jgħorru l-ossigenu), li jista' jkun sever.

Uġigh fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ġrieħi fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqpla fix-xedaq, jew illaxkar ta' sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrosi). Għid lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok esperjenza ta' xi wieħed minn dawn.

Nisa li għadhom m'għaddewx mill-menopawza (nisa li għandhom ċiklu mestrwali) għandu mnejn jinnutaw li l-pirjids tagħhom isiru aktar irregolari jew jinqabzu u jista' jkollhom fertilità mnaqqsa. Jekk qed tikkunsidra li jkollok it-tfal għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel tibda l-kura tiegħek.

MVASI ġie żviluppat u magħmul għall-kura tal-kanċer billi jiġi injettat fid-demm. Ma ġiex żviluppat jew magħmul għall-injezzjoni fl-għajn. Għalhekk mhux awtorizzati biex jintuza b'dan il-mod. Meta bevacizumab jiġi injettat direttament fil-għajn (użu mhux approvat), jistgħu jseħħu l-effetti sekondarji li ġejjin:

- infezzjoni jew infjammazzjoni tal-boċċa tal-għajn,
- ħmura fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista tiegħek (floaters), uġigh fl-għajn,
- tara leħħa ta' dawl flimkien ma' frak żgħir jew tikek, li javanza għal telf ta' xi ftit mill-vista,
- tiegħek,
- żieda fil-pressjoni tal-għajn,
- fsada fl-għajn.

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħžen MVASI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara l-abbrevjazzjoni EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatament wara li jiġu dilwiti. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min jużahom u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ , sakemm is-soluzzjonijiet għall-infużjoni ma jkunux ġew ippreparati f'ambjent sterili. Meta d-dilwizzjoni tkun saret f'ambjent sterili, MVASI jkun stabbli għal 35 ġurnata f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  flimkien ma' 48 siegħa addizzjonali f'temperaturi ta' mhux aktar minn  $30^{\circ}\text{C}$ .

Tużax MVASI jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih MVASI**

- Is-sustanza attiva hi bevacizumab. Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' bevacizumab. Kull kunjett ta' 4 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 1.4 mg/mL meta dilwit kif rakkomandat. Kull kunjett ta' 16 mL ta' konċentrat fih 400 mg ta' bevacizumab, li jikkorrispondu għal 16.5 mg/mL meta dilwit kif rakkomandat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjoni (ara sezzjoni 2 – MVASI fih sodium).

### **Kif jidher MVASI u l-kontenut tal-pakkett**

MVASI huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar sa kemmxejn ikangi, bla kulur sa kemmxejn fl-isfar, f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastiku. Kull kunjett fih 100 mg bevacizumab f'4 mL ta' soluzzjoni jew 400 mg bevacizumab f'16 mL ta' soluzzjoni. Kull pakkett ta' MVASI fih kunjett wieħed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Amgen Technology (Ireland) UC,  
Pottery Road,  
Dun Laoghaire,  
Co. Dublin,  
L-Irlanda

**Manifattur**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANNESS IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal bevacizumab, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet anafilattoġdi huma inklużi fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC taħt "Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni". Madankollu, b'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar xokk anafilattiku mil-letteratura u minn rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittivi u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn bevacizumab u xokk anafilattiku hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom bevacizumab għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal bevacizumab is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom bevacizumab mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.