

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Equidacent 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab*.

Elke flacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg bevacizumab.

Elke flacon van 16 ml concentraat bevat 400 mg bevacizumab.

Voor verdunning en andere gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke flacon van 4 ml concentraat bevat 191 mg sorbitol (E420).

Elke flacon van 16 ml concentraat bevat 764 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot opalescente, kleurloze tot licht bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Bevacizumab, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, gevorderde, gemetastaseerde of

gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersend plaveiselcelhistologie.

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

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

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Gemetastaseerd colon- of rectum carcinoom (mCRC)

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

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

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

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

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

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie

Equidacent wordt naast platinumbevattende chemotherapie toegediend tot 6 behandelingskuren, gevolgd door Equidacent als monotherapie tot ziekteprogressie.

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

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

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

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

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

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

Het wordt aanbevolen de behandeling van Equidacent plus erlotinib voort te zetten totdat ziekteprogressie optreedt.

Raadpleeg de volledige productinformatie van erlotinib voor de doseringen wijze van toediening van erlotinib.

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

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

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

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

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

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

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

Cervixcarcinoom

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

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

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of

onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen: Bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Nierfunctiestoornis: De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis: De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

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

Wijze van toediening

Equidacent is voor intraveneus gebruik. De aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60 minuten durende infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

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

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Infusies met Equidacent dienen niet toegediend of gemengd te worden met glucose-oplossingen. Dit geneesmiddel dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de geneesmiddelen die genoemd zijn in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.8)

Patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maag darm- en galblaas perforaties wanneer zij behandeld worden met bevacizumab. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maag darm perforaties bij patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom, daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maag darm perforaties bij patiënten die behandeld worden met Equidacent voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom en alle patiënten met maag darm perforaties hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bestraling. De therapie moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maag darm perforatie ontwikkelen.

Maag darm-vaginale fistels in studie GOG-0240

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

Fistels buiten het maag darmstelsel (zie rubriek 4.8)

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

Complicaties bij de wondgenezing (zie rubriek 4.8)

Bevacizumab kan het proces van wondgenezing nadelig beïnvloeden. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of totdat de operatiewond geheel genezen is. Bij patiënten die complicaties bij de wondgenezing hebben meegemaakt gedurende de therapie dient behandeling achterwege te worden gelaten totdat de wond geheel genezen is. Behandeling moet achterwege worden gelaten voor een geplande operatie.

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

Hypertensie (zie rubriek 4.8)

Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met bevacizumab behandelde patiënten. De klinische veiligheidsgegevens suggereren dat de incidentie van hypertensie waarschijnlijk dosisafhankelijk is. Reeds bestaande hypertensie dient adequaat gecontroleerd te worden voordat de behandeling met Equidacent gestart wordt. Er is geen informatie over het effect van bevacizumab bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie aan het begin van de therapie. Bloeddrukcontrole gedurende de therapie wordt algemeen aanbevolen.

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

antihypertensieve therapie, of als bij de patiënt een hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie optreedt.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.8)

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

Proteïnurie (zie rubriek 4.8)

Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteïnurie wanneer ze behandeld worden met bevacizumab. Er zijn aanwijzingen dat alle graden (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) proteïnurie gerelateerd kunnen zijn aan de dosis. Het wordt aanbevolen voor het begin en gedurende de behandeling te controleren op proteïnurie door middel van urinesticks. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bevacizumab. Therapie dient permanent te worden gestopt bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen (NCI-CTCAE v.3).

Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

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

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

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

Veneuze trombo-embolie (zie rubriek 4.8)

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

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

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

Bloedingen

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

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

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

Pulmonaire bloedingen/hemoptyse

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

Aneurysma 's en arteriële dissecties

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

Congestief hartfalen (CHF) (zie rubriek 4.8)

Reacties die samenhangen met CHF werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. De bevindingen varieerden van asymptomatische afname van de linker ventriculaire ejectiefractie tot symptomatische CHF, waarbij behandeling of opname in het ziekenhuis nodig was. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte, zoals al aanwezige coronaire hartziekte of congestief hartfalen, met bevacizumab worden behandeld.

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

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

Neutropenie en infecties (zie rubriek 4.8)

Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febriele neutropenie of infectie met of

zonder ernstige neutropenie (inclusief enkele fatale gevallen) zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapiekuren in combinatie met bevacizumab in vergelijking tot chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerde borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom.

Overgevoeligheidsreacties/infusiereacties (zie rubriek 4.8)

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

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

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

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

Intravitreaal gebruik

Equidacent is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik.

Oogaandoeningen

Individuele gevallen en clusters van ernstige oculaire bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreaal gebruik van bevacizumab, bereid vanuit injectieflacons die zijn toegelaten voor intraveneuze toediening bij kankerpatiënten. Enkele van deze bijwerkingen zijn infectieuze endoftalmitis, intraoculaire ontsteking zoals steriele endoftalmitis, uveïtis en vitritis, loslaten van het netvlies, scheurtje in het retina pigmentepitheel, toegenomen intraoculaire druk, intraoculaire bloedingen, zoals glasvochtbloedingen of netvliesbloedingen, en conjunctivale bloedingen. Een aantal van deze bijwerkingen leidde tot verschillende mate van verlies van gezichtsvermogen, waaronder permanente blindheid.

Systemische bijwerkingen na intravitreaal gebruik

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

Ovariumfalen/vruchtbaarheid

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

Hulpstoffen met bekend effect

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van bevacizumab

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

Het effect van bevacizumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen.

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

Combinatie van bevacizumab en sunitinibmalaat

In twee klinische studies bij gemetastaseerde niercelkanker werd micro-angiopathische hemolytische anemie (MAHA) gemeld bij 7 van de 19 patiënten die waren behandeld met de combinatie bevacizumab (10 mg/kg iedere 2 weken) en sunitinibmalaat (dagelijks 50 mg).

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

Combinatie met platinum- of taxaanbevattende therapieën (zie rubriek 4.4 en 4.8)

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

Radiotherapie

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

EGFR monoklonale antilichamen in combinatie met bevacizumab-chemotherapieregimes

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. EGFR monoklonale antilichamen mogen niet in combinatie met bevacizumab-bevattende chemotherapie worden toegediend voor de behandeling van mCRC. Resultaten van de gerandomiseerde fase III-studies, PACCE en CAIRO-2, bij patiënten met mCRC suggereren dat het gebruik van anti-EGFR monoklonale antilichamen panitumumab en cetuximab, in combinatie met bevacizumab plus chemotherapie, is geassocieerd met respectievelijk een verlaagd PFS

en/of OS en met een verhoogde toxiciteit, vergeleken met alleen bevacizumab plus chemotherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is onbekend of bevacizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien IgG van de moeder overgaat in moedermelk en bevacizumab de groei en ontwikkeling van het kind kan schaden (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen de borstvoeding staken gedurende de therapie en geen borstvoeding geven gedurende ten minste zes maanden na de laatste dosis bevacizumab.

Vruchtbaarheid

Toxiciteitsstudies met herhaalde dosering in dieren hebben uitgewezen dat bevacizumab een nadelig effect zou kunnen hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). In een fase III-studie in de adjuvante behandeling van patiënten met coloncarcinoom liet een substudie met premenopauzale vrouwen een hogere incidentie van nieuwe gevallen van ovariumfalen zien in de bevacizumabgroep ten opzichte van de controlegroep. Na het staken van de behandeling met bevacizumab, herstelde de ovariumfunctie bij de meerderheid van de patiënten. Langetermijneffecten van de behandeling met bevacizumab op de vruchtbaarheid zijn niet bekend.

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

Bevacizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, somnolentie en syncope zijn gemeld na gebruik van bevacizumab (zie tabel 1 in rubriek 4.8). Wanneer patiënten symptomen ervaren die hun zicht of concentratie of hun reactievermogen beïnvloeden, moeten ze geadviseerd worden om niet te rijden en machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest ernstige bijwerkingen zijn:

- Maagdarmporaties (zie rubriek 4.4).
- Bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptyse, die vaker voorkomen bij patiënten met

- niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.4).
- Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.4).

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

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

Overzichtstabel van bijwerkingen

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

In tabel 1 en 2 staan bijwerkingen vermeld die geassocieerd zijn met het gebruik van bevacizumab in combinatie met verschillende chemotherapiebehandelingen bij meerdere indicaties.

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

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

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

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

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar geschikte frequentie categorie in onderstaande tabellen volgens de hoogst waargenomen incidentie binnen één van de indicaties.

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen ingedeeld naar frequentie

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire		Sepsis, abcessen ^{b,d} ,		Necrotiserende		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
aandoeningen		cellulitis, infectie, infectie urinerwegen		fasciitis ^a		
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen	Febriele neutropenie, leukopenie, neutropenie ^b , trombocytopenie	Anemie, lymfopenie				
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoelighei- d, infusiereacties ^{a,b,d}				
Voedings- en stofwisselingsst- oornissen	Anorexie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie	Dehydratie				
Zenuwstelselaan- doeningen	Perifere sensorische neuropathie ^b , dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie	Cerebrovasculair accident, syncope, slapeloosheid		Posterieur reversibel encefalopat- hiesyndroom ^{a,b,d}	Hypertensie ve encefalopath- ie ^a	
Oogaandoeninge- n	Oogaandoening, toegenomen traanvorming					
Hartaandoening- en		Congestief hartfalen ^{b,d} , supraventriculair e, tachycardie				
Bloedvataandoe- ningen	Hypertensie ^{b,d} , trombo-embolie (veneus) ^{b,d}	Trombo-embolie (arterieel) ^{b,d} , bloeding ^{b,d} , diep- veneuze trombose				Renale trombotische microangiop- athie ^{a,b} Aneurysma's en arteriële dissecties
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspneu, rinitis, Epistaxis, hoesten	Pulmonaire bloedingen/hemo- ptyse ^{b,d} , longembolie, hypoxie, dysfonie ^a				Pulmonaire hypertensie ^a , perforatie neusseptum ^a
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Rectale bloeding, stomatitis, constipatie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Gastro-intestinale perforatie ^{b,d} , intestinale perforatie, ileus, intestinale obstructie, recto- vaginale fistels ^{d,e} , maagdarmsstelsel- aandoeningen, proctalgie				Maagdarmsz- weren ^a
Lever- en galaandoeningen						Galblaasperf- oratie ^{a,b}

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Complicaties met wondgenezing ^{b,d} , exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring	Palmoplantair erythrodysesthesie syndroom				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, myalgie	Fistels ^{b,d} , spierzwakte, rugpijn				Osteonecrose van de kaak ^{a,b} Niet- mandibulaire osteonecrose ^{a,f}
Nier- en urineafwijkingen	Proteïnurie ^{b,d}					
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ovariumfalen ^{b,c,d}	Bekkenpijn				
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen						Foetale afwijkingen ^{a,b}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, pyrexie, pijn, ontsteking van de slijmvliezen	Lethargie				
Onderzoeken	Gewichtsverlies					

Wanneer bijwerkingen waren gemeld als alle graden en graad 3-5 in klinische studies, werd de hoogste frequentie die werd waargenomen bij patiënten vermeld. Gegevens zijn niet aangepast aan de verschillen in behandelduur.

- ^a Voor verdere informatie, zie tabel 3 “Bijwerkingen die zijn gemeld na het op de markt komen”.
- ^b De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep medische termen omvat mogelijk dezelfde onderliggende pathofysiologie (bijv. arteriële trombo-embolische reacties omvatten cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).
- ^c Gebaseerd op een substudie van NSABP C-08 met 295 patiënten.
- ^d Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen”.
- ^e Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdarmligamentaire fistels.
- ^f Alleen waargenomen bij pediatrische patiënten.

Tabel 2. Ernstige bijwerkingen, ingedeeld naar frequentie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en		Sepsis, cellulitis,				Necrotiserende

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
parasitaire aandoeningen		abcessen ^{a,b} , infectie, urineweginfectie				fasciitis ^c
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie, leukopenie, neutropenie ^a , trombocytopenie	Anemie, lymfopenie				
Immuunsysteemaandoeningen						Overgevoeligheid, infusiereacties ^{a,b,c}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dehydratie, hyponatriëmie				
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie ^a	Cerebrovasculair accident, syncope, slapeloosheid, hoofdpijn				Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom ^{a,b,c} , hypertensieve encefalopathie ^c
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen ^{a,b} , supraventriculaire tachycardie				
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^{a,b}	Trombo-embolie (arterieel) ^{a,b} , bloeding ^{a,b} , trombo-embolie (veneus) ^{a,b} , diep-veneuze trombose				Renale trombotische microangiopathie ^{b,c} Aneurysma's en arteriële dissecties
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Pulmonaire bloedingen/hemoptyse ^{a,b} , longembolie, epistaxis, dyspneu, hypoxie				Pulmonaire hypertensie ^c , perforatie nasaal septum ^c
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Intestinale perforatie, ileus, intestinale obstructie, recto-vaginale fistels ^{c,d} , maagdarmsstelselaandoeningen, stomatitis, proctalgie				Gastro-intestinale perforatie ^{a,b} , gastro-intestinale zweren ^c , rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen						Galblaasperforatie ^{b,c}

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
gen						
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Complicaties bij wondgenezing ^{a,b} , palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Fistels ^{a,b} , myalgie, artralgie, spierzwakte, rugpijn				Osteonecrose van de kaak ^{b,c}
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteïnurie ^{a,b}				
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen		Bekkenpijn				Ovariumfalen ^{a,b}
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen						Foetale afwijkingen ^{a,c}
Algemene aandoeningen en toedieningsproblemen	Astenie, vermoeidheid	Pijn, lethargie, ontsteking van de slijmvliezen				

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

- ^a De termen representeren een groep van bijwerkingen die een medisch concept beschrijven en geen individuele condities of een MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) voorkeursterm. Deze groep van medische termen kan betrekking hebben op dezelfde onderliggende pathofysiologie (zoals samengevoegde lijst van arteriële trombo-embolische reacties waaronder cerebrovasculair accident, myocardinfarct, transient ischaemic attack en andere arteriële trombo-embolische reacties).
- ^b Voor meer informatie, zie onderstaande rubriek "Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen".
- ^c Voor meer informatie, zie tabel 3 "Bijwerkingen die zijn gemeld na het op de markt komen".
- ^d Rectovaginale fistels zijn de meest voorkomende fistels in de categorie van de maagdar-vaginale fistels.

Beschrijving van geselecteerde ernstige bijwerkingen

Maagdarmperforaties en fistels (zie rubriek 4.4)

Bevacizumab is in verband gebracht met ernstige gevallen van maagdarmperforatie.

Maagdarmperforaties zijn tijdens klinische onderzoeken gemeld met een incidentie van minder dan 1% bij patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker, tot 1,3% bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, tot 2,0% bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker of bij patiënten met ovariumcarcinoom en tot 2,7% (inclusief maagdarmfistels en abcessen) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. In een klinische studie bij patiënten met aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240) werd bij 3,2% van de patiënten maagdarmperforaties (van alle graden) gemeld en al deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van voorafgaande bekkenbestraling.

Het optreden van deze bijwerkingen verschilden in type en hevigheid, variërend van vrije lucht, gezien op röntgenfoto's van de buik, welke zonder behandeling verdween, tot een intestinale perforatie met abdominaal abces en fataal gevolg. Bij enkele gevallen was er een onderliggende intra-abdominale ontsteking aanwezig, door ofwel een maagzweer, tumornecrose, diverticulitis of chemotherapie-geassocieerde colitis.

Een fatale afloop werd gemeld bij ongeveer een derde van de ernstige voorvallen van maagdarmperforaties, wat tussen de 0,2% - 1% is van alle met bevacizumab behandelde patiënten.

In klinische studies met bevacizumab zijn (alle graden van) fistels in het maagdarmsstelsel gemeld met een incidentie tot 2% bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ovariumcarcinoom, maar dit werd ook minder vaak gemeld bij patiënten met andere vormen van kanker.

Maagdarm-vaginale fistels in studie GOG-0240

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

Fistels buiten het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.4)

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

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-240), werd bij 1,8% van de patiënten behandeld met bevacizumab en bij 1,4% van de patiënten in de controlegroep vaginale, vesicale, of vrouwelijk geslachtsorgaanfistels buiten het maagdarmsstelsel gemeld.

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

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

Wondgenezing (zie rubriek 4.4)

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

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

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

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

In klinische studies bij ovariumcarcinoom zijn graad 3-5-wondhelingscomplicaties waargenomen bij 1,8% van de patiënten in de bevacizumab-arm ten opzichte van 0,1% in de controle-arm (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

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

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

Hypertensie werd in het algemeen adequaat onder controle gehouden met orale antihypertensiva zoals 'angiotensin convertering enzyme'-remmers, diuretica en calciumkanaalblokkeerders. Dit resulteerde zelden in beëindiging van de behandeling met bevacizumab of ziekenhuisopname.

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

De kans op bevacizumab-geassocieerde hypertensie had geen relatie met de uitgangskkenmerken van de patiënt, onderliggende ziekte of comedificatie.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)

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

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

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

Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

Proteïnurie is in klinisch onderzoek gemeld variërend van 0,7% tot 54,7% van de patiënten die met bevacizumab behandeld zijn.

Proteïnurie varieerde in ernst van klinisch asymptomatisch, voorbijgaand, spoorproteïnurie tot nefrotisch syndroom, met een aanzienlijke meerderheid graad 1-proteïnurie (NCI-CTCAE v.3). Graad 3-proteïnurie werd gemeld bij tot 10,9% van de behandelde patiënten. Graad 4-proteïnurie (nefrotisch syndroom) werd gezien bij tot 1,4% van de behandelde patiënten. Onderzoek naar proteïnurie voorafgaand aan de start van de behandeling met Equidacent wordt aanbevolen. In de meeste klinische onderzoeken leidden proteïnewaarden van $\geq 2\text{g}/24$ uur tot onderbreken van de behandeling met bevacizumab tot herstel tot waarden $< 2\text{g}/24$ uur.

Bloedingen (zie rubriek 4.4)

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

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

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

Tumorgeassocieerde bloedingen (zie rubriek 4.4)

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

Bij patiënten met NSCLC, exclusief patiënten met overheersend plaveiselcelhistologie, werden alle graden bijwerkingen gezien met een frequentie tot 9,3% wanneer behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking met tot 5% bij patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Graad 3-5-bijwerkingen zijn waargenomen bij tot 2,3% van de patiënten behandeld met bevacizumab plus chemotherapie in vergelijking tot $< 1\%$ bij behandeling met alleen chemotherapie (NCI-CTCAE v.3). Ernstige of grote

pulmonaire hemorragie/hemoptyse kan plotseling optreden en tot twee derde van de ernstige pulmonaire bloedingen hadden een fataal verloop.

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

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

De incidentie van CZS-bloedingen bij patiënten met onbehandelde CZS-metastasen die bevacizumab kregen, is niet prospectief geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies. In een exploratieve retrospectieve analyse van gegevens van 13 afgeronde gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met verschillende tumorsoorten, kregen 3 van de 91 patiënten (3,3%) met hersenmetastasen die behandeld werden met bevacizumab, bloedingen in het CZS (allen graad 4), vergeleken met 1 geval (graad 5) op de 96 patiënten (1%) die niet werden blootgesteld aan bevacizumab. In twee opeenvolgende studies bij patiënten met behandelde hersenmetastasen (waarin ongeveer 800 patiënten waren geïnccludeerd), werd tijdens de interim veiligheidsanalyse één geval gemeld van graad 2-bloedingen in het CZS onder de 83 personen die waren behandeld met bevacizumab (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Trombo-embolieën (zie rubriek 4.4)

Arteriële trombo-embolieën: een verhoogde incidentie van arteriële trombo-embolische reacties was waargenomen bij patiënten behandeld met bevacizumab met verschillende indicaties, waaronder cerebrovasculaire accidenten, myocardinfarct, transient ischemic attacks (TIA's) en andere trombo-embolische reacties.

In klinische onderzoeken varieerde de totale incidentie van arteriële trombo-embolische reacties tot 3,8% bij de armen behandeld met bevacizumab vergeleken met tot 2,1% in de controle-armen met chemotherapie. Fataal verloop was gemeld bij 0,8% van de patiënten die bevacizumab kregen in vergelijking tot 0,5% bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Cerebrovasculaire accidenten (waaronder TIA's) zijn gemeld bij tot 2,7% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,5% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen. Myocardinfarct was gemeld bij tot 1,4% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met tot 0,7% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen.

In één klinisch onderzoek, waarbij bevacizumab in combinatie met 5-fluoro-uracil/folinezuur werd beoordeeld, AVF2192g, zijn patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die geen kandidaten waren voor behandeling met irinotecan opgenomen. In dit onderzoek zijn arteriële trombo-embolische reacties waargenomen bij 11% (11/100) van de patiënten in vergelijking tot 5,8% (6/104) in de chemotherapie-controlegroep.

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

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

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

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

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

Congestief hartfalen (CHF)

In klinische onderzoeken met bevacizumab was congestief hartfalen (CHF) waargenomen bij alle tot nu toe onderzochte kankerindicaties, maar het kwam vooral voor bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In vier fase III-onderzoeken (AVF2119g, E2100, B017708 en AVF3694g) bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker werd CHF-graad 3 (NCI-CTCAE v.3) of hoger gemeld bij tot 3,5% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met tot 0,9% in de controle-arm. Bij patiënten in studie AVF3694g die antracyclinen samen met bevacizumab kregen, was de incidentie van CHF-graad 3 of hoger voor de bevacizumab en controle-armen gelijk aan die in de andere studies over gemetastaseerde borstkanker: respectievelijk 2,9% in de antracycline + bevacizumab-arm en 0% in de antracycline + placebo-arm. Daarbij waren in studie AVF3694g de incidenties van alle graden CHF gelijk tussen de antracycline + bevacizumab (6,2%) en de antracycline + placebo-armen (6,0%).

De meeste patiënten die CHF ontwikkelden tijdens de studie over gemetastaseerde borstkanker vertoonden verbeterde symptomen en/of verbetering van linker ventrikelfunctie nadat zij de adequate medische therapie hadden gekregen.

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

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

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

Overgevoelighedsreacties/infusiereacties (zie rubriek 4.4 en *Ervaring na het op de markt komen* hieronder)

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

Infecties

In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 infecties gemeld bij tot 24% van de patiënten behandeld met bevacizumab in combinatie met paclitaxel en topotecan vergeleken met tot 13% van de patiënten behandeld met paclitaxel en topotecan.

Ovariumfalen/vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.6)

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

Laboratoriumafwijkingen

Een verminderd aantal neutrofielen, een verminderd aantal witte bloedcellen en de aanwezigheid van eiwitten in de urine kunnen in verband worden gebracht met behandeling met Equidacent.

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

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

Andere speciale populaties

Ouderen patiënten

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

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

In onderzoek BO20924 waarbij bevacizumab werd toegevoegd aan de standaardbehandeling van patiënten met gemetastaseerd rhabdomyosaroom en andere wekedelensaromen, was het veiligheidsprofiel van kinderen die behandeld werden met bevacizumab vergelijkbaar met dat bij volwassenen die behandeld werden met bevacizumab.

Equidacent is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen tot 18 jaar. In gepubliceerde wetenschappelijke artikelen zijn gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose waargenomen bij kinderen tot 18 jaar behandeld met bevacizumab.

Ervaring na het op de markt komen

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

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Reacties (frequentie*)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Necrotiserende fasciitis, meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmp perforatie of vorming van fistels (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties en infusioreacties (niet bekend); met de volgende mogelijke co-manifestaties: dyspneu/moeite met ademen, blozen/roodheid/uitslag, hypotensie of hypertensie, verminderde zuurstofverzadiging, pijn op de borst, koortsrillingen en misselijkheid/braken (zie ook rubriek 4.4 en <i>Overgevoeligheidsreacties/infusioreacties</i> hierboven)
Zenuwstelselaandoeningen	Hypertensieve encefalopathie (zeer zelden) (zie ook rubriek 4.4 en <i>Hypertensie</i> in rubriek 4.8) Posterieur Reversibel Encefalopathie Syndroom (PRES) (zelden) (zie ook rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Renale trombotische microangiopathie, wat zich klinisch kan manifesteren als proteïnurie (niet bekend) met of zonder gelijktijdig gebruik van sunitinib. Voor meer informatie over proteïnurie, zie rubriek 4.4, en <i>Proteïnurie</i> in rubriek 4.8.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasale septumperforatie (niet bekend) Pulmonaire hypertensie (niet bekend) Dysfonie (vaak)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-intestinale ulcer (niet bekend)
Lever- en galaandoeningen	Galblaasperforaties (niet bekend)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gevalen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met bevacizumab. De meeste gevallen waren patiënten met aanwezige risicofactoren voor

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Reacties (frequentie*)
	osteonecrose van de kaak, voornamelijk blootstelling aan intraveneuze bisfosfonaten en/of een voorgeschiedenis van tandheelkundige aandoeningen die invasieve tandheelkunde vereisten (zie ook rubriek 4.4).
	Gevallen van niet-mandibulaire osteonecrose zijn waargenomen bij pediatrie patiënten behandeld met bevacizumab (zie rubriek 4.8, Pediatrie patiënten)
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Gevallen van foetale afwijkingen zijn waargenomen bij vrouwen behandeld met alleen bevacizumab of in combinatie met chemotherapeutica waarvan bekend is dat ze embryotoxisch zijn (zie rubriek 4.6).

* Indien gespecificeerd, is de frequentie verkregen uit klinische studiegegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01X C07.

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Toediening van bevacizumab of zijn parentale murine antilichaam aan xenotransplantatiemodellen van kanker in naakte muizen resulteerde in uitgebreide anti-tumoractiviteit in humane kankers, waaronder colon-, borst-, pancreas- en prostaatkanker. Metastatische progressie van de aandoening werd geremd en microvasculaire doorlaatbaarheid werd verminderd.

Klinische werkzaamheid

Gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (mCRC)

De veiligheid en werkzaamheid van de aanbevolen dosis (5 mg/kg lichaamsgewicht iedere 2 weken) bij gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum zijn onderzocht in drie gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studies in combinatie met eerstelijnschemotherapie op basis van een fluoropyrimidine. Bevacizumab werd gecombineerd met twee chemotherapieregimes:

- AVF2107g: een wekelijks schema van irinotecan/bolus 5-fluoro-uracil/folinezuur (IFL) gedurende een totaal van 4 weken van iedere 6-weekse kuur (Saltz-regime).
- AVF0780g: in combinatie met bolus 5-fluoro-uracil/folinezuur (5-FU/FA) gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell-Park-regime).
- AVF2192g: in combinatie met bolus 5-FU/FA gedurende een totaal van 6 weken van iedere 8-weekse kuur (Roswell-Park-regime) bij patiënten die geen optimale kandidaten waren voor eerstelijns-irinotecanbehandeling.

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

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

AVF2107g

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

De primaire effectiviteitsvariabele van het onderzoek was totale overleving. De toevoeging van bevacizumab aan IFL resulteerde in statistisch significante stijgingen van de totale overleving, progressievrije overleving en totaal responspercentage (zie tabel 4). Het klinisch voordeel, gemeten als totale overleving, werd gezien in alle vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen, inclusief diegenen die gedefinieerd werden naar leeftijd, geslacht, performansstatus, locatie van oorspronkelijke tumor, aantal betrokken organen en de duur van de metastatische ziekte.

De werkzaamheidsresultaten van bevacizumab in combinatie met IFL-chemotherapie worden in tabel

4 weergegeven.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van studie AVF2107g

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

^a 5 mg/kg iedere 2 weken

^b Relatief t.o.v. controle-arm.

Onder de 110 patiënten gerandomiseerd voor Arm 3 (5-FU/FA + bevacizumab) voor het afbreken van deze arm, was de mediane totale overlevingsduur 18,3 maanden en de mediane progressievrije overleving was 8,8 maanden.

AVF2192g

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

AVF0780g

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

De werkzaamheidsgegevens van studies AVF0780g en AVF2192g waarin bevacizumab in

combinatie met 5-FU/FA-chemotherapie werd onderzocht, zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor studies AVF0780g en AVF2192g

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

^a 5 mg/kg iedere 2 weken.

^b 10 mg/kg iedere 2 weken.

^c Ten opzichte van de controle-arm.

NB: niet bereikt.

NO16966

Dit was een gerandomiseerde, dubbelblinde (voor bevacizumab) klinische fase III-studie naar bevacizumab 7,5 mg/kg in combinatie met oraal capecitabine en i.v. oxaliplatine (XELOX), toegediend volgens een 3-wekelijks schema; of naar bevacizumab 5 mg/kg in combinatie met leucovorine met 5-fluoro-uracil bolus, gevolgd door 5-fluoro-uracil infusie, met i.v. oxaliplatine (FOLFOX-4), toegediend volgens een tweewekelijks schema. De studie bevatte twee delen: een initieel niet-geblindeerd deel met 2 armen (deel I) waar patiënten gerandomiseerd werden naar twee verschillende behandelingsgroepen (XELOX en FOLFOX-4) en een daaropvolgend 2 x 2 factorieel deel met 4 armen (deel II) waar patiënten gerandomiseerd werden naar vier behandelingsgroepen (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). In deel II werd de behandeling dubbelblind toegewezen met betrekking tot bevacizumab.

Ongeveer 350 patiënten waren gerandomiseerd naar een van de 4 onderzoeksarmen in deel II van de studie.

Tabel 6. Behandelingsregimes in studie NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Startdosis	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatine Leucovorine 5-fluoro-uracil	85 mg/m ² i.v. 2u. 200 mg/m ² i.v. 2u. 400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22u.	Oxaliplatine op dag 1 Leucovorine op dag 1 en 2 5-fluoro-uracil i.v. bolus/infusie, elk op dag 1 en 2

	Placebo of bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX + bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m ² i.v. 2u.	Oxaliplatine op dag 1
	Capecitabine	1000 mg/m ² oraal tweemaal daags	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week zonder behandeling)
	Placebo of bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, eenmaal per 3 weken
5-fluoro-uracil: i.v.-bolusinjectie onmiddellijk na leucovorine			

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

- Niet-inferioriteit van de XELOX-armen in vergelijking met de FOLFOX-4-armen in de algehele vergelijking was aangetoond in termen van progressievrije overleving en totale overleving in de toegelaten per-protocol populatie.
- Superioriteit van de bevacizumab-armen versus de armen met alleen chemotherapie in de algehele vergelijking was aangetoond wat progressievrije overleving betreft in de ITT-populatie (tabel 7).

Secundaire PFS-analyses, op basis van 'on-treatment'-gebaseerde responsbeoordelingen, bevestigde het significant superieure klinisch voordeel voor patiënten behandeld met bevacizumab (analyses zie tabel 7), consistent met het statistisch significante voordeel dat naar voren kwam uit de gepoolde analyse.

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

Eindpunt (maanden)	FOLFOX-4 of XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 of XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-waarde
Primair eindpunt			
Mediane PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazardratio (97,5% BI) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Secundaire eindpunten			
Mediane PFS (tijdens behandeling)**	7,9	10,4	<0,0001
Hazardratio (97,5% BI)	0,63 (0,52-0,75)		
Totaal responspercentage (beoordeling onderzoeker)**	49,2%	46,5%	
Mediane totale overleving*	19,9	21,2	0,0769
Hazardratio (97,5% BI)	0.89 (0.76-1.03)		

* Analyse totale overleving op klinische cut-off 31 januari 2007.

** Primaire analyse op klinische cut-off 31 januari 2006.

a Ten opzichte van de controle-arm.

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

De mediane totale overleving was 20,3 maanden voor de met placebo en 21,2 maanden voor de met

bevacizumab behandelde patiënten in de FOLFOX-behandelingssubgroep, HR=0,94; 97,5% BI = [0,75; 1,16]; p-waarde = 0,4937, waarbij de overeenkomstige resultaten in de XELOX-behandelingssubgroep 19,2 vs. 21,4 maanden waren, HR = 0,84, 97,5% BI = [0,68; 1,04]; p-waarde = 0,0698.

ECOG E3200

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

De primaire werkzaamheidsparameter van het onderzoek was totale overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden, onafhankelijk van de oorzaak. 829 patiënten waren gerandomiseerd (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 en 244 bevacizumab als monotherapie). De toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX-4 resulteerde in een statistisch significante verlenging van de overleving. Statistisch significante verbeteringen in progressievrije overleving en objectief responspercentage zijn ook waargenomen (zie tabel 8).

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek E3200

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

^a 10 mg/kg iedere 2 weken.

^b Ten opzichte van de controle-arm.

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

ML18147

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

Patiënten met histologisch bevestigde mCRC en ziekteprogressie werden binnen 3 maanden na het stoppen van de eerstelijnsbehandeling met bevacizumab 1:1 gerandomiseerd. Deze patiënten werden behandeld met fluoropyrimidine/oxaliplatine- of fluoropyrimidine/irinotecan-bevattende chemotherapie (chemotherapie wisselde afhankelijk van de eerstelijns-chemotherapie) met of zonder

bevacizumab. De behandeling werd gegeven tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit optrad. Het primaire eindpunt was totale overleving gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan overlijden door elke oorzaak.

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

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

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

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

Statistisch significante verbeteringen in progressievrije overleving werden ook waargenomen. Het objectief responspercentage was laag in beide behandelingsgroepen en het verschil was niet significant.

In studie E3200 werd een 5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab gebruikt bij bevacizumab-naïeve patiënten, terwijl in studie ML18147 een 2,5 mg/kg/week equivalente dosis bevacizumab werd gebruikt bij patiënten die al eerder waren behandeld met bevacizumab. Vergelijking van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens uit deze studies is beperkt vanwege de verschillen tussen deze studies, voornamelijk in de patiëntpopulaties, eerdere behandeling met bevacizumab en chemotherapieregimes. Zowel de 5 mg/kg/week als de 2,5 mg/kg/week equivalente doses bevacizumab gaven een statistisch significant voordeel met betrekking tot de totale overleving (OS) (HR 0,751 in studie E3200; HR 0,81 in studie ML18147) en PFS (HR 0,518 in studie E3200; HR 0,68 in studie ML18147). Betreffende de veiligheid was er een hogere totale incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 in studie E3200 vergeleken met studie ML18147.

Gemetastaseerde borstkanker (mBC)

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

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

- Studie E2100 (paclitaxel)
 - Mediane toename in PFS is 5,6 maanden, HR 0,421 ($p < 0,0001$, 95%-BI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (capecitabine)
 - Mediane toename in PFS is 2,9 maanden, HR 0,69 ($p = 0,0002$, 95%-BI 0,56; 0,84)

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

ECOG E2100

Studie E2100 was een klinische open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicentrische studie voor de evaluatie van bevacizumab in combinatie met paclitaxel voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die niet eerder chemotherapie ontvangen hadden voor lokaal recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Patiënten waren gerandomiseerd naar paclitaxel als monotherapie (90 mg/m² i.v. gedurende 1 uur eenmaal per week voor drie van de vier weken) of in combinatie met bevacizumab (10 mg/kg i.v.-infusie eenmaal om de twee weken). Voorafgaande hormoontherapie voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Adjuvante taxaantherapie was enkel toegestaan als deze ten minste 12 maanden voorafgaand aan opname in de studie was afgerond. De meerderheid van de 722 patiënten die deelnamen aan de studie had HER2-negatieve ziekte (90%), een klein aantal patiënten had een onbekende status (8%) of een bevestigde HER2-positieve status (2%) en was eerder behandeld met of ongeschikt geacht voor behandeling met trastuzumab. Daarnaast had 65% van de patiënten adjuvante behandeling met chemotherapie gekregen, waaronder 19% met taxanen en 49% met antracyclinen. Patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel, waaronder eerder behandelende patiënten of patiënten met operatief verwijderde hersenlaesies, waren uitgesloten.

In studie E2100 werden patiënten behandeld tot ziekteprogressie. In situaties waarbij eerder staken met chemotherapie noodzakelijk was, werd behandeling met bevacizumab als monotherapie voortgezet tot ziekteprogressie. De karakteristieken van patiënten waren vergelijkbaar tussen beide studie-armen. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), gebaseerd op de beoordeling van de ziekteprogressie door de onderzoeksartsen. Daarnaast was ook een onafhankelijke beoordeling van het primaire eindpunt uitgevoerd. De resultaten van deze studie worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10. Werkzaamheidresultaten voor studie E2100

Progressievrije overleving				
	Beoordeling door de onderzoeker*		IRF-beoordeling	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Mediane PFS (maanden)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95%-BI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-waarde	<0,0001		<0,0001	
Responspercentages (voor patiënten met meetbare ziekte)				
	Beoordeling door de onderzoeker		IRF-beoordeling	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel / bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel / bevacizumab (n = 229)
% patiënten met objectieve respons	23,4	48,0	22,2	49,8
p-waarde	<0.0001		<0.0001	

* Primaire analyse

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

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

AVF3694g

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

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

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

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

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

Tabel 11 Werkzaamheidsresultaten voor studie AVF3694g: – capecitabine^a en bevacizumab/placebo (Cap + bevacizumab/PI)

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

^a1000 mg/m² oraal tweemaal per dag gedurende 14 dagen iedere 3 weken toegediend

^bGestratificeerde analyse omvatte alle gevallen van progressie en overlijden, behalve die gevallen waar niet-protocol therapie (NPT) was geïnitieerd voorafgaand aan de gedocumenteerde progressie. Die patiënten werden buiten beschouwing gelaten bij de laatste tumorbeoordeling vlak voor de start van de NPT.

Een niet-gestratificeerde PFS-analyse (door de onderzoeker beoordeeld) werd uitgevoerd die niet-protocol therapie voorafgaand aan ziekteprogressie niet censureerde. De resultaten van deze analyses waren vergelijkbaar met de primaire PFS-resultaten.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel NSCLC in combinatie met platinumbevattende chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab, toegevoegd aan op platinum gebaseerde chemotherapie, bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is onderzocht in de studies E4599 en BO17704. Een algemeen overlevingsvoordeel werd aangetoond in studie E4599 met een dosis van 15 mg/kg/q3w bevacizumab. Studie BO17704 heeft aangetoond dat zowel een dosering van 7,5 mg/kg eenmaal per 3 weken als een dosering van 15 mg/kg eenmaal per 3 weken de progressievrije overleving en het responspercentage verhogen.

E4599

E4599 was een open-label, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde, multicentrische klinische studie ter evaluatie van bevacizumab als eerstelijnsbehandeling van patiënten met plaatselijk gevorderd (stadium IIIb met maligne pleurale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd NSCLC buiten voornamelijk plaveiselcelhistologie.

Patiënten waren gerandomiseerd naar een op platinum gebaseerde chemotherapie (paclitaxel 200 mg/m²) en carboplatine AUC = 6,0; beide middels i.v.-infusie (PC) op dag 1 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren of PC in combinatie met bevacizumab bij een dosering van 15 mg/kg i.v.-infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. Na afronding van 6 kuren met carboplatine-paclitaxel chemotherapie of na vroegtijdige afbreking van de chemotherapie bleven patiënten uit de bevacizumab

+ carboplatine-paclitaxel-arm iedere 3 weken bevacizumab monotherapie ontvangen tot ziekteprogressie. Er waren 878 patiënten gerandomiseerd in de twee armen.

Gedurende het onderzoek ontving 32,2% (136/422) van de patiënten die onderzoeksmedicatie kreeg 7-12 toedieningen bevacizumab en 21,1% (89/422) van de patiënten kreeg meer dan 13 toedieningen met bevacizumab.

Het primaire eindpunt was overlevingsduur. Resultaten staan weergegeven in tabel 12.

Tabel 12 Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek E4599

	Arm 1	Arm 2
	Carboplatine/Paclitaxel	Carboplatine/ Paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg q 3 weken
Aantal patiënten	444	434
Totale overleving		
Mediaan (maanden)	10,3	12,3
Hazardratio	0,80 (p=0,003) 95%-BI (0,69; 0,93)	
Progressievrije overleving		
Mediaan (maanden)	4,8	6,4
Hazardratio	0,65 (p<0,0001) 95%-BI (0,56; 0,76)	
Totaal responspercentage		
Percentage (procent)	12,9	29,0 (p<0.0001)

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

BO17704

Studie BO17704 was een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie naar bevacizumab naast cisplatine en gemcitabine versus placebo, cisplatine en gemcitabine bij patiënten met plaatselijk gevorderde (stadium IIIB met supraclaviculaire lymfekliermetastasen of met maligne pleurale of pericardiale effusie), gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-plaveiselcel NSCLC, die geen eerdere chemotherapie hadden gekregen.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving, de secundaire eindpunten voor de studie bevatte de duur van totale overleving.

Patiënten waren gerandomiseerd naar op platinum gebaseerde chemotherapie, cisplatine 80 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en gemcitabine 1250 mg/m² intraveneuze infusie op dag 1 en 8 van elke kuur van 3 weken tot aan 6 kuren (CG) met placebo of op CG met bevacizumab met een dosering van 7,5 of 15 mg/kg i.v. infusie op dag 1 van elke kuur van 3 weken. In de armen met bevacizumab konden patiënten iedere 3 weken bevacizumab als monotherapie ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Studieresultaten tonen aan dat 94% (277 / 296) van de geschikte patiënten doorging met het ontvangen van bevacizumab als monotherapie in kuur 7. Een groot gedeelte van de patiënten (ongeveer 62%) ging door met het ontvangen van een verscheidenheid aan niet-protocol specifieke antikankertherapieën, die mogelijk de analyse van de totale overleving hebben beïnvloed.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 13.

Tabel 13 Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek BO17704

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

a patiënten met meetbare ziekte bij aanvang

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

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

JO25567

Studie JO25567 was een in Japan uitgevoerde gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase II-studie ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab, gebruikt naast erlotinib, bij patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC met EGFR-activerende mutaties (exon 19-deletie of exon 21 L858R-mutatie) die geen eerdere systemische therapie hadden gekregen voor stadium IIIB/IV of gerecidiveerde ziekte.

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

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

De werkzaamheidsresultaten van het onderzoek zijn weergegeven in tabel 14.

Tabel 14 Werkzaamheidsresultaten van onderzoek JO25567

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

In totaal werden 154 patiënten (ECOG Performancestatus 0 of 1) gerandomiseerd. Twee van de gerandomiseerde patiënten stopten echter met de studie voordat zij een onderzoeksbehandeling ontvingen.

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

* Verkennende analyse; definitieve OS-analyse bij de klinische cut-off op 31 oktober 2017, ongeveer 59% van de patiënten waren overleden.

BI, betrouwbaarheidsinterval; HR, hazardratio van niet-gestratificeerde Cox regressieanalyse; NB, niet bereikt.

Gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker (mRCC)

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

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

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

De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 15.

Tabel 15. Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek BO17705

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

^a Interferon alfa-2a 9 MIE 3x/week.

^b Bevacizumab 10 mg/kg q2w.

Totale overleving		
Mediaan (maanden)	21,3	23,3
Hazardratio95%-BI	0,91 0,76, 1,10 (p-waarde 0,3360)	

Een verkennend multivariabel Cox regressiemodel, waarbij gebruikgemaakt werd van retrospectieve selectie, liet zien dat de volgende bij aanvang voorspelde factoren sterk geassocieerd waren met overleving, onafhankelijk van de behandeling: geslacht, aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes, gewichtsverlies in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie, aantal metastasen, som van de langste diameter van de target laesies, Motzer-score. Aanpassing voor deze baselinefactoren resulteerde in een behandelingsgerelateerde hazardratio van 0,78 (95%-BI [0,63; 0,96], $p = 0,0219$), wat een vermindering van 22% aangaf in het risico op overlijden van patiënten in de bevacizumab + IFN alfa-2a-arm, vergeleken met de IFN alfa-2a-arm.

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

AVF2938

Dit was een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische fase III-studie waarin gekeken werd naar bevacizumab 10 mg/kg, toegediend volgens een tweewekelijks schema en een gelijke dosis bevacizumab in combinatie met 150 mg erlotinib dagelijks, bij patiënten met gemetastaseerd heldercellig RCC. In totaal zijn 104 patiënten gerandomiseerd naar behandeling in deze studie, waarvan 53 patiënten iedere 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus placebo ontvingen en 51 patiënten iedere 2 weken bevacizumab 10 mg/kg plus 150 mg erlotinib per dag. De analyse van de primaire eindpunten toonde geen verschil aan tussen de bevacizumab + placebo- en de bevacizumab + erlotinib-arm (mediane PFS 8,5 versus 9,9 maanden). Zeven patiënten uit iedere arm hadden een objectieve respons. De toevoeging van erlotinib aan bevacizumab leidde niet tot een verbetering in OS (HR = 1,764; $p = 0,1789$), duur van objectieve respons (6,7 vs. 9,1 maanden) of tijd tot symptoomprogressie (HR = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

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

Epitheliaal ovarium-, tuba- en primair peritoneaal carcinoom

Eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom

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

GOG-0218

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 16.

Tabel 16. Werkzaamheidsresultaten uit de GOG-0218-studie

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

¹ Door de onderzoeker beoordeelde en door het GOG-protocol gespecificeerde PFS-analyse (noch gecensureerd voor CA-125-progressies noch voor NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met een gegevenscut-off op 25 februari 2010.

² Ten opzichte van de controle-arm; gestratificeerde hazardratio.

³ Eenzijdige log-rank p-waarde.

⁴ Afhankelijk van een p-waardegrens van 0,0116.

⁵ Patiënten met meetbare ziekte op baseline.

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

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

- De protocolspecifieke analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (zonder uitsluiting van CA125-progressie of non-protocoltherapie [NPT]) laat een gestratificeerde hazardratio zien van

0,71 (95%-BI: 0,61-0,83, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 10,4 maanden in de CPP-arm en 14,1 maanden in de CPB15+-arm.

- De primaire analyse van de door de onderzoeker bepaalde PFS (met uitsluiting van CA125-progressies en NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,52-0,75, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP met een mediane PFS van 12,0 maanden in de CPP-arm en 18,2 maanden in de CPB15+-arm.
- De analyse van PFS zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (met uitsluiting van NPT) laat een gestratificeerde hazardratio zien van 0,62 (95%-BI: 0,50-0,77, 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) wanneer CPB15+ wordt vergeleken met CPP, met een mediane PFS van 13,1 maanden in de CPP-arm en 19,1 maanden in de CPB15+-arm.

PFS-subgroepanalyses naar stadium van de ziekte en debulkingstatus zijn in tabel 17 samengevat. Deze resultaten laten de degelijkheid van de analyse van de PFS zien zoals in tabel 16 is weergegeven.

Tabel 17. PFS¹-resultaten volgens ziektestadium en debulkingstatus uit studie GOG-0218

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

¹ Door de onderzoeker beoordeelde en door het GOG-protocol gespecificeerde PFS-analyse (noch gecensureerd voor CA-125-progressies noch voor NPT voorafgaand aan ziekteprogressie) met een gegevenscut-off op 25 februari 2010.

² Met macroscopisch residuele ziekte.

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

⁴ Ten opzichte van de controle-arm.

BO17707 (ICON7)

BO17707 was een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label fase III-studie met twee armen ter vergelijking van het effect van het toevoegen van bevacizumab aan carboplatine plus paclitaxel bij patiënten met FIGO stadium I of IIA (alleen graad 3 of heldere celhistologie; n = 142), of FIGO stadium IIB-IV (alle graden en alle histologische types, n = 1386) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom na operatie (NCI-CTCAE v.3). Voor deze studie werd de FIGO-stadia versie van 1988 gebruikt.

Patiënten die eerdere behandeling met bevacizumab of eerdere systemische kankerbehandeling hadden gekregen voor ovariumcarcinoom (bijv. chemotherapie, behandeling met monoklonale antilichamen, behandeling met tyrosinekinaseremmers, of hormoonbehandeling) of eerdere radiotherapie van de buik of het bekken werden uitgesloten van de studie.

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

twee armen:

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

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

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

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 18.

Tabel 18. Werkzaamheidsresultaten van studie BO17707 (ICON7)

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

¹ Bij patiënten met meetbare ziekte op baseline.

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

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

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

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

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

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

¹ Door de onderzoeker bepaalde PFS-analyse met een gegevenscut-off op 30 november 2010.

² Met of zonder macroscopisch residuele ziekte.

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

⁴ Ten opzichte van de controle-arm.

Recidiverend ovariumcarcinoom

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

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

AVF4095g

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

chemotherapie en continuering van alleen bevacizumab tot aan progressie, met carboplatine en gemcitabine alleen.

In deze studie zijn alleen patiënten geïnccludeerd met histologisch gedocumenteerd ovarium-, primair peritoneaal of tubacarcinoom dat > 6 maanden na platinumbevattende chemotherapie was gerecidiveerd en die geen chemotherapie in de recidiverende setting hadden ontvangen en geen eerdere behandeling hadden ontvangen met bevacizumab of andere VEGF-remmers of middelen met binding aan VEGF-receptoren.

In totaal werden 484 patiënten met meetbare ziekte in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar:

- Carboplatine (AUC 4, dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m² op dag 1 en 8) en gelijktijdig placebo iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door placebo (iedere 3 weken) alleen tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.
- Carboplatine (AUC 4, dag 1) en gemcitabine (1000 mg/m² op dag 1 en 8) en gelijktijdig bevacizumab (15 mg/kg dag 1) iedere 3 weken gedurende 6 en tot 10 cycli gevolgd door bevacizumab (15 mg/kg iedere 3 weken) alleen tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

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

De resultaten van deze studie zijn samengevat in tabel 20.

Tabel 20 Werkzaamheidsresultaten van studie AVF4095g

Progressievrije overleving				
	Beoordeling door de onderzoeker		IRC-beoordeling	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Niet-gecensureerd voor NPT</i>				
Mediane PFS (maanden)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazardratio (95%-BI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-waarde	<0,0001		<0,0001	
<i>Gecensureerd voor NPT</i>				
Mediane PFS (maanden)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazardratio (95%-BI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-waarde	<0,0001		<0,0001	
Objectief responspercentage				
	Beoordeling door de onderzoeker		IRC-beoordeling	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% patiënten met objectieve respons	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-waarde	<0,0001		<0,0001	

Totale overleving		
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Mediane OS (maanden)	32,9	33,6
Hazardratio (95%-BI)	0,952 [0,771; 1,176]	
p-waarde	0,6479	

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

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

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

GOG-0213

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

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

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

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

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

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

Primair eindpunt		
Totale overleving (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediane OS (maanden)	37,3	42,6
Hazardratio (95%-BI) (eCRF) ^a	0,823 [BI: 0,680, 0,996]	
p-waarde	0,0447	
Hazardratio (95%-BI) (registratieformulier) ^b	0,838 [BI: 0,693, 1,014]	
p-waarde	0,0683	
Secundair eindpunt		
Progressievrije overleving (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Mediane PFS (maanden)	10,2	13,8
Hazardratio (95%-BI)	0,613 [BI: 0,521, 0,721]	
p-waarde	<0.0001	

¹ Definitieve analyse

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

^a De hazardratio werd geschat aan de hand van Cox proportionele hazardmodellen, gestratificeerd volgens de duur van het platinumvrije interval voorafgaand aan inschrijving in deze studie via het eCRF (elektronisch casusformulier) en secundaire operatieve debulkingstatus Ja/Nee (Ja = gerandomiseerd om cytoreductie te ondergaan of gerandomiseerd om geen cytoreductie te ondergaan; Nee = geen kandidaat of stemde niet in met cytoreductie).

^b Gestratificeerd volgens de duur van het behandelingsvrije interval voorafgaand aan inschrijving in deze studie via het registratieformulier, en secundaire operatieve debulkingstatus Ja/Nee.

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

Cervixcarcinoom

GOG-0240

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

Een totaal van 452 patiënten werd gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Paclitaxel 135 mg/m² i.v. gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 2, elke 3 weken (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 1 (q3w).
- Paclitaxel 135 mg/m² i.v. gedurende 24 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg i.v. op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 2 plus bevacizumab 15 mg/kg i.v. op dag 2 (q3w); of
Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en cisplatine 50 mg/m² i.v. op dag 1 plus

bevacizumab 15 mg/kg i.v. op dag 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² i.v. gedurende 30 minuten op dag 1-3 (q3w)
- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gedurende 3 uur op dag 1 en topotecan 0,75 mg/m² i.v. gedurende 30 minuten op dag 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg i.v. op dag 1 (q3w)

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

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

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

Het primaire werkzaamheidseindpunt was totale overleving. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren progressievrije overleving en objectief responspercentage. De resultaten van de primaire analyse en de follow-up analyse worden respectievelijk weergegeven in tabel 23 en tabel 24 naar bevacizumab-behandeling en onderzoeksbehandeling.

Tabel 23. Werkzaamheidsresultaten van studie GOG-0240 naar bevacizumab-behandeling

	Chemotherapie (n = 225)	Chemotherapie + bevacizumab (n = 227)
Primair eindpunt		
Totale overleving – Primaire analyse ⁶		
Mediaan (maanden) ¹	12,9	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,74 [0,58 - 0,94] (p-waarde ⁵ = 0,0132)	
Totale overleving – Follow-up analyse ⁷		
Mediaan (maanden) ¹	13,3	16,8
Hazardratio [95%-BI]	0,76 [0,62 - 0,94] (p-waarde ^{5,8} = 0,0126)	
Secundaire eindpunten		
Progressievrije overleving- Primaire analyse ⁶		
Mediane PFS (maanden) ¹	6,0	8,3
Hazardratio [95%-BI]	0,66 [0,54 - 0,81] (p-waarde ⁵ < 0,0001)	
Beste totale respons- Primaire analyse ⁶		
Responders (Responspercentage ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95%-BI voor responspercentages ³	[27,6% - 40,4%]	[38,8% - 52,1%]

Verskil in responspercentages	11,60%
95%-BI voor verschil in responspercentages ⁴	[2,4%, 20,8%]
p-waarde (Chi-kwadraattest)	0,0117

¹ Kaplan-Meierschattingen.

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

³ 95%-BI voor een binomiale steekproef volgens de Pearson-Clopper-methode.

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

⁵ Log-rank test (gestratificeerd).

⁶ Primaire analyse werd uitgevoerd met een gegevenscut-off op 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse.

⁷ Follow-up analyse werd uitgevoerd met een gegevenscut-off op 7 maart 2014.

⁸ p-waarde enkel weergegeven voor beschrijvende doeleinden.

Tabel 24. Totale overlevingsresultaten van studie GOG-0240 naar onderzoeksbehandeling

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

¹ Primaire analyse werd uitgevoerd met een gegevenscut-off op 12 december 2012 en wordt beschouwd als de finale analyse.

² Follow-up analyse werd uitgevoerd met een gegevenscut-off op 7 maart 2014, alle p-waarden zijn enkel weergegeven voor beschrijvende doeleinden.

Pediatrische patiënten

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

Hooggradig glioom

Bij 2 eerdere studies met een totaal van 30 kinderen van > 3 jaar oud met recidiverend of progressief hooggradig glioom werd geen anti-tumoractiviteit waargenomen na behandeling met bevacizumab en irinotecan (CPT-11). Er is te weinig informatie om de veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen met nieuw-gediagnosticeerd hooggradig glioom te bepalen.

- In een studie zonder controlegroep (PBTC-022) werden 18 kinderen met recidiverend of

progressief niet-pontien hooggradig glioom (waaronder 8 met glioblastoom [WHO-graad 4], 9 met anaplastisch astrocytoma [graad 3] en 1 met anaplastisch oligodendroglioom [graad 3]) behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) met een tussenpoos van 2 weken. Na de eerste behandeling werden de kinderen behandeld met bevacizumab in combinatie met CPT-11 (125–350 mg/m²) eenmaal per 2 weken tot aan ziekteprogressie. Er waren geen objectieve (partiële of complete) radiologische responsen (Macdonald-criteria). Zowel arteriële hypertensie en vermoeidheid als CZS-ischemie met acute neurologische uitval werden als toxiciteit en bijwerkingen waargenomen.

- In een retrospectieve serie van een enkel instituut werden 12 opeenvolgende (2005 tot 2008) kinderen met recidiverend of progressief hooggradig glioom (3 met WHO-graad 4, 9 met graad 3) elke 2 weken behandeld met bevacizumab (10 mg/kg) en irinotecan (125 mg/m²). Er waren geen complete responsen en 2 partiële responsen (Macdonald-criteria).

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO25041) werden in totaal 121 patiënten in de leeftijd van ≥ 3 jaar tot < 18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd supratentoriaal of infratentoriaal cerebellair, of pedunculair hooggradig glioom (HGG), behandeld met postoperatieve radiotherapie (RT) en adjuvant temozolomide met en zonder bevacizumab: intraveneus, 10 mg/kg iedere 2 weken.

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

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

Wekdelensarcoom

In een gerandomiseerd fase II-onderzoek (BO20924) werden in totaal 154 patiënten in de leeftijd van ≥ 6 maanden tot < 18 jaar met nieuw-gediagnosticeerd gemetastaseerd rhabdomyosarcoom of andere wekdelensarcomen behandeld met de standaardbehandeling (een inductiefase met IVADO/IVA+/- lokale behandeling gevolgd door een onderhoudsfase met vinorelbine en cyclofosfamide) met of zonder bevacizumab (2,5 mg/kg/week) gedurende een totale periode van ongeveer 18 maanden. Op het moment van de finale primaire analyse werd er door de onafhankelijke beoordelingscommissie geen statistisch significant verschil gevonden tussen de beide behandelingsarmen in het primaire eindpunt voorvalvrije overleving (EFS), met een hazardratio van 0,93 (95%-BI: 0,61; 1,41; p-waarde = 0,72). Het verschil in ORR volgens de onafhankelijke centrale beoordeling was 18% (BI: 0,6%, 35,3%) tussen de twee behandelingsarmen bij de weinige patiënten die een evalueerbare tumor hadden op baseline en die een bevestigde respons hadden voorafgaand aan het ontvangen van eender welke lokale therapie: 27/75 patiënten (36,0%, 95%-BI: 25,2%, 47,9%) in de chemo-arm en 34/63 patiënten (54,0%, 95%-BI: 40,9%, 66,6%) in de BV + chemo-arm. De finale analyses van de totale overleving (OS) toonden geen significant klinisch voordeel aan van de toevoeging van bevacizumab aan de chemotherapie bij deze patiëntenpopulati.

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

De incidentie van bijwerkingen, waaronder bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van graad ≥ 3 , was gelijkaardig tussen de twee behandelingsgroepen. In geen van beide behandelingsarmen kwam een fatale bijwerking voor. Alle overlijdensgevallen waren te wijten aan ziekteprogressie. Toevoeging

van bevacizumab aan de multimodale standaardbehandeling leek goed verdragen te worden in deze pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens voor bevacizumab zijn beschikbaar uit tien klinische studies bij patiënten met solide tumoren. In alle klinische studies werd bevacizumab toegediend als een i.v.-infusie. De infusiesnelheid was gebaseerd op verdraagbaarheid, met een initiële infusieduur van 90 minuten. De farmacokinetiek van bevacizumab was lineair bij doseringen van 1 tot 10 mg/kg.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

De farmacokinetiek van bevacizumab werd goed gekarakteriseerd met het pediatrische populatie-farmacokinetisch model bij 70 pediatrische patiënten in onderzoek BO20924 (1,4 tot 17,6 jaar; 11,6 kg tot 77,5 kg) en 59 patiënten in onderzoek BO25041 (1 tot 17 jaar; 11,2 kg tot 82,3 kg). In onderzoek BO20924 was de blootstelling aan bevacizumab over het algemeen lager dan bij een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. In onderzoek BO25041 was de blootstelling aan bevacizumab vergelijkbaar met een typische volwassen patiënt die behandeld werd met dezelfde dosis. Beide onderzoeken lieten een trend zien waarbij de blootstelling aan bevacizumab lager werd bij een lager lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het mutagene en carcinogene vermogen van bevacizumab te beoordelen.

Er zijn geen specifieke dierproeven uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de vruchtbaarheid bij vrouwen kan echter verwacht worden daar herhaalde doses toxiciteitstudies bij dieren verandering van de rijping van ovariumfollikels en een vermindering/afwezigheid van corpora lutea en daarmee in verband staande vermindering in gewicht van ovaria en uterus als ook een vermindering in het aantal menstruele cycli, hebben laten zien.

Bevacizumab blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan konijnen. Waargenomen effecten omvatten verminderingen in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een toegenomen aantal foetale resorpties en een verhoogde incidentie van specifiek grove en skeletachtige foetale misvormingen. Nadelige effecten op de foetus zijn waargenomen bij alle geteste doseringen, waarvan de laagste dosis resulteerde in gemiddelde serumconcentraties ongeveer 3 maal groter dan bij mensen die 5 mg/kg iedere 2 weken kregen. Informatie over foetale misvormingen waargenomen na het op de markt komen, wordt verstrekt in rubriek 4.6 en 4.8.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrium-L-glutamaat
Sorbitol (E420)

Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Verdund geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 32 dagen bij 2 °C tot 8 °C plus 48 uur extra bij 2 °C tot 30 °C in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen die normaal gezien niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet bevriezen.

Houd de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Verpakking van 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Equidacent moet door een medisch deskundige op aseptische wijze bereid worden om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen. Een steriele naald en spuit moeten gebruikt worden om Equidacent te bereiden.

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

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

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

Equidacent kan slechts eenmalig worden gebruikt, omdat het middel geen conserveermiddel bevat. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/20/1472/001
EU/1/20/1472/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant, 100-1 Hagiwara-machi,
Takasaki, Gunma, 370-0013,
Japan

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Equidacent 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 100 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: natrium-L-glutamaat, sorbitol (E420), polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie. 1 flacon van 4 ml

100 mg/4 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/20/1472/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

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

Equidacent 25 mg/ml steriel concentraat
bevacizumab
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

i.v. na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Equidacent 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
bevacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 400 mg bevacizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: natrium-L-glutamaat, sorbitol (E420), polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie. 1 flacon van 16 ml

400 mg/16 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/20/1472/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

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

Equidacent 25 mg/ml steriel concentraat

bevacizumab

i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

i.v. na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg/16 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Equidacent 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevacizumab

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Equidacent bevat de werkzame stof bevacizumab, een humaan monoklonaal antilichaam (een type eiwit dat normaal geproduceerd wordt door het immuunsysteem om het lichaam te beschermen tegen infectie en kanker).

- Bevacizumab bindt selectief aan een eiwit dat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt genoemd. VEGF wordt aangetroffen aan de binnenkant van bloed- en lymfevaten in het lichaam.
- Het VEGF-eiwit zorgt ervoor dat bloedvaten binnen tumoren groeien; deze bloedvaten leveren voedingsstoffen en zuurstof aan de tumor.
- Wanneer bevacizumab eenmaal gebonden is aan VEGF, wordt tumorgroei voorkomen door het blokkeren van de groei van bloedvaten die voedingsstoffen en zuurstof naar de tumor brengen.

Gevorderde kanker van de dikke darm

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

Borstkanker die verspreid is (gemetastaseerd)

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

Gevorderde niet-kleincellige longkanker

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

Equidacent wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker wanneer de kankercellen bepaalde veranderingen (mutaties) hebben van het

eiwit dat epidermale groeifactorreceptor (EGFR) heet. Equidacent zal toegediend worden in combinatie met erlotinib.

Gevorderde nierkanker

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

Gevorderd epitheliaal eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker

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

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

Baarmoederhalskanker die niet weggaat, terugkomt of verspreid is

Equidacent wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudende, teruggekomen of gemetastaseerde (uitgezaaide) baarmoederhalskanker. Bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, wordt Equidacent toegediend in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of anders met paclitaxel en topotecan.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- Equidacent kan het risico op het ontstaan van gaten in de darmwand verhogen. Wanneer u een aandoening heeft die een ontsteking in de buik veroorzaakt (bijv. diverticulitis, maagzweren, colitis in verband met chemotherapie), bespreek dit dan met uw arts.
- Equidacent kan het risico op het ontstaan van ongewone verbindingen of gangen tussen twee organen of vaten verhogen. Er kan een groter risico zijn op het ontstaan van verbindingen tussen de vagina en andere delen van de darm als u aanhoudende, teruggekomen of gemetastaseerde (uitgezaaide) baarmoederhalskanker heeft.
- Equidacent kan het risico op bloedingen of het risico op problemen met wondgenezing na een operatie verhogen. Wanneer u een operatie moet ondergaan of wanneer u een zware operatie heeft ondergaan in de laatste 28 dagen of wanneer u nog steeds een ongenezen wond heeft als gevolg van een operatie mag Equidacent niet aan u worden toegediend.
- Equidacent kan het risico op het ontstaan van ernstige infecties van de huid of diepere huidlagen verhogen, vooral als u gaten in de darmwand of problemen met wondgenezing heeft gehad.

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

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

Voordat u Equidacent krijgt of tijdens uw behandeling met Equidacent:

- als u pijn heeft, of pijn heeft gehad in uw mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond heeft, een verdoofd of zwaar gevoel in de kaak heeft, of als een van de tanden loszit, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts en tandarts.
- als u een invasieve tandheelkundige ingreep of een tandheelkundige operatie moet ondergaan,

vertel uw tandarts dan dat u wordt behandeld met Equidacent, vooral als u ook bisfosfonaten per injectie in uw bloed krijgt, of heeft gekregen.

U kunt geadviseerd worden om een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u start met de behandeling met Equidacent.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Equidacent bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid en het voordeel niet zijn vastgesteld in deze patiëntenpopulatie.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Vertel het uw arts als u platinum- of taxaanbevattende behandelingen gebruikt voor long- of gemetastaseerde borstkanker. Deze behandelingen kunnen in combinatie met Equidacent het risico op ernstige bijwerkingen verhogen.

Vertel het uw arts indien u recentelijk radiotherapie heeft gekregen, of nog steeds krijgt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken wanneer u zwanger bent. Equidacent kan schade aan uw ongeboren baby veroorzaken omdat het de vorming van nieuwe bloedvaten kan remmen.

- Uw arts moet u adviseren over anticonceptie tijdens behandeling met Equidacent en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis Equidacent.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, zwanger wordt gedurende de therapie met Equidacent, of op korte termijn zwanger wilt worden.

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

Equidacent kan de vruchtbaarheid van de vrouw aantasten. Raadpleeg uw arts voor meer informatie. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies voordat u begint met het gebruik van een geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Equidacent bevat sorbitol

Een flacon Equidacent van 4 ml concentraat bevat 191 mg sorbitol en een flacon Equidacent van 16 ml concentraat bevat 764 mg sorbitol. Sorbitol is een bron van fructose. Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u dit middel toegediend krijgt.

Belangrijke informatie over bepaalde stoffen in Equidacent

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dosering en frequentie van toediening

De dosis Equidacent die nodig is, hangt af van uw lichaamsgewicht en het soort kanker dat behandeld wordt.

- De aanbevolen dosis is 5 mg, 7,5 mg, 10 mg of 15 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u een dosis Equidacent voorschrijven die goed is voor u.
- U zult eenmaal per twee of eenmaal per drie weken behandeld worden met Equidacent.
- Het aantal infusies dat u ontvangt, zal afhankelijk zijn van de manier waarop u op de behandeling reageert; u moet doorgaan met het gebruik van dit geneesmiddel totdat Equidacent de groei van uw tumor niet meer remt. Uw arts zal dit met u bespreken.

Wijze van toediening en toedieningsweg

Equidacent is een concentraat voor oplossing voor infusie. Afhankelijk van de aan u voorgeschreven dosis, zal vóór gebruik een gedeelte of de gehele inhoud van de flacon met Equidacent opgelost worden in een natriumchloride-oplossing. Een arts of verpleegkundige zal u deze verdunde Equidacent-oplossing toedienen via intraveneuze infusie (een infuus in uw bloedvat).

- De eerste infusie zal gedurende 90 minuten worden gegeven.
- Wanneer dit goed verdragen wordt, zal de tweede infusie gedurende 60 minuten worden gegeven.
- Latere infusies kunnen gedurende 30 minuten worden toegediend.

De toediening van Equidacent dient tijdelijk onderbroken te worden:

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

De toediening van Equidacent dient permanent gestopt te worden wanneer u het volgende ontwikkelt:

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

- een bloedstolsel in de bloedvaten van uw longen;
- ernstige bloedingen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Uw arts zal beslissen wanneer uw volgende dosis Equidacent gegeven moet worden. U zult dit met uw arts moeten bespreken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

Allergische reacties

Als bij u een allergische reactie optreedt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts of aan iemand van de medische staf. De kenmerken kunnen zijn: moeite met ademen of pijn op de borst. U kunt ook roodheid van de huid, blozen of huiduitslag, rillingen en beven, misselijkheid of braken ervaren.

U moet onmiddellijk hulp zoeken wanneer u last heeft van een van onderstaande bijwerkingen.

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

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

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

- perforatie van de darm;
- bloedingen, waaronder bloeding in de longen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker;
- verstopping van de slagaders door een bloedstolsel;

- verstopping van de aders door een bloedstolsel;
- verstopping van de bloedvaten van de longen door een bloedstolsel;
- verstopping van de aders van de benen door een bloedstolsel;
- hartfalen;
- problemen met wondgenezing na een operatie;
- roodheid, vervellen, gevoeligheid, pijn of blaarvorming op de vingers of voeten;
- verlaagd aantal rode bloedcellen in het bloed,
- gebrek aan energie;
- maag- en darmaandoening;
- spier- en gewrichtspijn, spierzwakte;
- droge mond in combinatie met dorst en/of minder of donkere urine;
- ontstekingsreactie van de slijmvliezen van de mond, darm, longen en luchtwegen, voortplantingsorganen en urinewegen;
- zweren in de mond en de buis van de mond naar de maag, die pijnlijk kunnen zijn en problemen geven met slikken;
- pijn, waaronder hoofdpijn, rugpijn en pijn in het bekken en anale gebied;
- plaatselijke pusophoping;
- infectie, voornamelijk infectie in het bloed of in de blaas;
- verminderde bloedtoevoer naar de hersenen of een beroerte;
- slaperigheid;
- neusbloedingen;
- stijging van de hartslag;
- darmverstopping;
- afwijking bij urinetest (eiwit in de urine);
- kortademigheid of een laag zuurstofniveau in het bloed;
- infecties van de huid of van diepere huidlagen;
- fistels: ongewone buisvormige verbinding tussen inwendige organen en de huid of andere weefsels die normaal gesproken niet verbonden zijn, inclusief verbindingen tussen de vagina en de darm bij patiënten met baarmoederhalskanker.

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

- ernstige infecties van de huid of van onderhuidse lagen, met name als u perforaties had in de darmwand of problemen heeft gehad met wondgenezing
- allergische reacties (verschijnselen kunnen zijn: moeite met ademen, roodheid van het gezicht, uitslag, lage bloeddruk of hoge bloeddruk, lage zuurstofspiegels in het bloed, pijn op de borst, of misselijkheid/braken);
- een negatief effect op de mogelijkheid van een vrouw om kinderen te krijgen (zie de paragrafen onder de lijst met bijwerkingen voor aanbevelingen);
- een hersenaandoening met verschijnselen als toevallen, hoofdpijn, verwardheid of veranderingen in het zicht (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom of PRES);
- verschijnselen die duiden op veranderingen in normale hersenfunctie (hoofdpijn, veranderingen in het zicht, verwardheid of toevallen) en hoge bloeddruk;
- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand of een scheur in een bloedvatwand (aneurysma en arteriële dissectie).
- verstopping van kleine bloedvaatjes in de nieren;
- abnormaal hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen waardoor de rechterzijde van het hart harder moet werken dan normaal;
- een gat in het kraakbeen van het tussenschotje in de neus;
- een gat in de maag of darmen;
- een open zweer of gat in de slijmvliezen van de maag of dunne darm (verschijnselen kunnen buikpijn, een opgeblazen gevoel, zwarte teerachtige ontlasting of bloed in de ontlasting of bloed in uw braaksel zijn);
- bloedingen uit het onderste deel van de dikke darm;
- zweren van het tandvlees met blootliggend kaakbot wat niet geneest en gepaard kan gaan met pijn

- en ontsteking van het omliggende weefsel (zie voor aanbevelingen de paragrafen onder het overzicht met bijwerkingen;
- perforatie van de galblaas (verschijnselen kunnen buikpijn, koorts en misselijkheid/braken zijn).

Zoek zo snel mogelijk hulp als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Bijwerkingen die **zeer vaak** (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, en die niet ernstig waren, omvatten:

- obstipatie;
- verlies van eetlust;
- koorts;
- oogproblemen (waaronder een stijging van de traanproductie);
- veranderingen in spraak;
- verandering van smaakbeleving;
- loopneus;
- droge huid, schilferen en ontsteking van de huid, kleurveranderingen van de huid;
- gewichtsverlies;
- neusbloedingen.

Bijwerkingen die **vaak** (bij tot 1 op de 10 gebruikers) kunnen voorkomen, en die niet ernstig waren, omvatten:

- veranderingen van stemgeluid en heesheid.

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

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

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

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

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

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

- infectie of ontsteking van de oogbol;

- roodheid van het oog, kleine deeltjes of vlekjes in het zicht ("drijvers"), oogpijn;
- lichtflitsen en "drijvers" zien, wat kan leiden tot gedeeltelijk verlies van uw zicht;
- stijging van de oogdruk;
- bloedingen in het oog.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

In de koelkast bewaren (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Infusieoplossingen dienen onmiddellijk na verdunning te worden gebruikt. Wanneer de infusieoplossing niet direct gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en -omstandigheden tijdens gebruik en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden in een steriele omgeving. Equidacent is stabiel gedurende 32 dagen bij 2 °C tot 8 °C plus 48 uur extra bij 2 °C tot 30 °C.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bevacizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 tot 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen. Elke 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 1,4 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen. Elke 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab, wat overeenkomt met 16,5 mg/ml wanneer het wordt opgelost zoals aanbevolen.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natrium-L-glutamaat, sorbitol (E420), polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injecties.

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

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

flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Centus Biotherapeutics Europe Limited
South Bank House, Barrow Street
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

PNR Pharma Services Limited
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd