**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

# DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vegzelma 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

# COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conţine bevacizumab 25 mg\*.

Fiecare flacon a 4 ml conţine bevacizumab 100 mg.

Fiecare flacon a 16 ml conţine bevacizumab 400 mg.

Pentru recomandări privind diluarea şi alte instrucţiuni de manipulare, vezi pct. 6.6.

\*Bevacizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant obţinut prin tehnologie ADN în

celule ovariene de Hamster Chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon a 4 ml conţine polisorbat 20 1,6 mg.

Fiecare flacon a 16 ml conţine polisorbat 20 6,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Lichid limpede până la uşor opalescent, incolor până la brun deschis.

# DATE CLINICE

## Indicaţii terapeutice

Vegzelma , administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom metastazat de colon sau rect.

Vegzelma administrat în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastazat. Pentru informaţii suplimentare referitoare la statusul receptorului factorului de creştere epidermal uman (HER2), vezi pct. 5.1.

Vegzelma administrat în asociere cu capecitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastazat la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienţii la care s‑au administrat scheme terapeutice conţinând taxani şi antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluşi din tratamentul cu Vegzelma în asociere cu capecitabină. Pentru informaţii suplimentare referitoare la statusul HER2, vezi pct. 5.1.

Vegzelma administrat în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent.

Vegzelma , administrat în asociere cu erlotinib, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu NSCLC, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

Vegzelma administrat în asociere cu interferon alfa‑2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm renal avansat şi/sau metastazat.

Vegzelma administrat în asociere cu carboplatină şi paclitaxel este indicat ca tratament de primă linie al pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO (Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică) IIIB, IIIC şi IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate (vezi pct. 5.1).

Vegzelma, administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatină şi paclitaxel, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte la care s‑a diagnosticat prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s‑a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Vegzelma administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, recurente, rezistente la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s‑au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV (vezi pct. 5.1).

Vegzelma administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel şi topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat (vezi pct. 5.1).

## Doze şi mod de administrare

Vegzelma trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

*Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)*

Doza recomandată de Vegzelma administrată sub formă de perfuzie intravenoasă este fie de 5 mg/kg sau 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, fie 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

*Neoplasm mamar metastazat (NMm)*

Doza recomandată de Vegzelma este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

*Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC)*

*Tratamentul de primă linie al NSCLC non‑scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină*

Vegzelma se administrează în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină timp de până la 6 cicluri terapeutice, după care se administrează Vegzelma în monoterapie până la progresia bolii.

Doza recomandată de Vegzelma este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Beneficiul clinic la pacienţii cu NSCLC a fost demonstrat atât pentru doze de 7,5 mg/kg cât şi pentru doze de 15 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

*Tratamentul de primă linie al NSCLC non‑scuamos cu mutaţii activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib*

Testarea mutaţiei EGFR trebuie să fie efectuată înainte de iniţierea tratamentului cu asocierea de Vegzelma şi erlotinib. Este important să fie aleasă o metodologie bine validată şi solidă pentru a evita determinările fals negative sau fals pozitive.

Doza recomandată de Vegzelma utilizat în asociere cu erlotinib este de 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul cu Vegzelma în asociere cu erlotinib să fie continuat până la progresia bolii.

Pentru doze și modul de administrare a erlotinib, consultaţi varianta completă a informaţiilor de

prescriere pentru erlotinib.

*Neoplasm renal în stadiu avansat şi/sau metastazat (NRm)*

Doza recomandată de Vegzelma este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

*Neoplasmul ovarian epitelial, al trompelor uterine şi neoplasmul peritoneal primar*

*Tratamentul de primă linie:* Vegzelma se administrează în asociere cu carboplatină şi paclitaxel timp de până la 6 cicluri terapeutice, urmat de administrarea continuă a Vegzelma ca monoterapie până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum 15 luni sau până la toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea apare mai întâi. Doza recomandată de Vegzelma este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

*Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină:* Vegzelma este administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice sau în asociere cu carboplatină şi paclitaxel timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de administrarea continuă de Vegzelma ca monoterapie până la constatarea progresiei bolii. Doza recomandată de Vegzelma este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

*Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină*: Vegzelma este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente ‑ paclitaxel, topotecan (administrat săptămânal) sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată. Doza recomandată de Vegzelma este de 10 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată la interval de 2 săptămâni. Atunci când Vegzelma este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1‑5, o dată la interval de 3 săptămâni), doza recomandată de Vegzelma este de 15 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenosă, o dată la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1, studiul clinic MO22224).

*Neoplasm de col uterin*

Vegzelma este administrat în asociere cu una din următoarele scheme chimioterapice: paclitaxel şi cisplatină sau paclitaxel şi topotecan.

Doza recomandată de Vegzelma este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1).

*Grupe speciale de pacienţi*

*Pacienţi vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă renală (vezi pct. 5.2).

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*: Siguranţa şi eficacitatea nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și, 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Bevacizumab nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile privind tratamentul neoplasmului de colon, rect, mamar, bronhopumonar, ovarian, al trompelor uterine, peritoneal, de col uterin şi renal.

Mod de administrare

Vegzelma este destinat administrării intravenoase. Doza iniţială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată pe durata a 60 minute. Dacă perfuzia administrată pe durata a 60 minute este bine tolerată, toate perfuziile următoare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Nu se administrează prin injecţie intravenoasă rapidă sau *bolus*.

Nu se recomandă reducerea dozelor în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Dacă este indicat, terapia trebuie întreruptă fie permanent, fie temporar, conform recomandărilor de la pct. 4.4.

*Precauţii care trebuie luate înaintea manipulării sau administrării medicamentului*

Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Perfuziile cu Vegzelma nu trebuie administrate sau amestecate cu soluţii de glucoză. Acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

## Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Hipersensibilitate la medicamentele obţinute pe celulele Ovariene de Hamster Chinezesc (CHO) sau la alţi anticorpi recombinanţi umani sau umanizaţi.
* Sarcină (vezi pct. 4.6)

## Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Perforaţii gastro‑intestinale (GI) şi fistule(vezi pct. 4.8)

Pacienţii trataţi cu bevacizumab prezintă un risc crescut de apariţie a perforaţiei gastro‑intestinale şi de perforaţie a vezicii biliare. Procesul inflamator intraabdominal poate fi un factor de risc pentru perforaţiile gastro‑intestinale la pacienţii cu carcinom metastazat de colon sau rect şi ca urmare, tratamentul acestor pacienţi trebuie făcut cu prudenţă. Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc pentru apariţia perforaţiei GI la pacienţii cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat trataţi cu bevacizumab, toţi pacienţii cu perforaţie GI prezentând antecedente de radioterapie. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare perforaţie gastro‑intestinală.

Fistule GI‑vaginale în studiul GOG‑0240

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab pentru tratatea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat, prezintă un risc crescut de apariţie a fistulelor localizate între vagin şi orice parte a tractului GI (fistule gastro‑intestinal‑vaginale). Radioterapia efectuată anterior este un factor de risc major pentru apariţia fistulelor GI‑vaginale, toţi pacienţii cu perforaţie gastro‑intestinală prezentând antecedente de radioterapie. Recurenţa neoplaziei în cazul în care există antecedente de radioterapie este un factor de risc important suplimentar în apariţia fistulelor GI‑vaginale.

Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI(vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab, pacienţii pot prezenta un risc crescut de a dezvolta fistule.Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Vegzelma la pacienţii cu fistulă traheoesofagiană (TE) sau orice fistulă de Grad 4 [Institutul Naţional de Cancer din S.U.A.– Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (NCI‑CTCAE versiunea 3.0)]. Sunt disponibile informaţii limitate privind continuarea administrării de bevacizumab la pacienţii cu alte tipuri de fistulă.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Vegzelma în cazurile de fistulă internă la alt nivel decât tractul gastro‑ intestinal.

Complicaţiile privind cicatrizarea plăgilor(vezi pct. 4.8)

Bevacizumab poate afecta în sens negativ procesul de cicatrizare a plăgilor. Au fost raportate complicaţii grave privind cicatrizarea plăgilor, inclusiv complicaţii la nivelul anastomozei, cu evoluţie letală. Tratamentul nu trebuie iniţiat timp de cel puţin 28 de zile după o intervenţie chirurgicală majoră sau până la vindecarea completă a plăgii chirurgicale. În cazul pacienţilor care au prezentat complicaţii ale cicatrizării plăgilor în timpul terapiei, tratamentul trebuie oprit până la vindecarea completă a plăgii. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul când se programează o intervenţie chirurgicală.

La pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare de apariţie a fasceitei necrozante, inclusiv cazuri letale. De regulă, această afecţiune este o consecinţă a complicaţiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforaţiei gastro‑intestinale sau formării de fistule. La pacienţii la care apare fasceita necrozantă, tratamentul cu Vegzelma trebuie întrerupt, impunându‑se instituirea imediată a tratamentului adecvat.

Hipertensiune arterială(vezi pct. 4.8)

La pacienţii trataţi cu bevacizumab s‑a observat o incidenţă crescută a hipertensiunii arteriale. Datele de siguranţă clinică sugerează că incidenţa hipertensiunii arteriale pare a fi dependentă de doză. Înainte de iniţierea tratamentului cu Vegzelma, hipertensiunea arterială existentă trebuie controlată corespunzător. Nu există date despre efectul bevacizumab la pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată la momentul iniţierii tratamentului.

În general, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

În cele mai multe cazuri, hipertensiunea arterială a fost controlată adecvat utilizând tratamentul antihipertensiv corespunzător situaţiei particulare a pacientului. Utilizarea diureticelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale nu este recomandată la pacienţii care urmează o schemă terapeutică care include cisplatina. Tratamentul cu Vegzelma trebuie definitiv întrerupt dacă hipertensiunea arterială semnificativă clinic nu poate fi controlată adecvat cu terapie antihipertensivă, sau dacă la aceşti pacienţi apar crize hipertensive sau encefalopatie hipertensivă.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)(vezi pct. 4.8)

Au fost raportate cazuri rare de pacienţi trataţi cu bevacizumab care au prezentat semne şi simptome asemănătoare SEPR, o boală neurologică rară, caracterizată printre altele de următoarele semne şi simptome: convulsii, cefalee, deteriorarea statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferinţă imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM). La pacienţii care dezvoltă SEPR, se recomandă tratamentul simptomelor specifice, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale, şi întreruperea tratamentului cu Vegzelma. Siguranţa reiniţierii terapiei cu bevacizumab la pacienţii care au avut SEPR nu este cunoscută.

Proteinurie(vezi pct. 4.8)

Pacienţii cu hipertensiune arterială în antecedente pot să prezinte un risc crescut de apariţie a proteinuriei dacă sunt trataţi cu bevacizumab. Există dovezi care sugerează că, toate gradele de proteinurie (Institutul Naţional de Cancer din S.U.A – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse [NCI‑CTCAE versiunea 3.0]) pot fi dependente de doză. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick‑urilor, înainte de începerea tratamentului şi în timpul tratamentului. Proteinuria de grad 4 (sindrom nefrotic) a fost identificată la până la 1,4% dintre pacienții tratați cu bevacizumab.Tratamentul trebuie înterupt definitiv la pacienţii la care apare sindromul nefrotic (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

Tromboembolism arterial(vezi pct. 4.8)

În studiile clinice, incidenţa reacţiilor tromboembolice arteriale incluzând accidente vasculare cerebrale (AVC), accidente ischemice tranzitorii (AIT) şi infarcte miocardice (IM) a fost mai mare la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu cei trataţi numai cu chimioterapie.

Pacienţii cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie, cu antecedente de evenimente tromboembolice arteriale, diabet zaharat sau cu vârsta peste 65 ani, prezintă un risc crescut de apariţie a reacţiilor tromboembolice arteriale în timpul tratamentului. Trebuie manifestată precauţie la tratarea acestor pacienţi cu Vegzelma.

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apar reacţii tromboembolice arteriale.

Tromboembolism venos(vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu bevacizumab , pacienţii pot prezenta riscul dezvoltării de reacţii tromboembolice venoase, incluzând embolism pulmonar.

Pacientele cărora li se administrează bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi cisplatină pentru tratarea neoplasmului de col uterin persistent, recurent sau metastazat, pot prezenta un risc crescut de apariţie a evenimentelor tromboembolice venoase. Tratamentul cu Vegzelma trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii tromboembolice, care pun în pericol viaţa (Grad 4), incluzând embolism pulmonar (NCI‑CTCAE versiunea 3.0). Pacienţii cu reacţii tromboembolice de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizaţi (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie

Pacienţii cărora li se administrează bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie, în special hemoragie asociată tumorii. Vegzelma trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu hemoragie de Grad 3 sau 4 în timpul tratamentului cu Vegzelma (NCI‑CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.8).

Pe baza rezultatelor procedurilor imagistice sau a prezenţei semnelor şi simptomelor, pacienţii cu metastaze cerebrale netratate au fost excluşi în mod obişnuit din studiile clinice cu bevacizumab. Din acest motiv, la aceşti pacienţi, în studiile clinice randomizate, nu a fost evaluat în mod prospectiv riscul de hemoragii la nivelul SNC (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de sângerare la nivelul SNC şi tratamentul cu Vegzelma trebuie înterupt în cazul depistării sângerării intracraniene.

Nu există informaţii referitoare la profilul de siguranţă al bevacizumab la pacienţii cu diateză hemoragică congenitală, coagulopatie dobândită sau la pacienţii care primesc doza maximă de anticoagulante pentru tratamentul tromboembolismului înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, deoarece aceşti pacienţi au fost excluşi din studiile clinice. Ca urmare, la aceşti pacienţi trebuie manifestată prudenţă înainte de începerea tratamentului. În orice caz, se pare că pacienţii care au dezvoltat tromboză venoasă în timpul tratamentului, nu au prezentat o rată crescută a hemoragiilor de Grad 3 sau mai mare atunci când au fost trataţi concomitent cu o doză maximă de warfarină şi bevacizumab (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

Hemoragie pulmonară/hemoptizie

Pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu celule mici, cărora li se administrează bevacizumab pot prezenta risc de hemoragie pulmonară/hemoptizie gravă, şi în unele cazuri letală. Pacienţii cu hemoragie pulmonară/hemoptizie (> 2,5 ml sânge) nu trebuie trataţi cu bevacizumab.

Anevrisme şi disecţii arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Vegzelma,

acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC)(vezi pct. 4.8)

Reacţii similare ICC au fost raportate în studiile clinice. Simptomele au variat de la declinul asimptomatic al fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng până la ICC simptomatică, care necesită tratament sau spitalizare. Atunci când sunt trataţi pacienţii cu boală cardiovasculară semnificativă clinic cum ar fi boala coronariană ischemică preexistentă sau ICC, trebuie manifestată prudenţă în timpul tratamentului cu bevacizumab.

Au fost prezenţi majoritatea pacienţilor care au dezvoltat ICC având neoplasm mamar metastazat şi au urmat anterior, tratament cu antracicline, radioterapie la nivelul peretelui toracic stâng sau aveau alţi factori de risc pentru ICC.

La pacienţii din studiul AVF3694g la care s‑a administrat tratament cu antracicline şi care nu au fost anterior trataţi cu antracicline, nu a fost observată o creştere a incidenţei tuturor gradelor de ICC în grupul tratat cu antracicline + bevacizumab, comparativ cu tratamentul doar cu antracicline. Reacţii de ICC de Grad 3 sau mai mare au fost oarecum mai frecvente în rândul pacienţilor la care s‑a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care s‑a administrat doar chimioterapie. Acest lucru este în concordanţă cu rezultatele pacienţilor din alte studii pentru neoplasmul mamar metastazat la care nu s‑a administrat tratament concomitent cu antracicline (NCI‑CTCAE versiunea 3.0) (vezi

pct. 4.8).

Neutropenie şi infecţii(vezi pct. 4.8)

O incidenţă crescută a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau a infecţiilor asociate sau nu cu neutropenie severă (inclusiv câteva decese), a fost observată la pacienţii cărora li s‑au administrat regimuri de chimioterapie mielotoxică plus bevacizumab comparativ cu pacienţii cărora li s‑a administrat numai chimioterapie. Acest lucru a fost observat mai ales în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină sau taxani în tratamentul NSCLC, NMm şi în asociere cu paclitaxel şi topotecan, în cazul tratamentului pentru neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacţii la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8)

Pacienţii pot prezenta risc de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc anafilactic)/reacţii la administrarea perfuziei. Aşa cum este de aşteptat pentru orice perfuzie cu un anticorp monoclonal umanizat, se recomandă supravegherea atentă a pacientului în timpul şi după administrarea de bevacizumab. Dacă apar astfel de reacţii, perfuzia trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament medical corespunzător. Nu se justifică o premedicaţie sistematică.

Osteonecroză de maxilar (ONM)(vezi pct. 4.8)

La pacienţii cu cancer trataţi cu bevacizumab, au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea acestora fiind trataţi anterior sau concomitent cu bifosfonaţi administraţi intravenos, pentru care ONM reprezintă un risc identificat. Este necesară o atenţie deosebită atunci când se administrează bevacizumab şi bifosfonaţi intravenos, simultan sau secvenţial.

Intervenţiile stomatologice invazive reprezintă de asemenea un factor de risc identificat. Înaintea iniţierii tratamentului cu Vegzelma trebuie luată în considerare o examinare dentară şi o prevenţie stomatologică adecvată. La pacienţii trataţi recent sau care sunt trataţi în prezent cu bifosfonaţi administraţi intravenos, intervenţiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil.

Administrare intravitroasă

Vegzelma nu este formulat pentru administrare intravitroasă.

Tulburări oculare

La pacienţii cu neoplasm, ca urmare a utilizării intravitroase – mod de administrare neaprobat ‑ de bevacizumab preparat din flacoane care conţin forma farmaceutică aprobată pentru administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri individuale şi grupuri de reacţii adverse oculare grave. Aceste reacţii includ endoftalmită infecţioasă, inflamaţie intraoculară ca de exemplu endoftalmită sterilă, uveită şi vitrită, dezlipire de retină, ruptură a epiteliului pigmentar retinian, creştere a tensiunii intraoculare, hemoragie intraoculară ca de exemplu hemoragie vitroasă sau hemoragie retiniană şi hemoragie conjunctivală. Unele dintre aceste reacţii au reducerea acuității vizuale în diferite grade, inclusiv orbire permanentă.

Efecte sistemice apărute ca urmare a administrării intravitroase

S‑a demonstrat că administrarea intravitroasă în tratamentul anti‑FCEV a determinat o scădere a concentraţiei factorului circulant FCEV. Ca urmare a administrării injectabile intravitroase a inhibitorilor FCEV, au fost raportate reacţii adverse sistemice, incluzând evenimente hemoragice non‑ oculare şi tromboembolice arteriale.

Insuficienţă ovariană/fertilitate

Bevacizumab poate afecta fertilitatea femeilor (vezi pct. 4.6 şi 4.8). Ca urmare, înainte de începerea tratamentului cu Vegzelma, strategiile de conservare a fertilităţii trebuie discutate cu femeile aflate la vârsta fertilă.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conţine 0,4 mg polisorbat 20 în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Pacienții cu alergie la polisorbați nu trebuie să ia acest medicament.

## Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii bevacizumab

Având ca bază rezultatele unor analize farmacocinetice ale populaţiei, nu a fost observată nicio interacţiune relevantă clinic asupra farmacocineticii bevacizumab în urma administrării concomitente cu chimioterapiei. Nu au existat diferenţe semnificative statistic sau relevante clinic între clearance‑ul bevacizumab la pacienţii trataţi cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab în asociere cu interferon alfa‑2a, erlotinib sau chimioterapice (IFL, 5‑FU/LV, carboplatină/paclitaxel, capecitabină, doxorubicină sau cisplatină/gemcitabină).

Efectul bevacizumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

În cazul administrării concomitente a bevacizumab şi a interferon alfa 2a, erlotinib (şi metabolitul său activ OSI‑420) sau al chimioterapicelor irinotecan (şi metabolitul său activ SN38), capecitabină, oxaliplatin (determinat prin măsurarea concentraţiei libere şi totale de săruri de platină) şi cisplatină, nu s‑au observat interacţiuni farmacocinetice relevante clinic. Nu se pot formula concluzii în ceea ce priveşte impactul bevacizumab asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Asocierea bevacizumab şi malat de sunitinib

În două studii clinice efectuate la pacienţii cu carcinom renal metastazat, la 7 din 19 pacienţi trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg la interval de două săptămâni) în asociere cu malat de sunitinib (50 mg zilnic), a fost raportată anemia hemolitică microangiopatică (AHMA).

AHMA este o afecţiune hemolitică în care poate să apară fragmentarea eritrocitelor, anemia şi trombocitopenia. În plus, la o parte dintre aceşti pacienţi au fost observate hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), creşterea creatininemiei şi simptome neurologice. Toate aceste simptome au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu bevacizumab şi malat de sunitinib (vezi *Hipertensiune arterială, Proteinurie, SEPR* la pct. 4.4).

Asocierea cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani(vezi pct. 4.4 şi 4.8)

În special la pacienţii trataţi cu terapii pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul NSCLC şi NMm a fost observată o creştere a frecvenţei de apariţie a neutropeniei severe, neutropeniei febrile sau infecţiei cu sau fără neutropenie severă (incluzând unele decese).

Radioterapie

Siguranţa şi eficacitatea administrării concomitente de bevacizumab şi radioterapie nu fost stabilite.

Anticorpii monoclonali ai EGFR (receptorul factorului de creştere epidermal) în asociere cu schema chimioterapică cu bevacizumab

Nu au fost efectuate studii de interacţiune. Pentru tratamentul NmCR, anticorpii monoclonali ai EGFR nu trebuie administraţi în asociere cu chimioterapia care conţine bevacizumab. La pacienţii cu NmCR, rezultatele din studiile randomizate de fază III, PACCE şi CAIRO‑2 sugerează că utilizarea anticorpilor monoclonali anti‑EGFR, panitumumab şi, respectiv cetuximab, în asociere cu bevacizumab plus chimioterapie, este însoţită de o scădere a supraviețuirii fără progresie (SFP) şi/sau supraviețuirii globale (SG) şi de o creştere a toxicităţii, comparativ cu administrarea de bevacizumab plus chimioterapie.

## Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului (şi până la 6 luni după tratament).

Sarcina

Nu există date din studiile clinice privind utilizarea bevacizumab la gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, incluzând malformaţii (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulinele (IgG) traversează placenta şi este de anticipat ca bevacizumab să inhibe angiogeneza la făt şi ca urmare se suspectează că determină malformaţii congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. În perioada ulterioară punerii pe piaţă, s‑au raportat cazuri de anomalii fetale la femeile tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăţi embriotoxice (vezi pct. 4.8). Administrarea bevacizumab este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bevacizumab se excretă în laptele uman. Deoarece IgG maternă este eliminată în lapte iar bevacizumab ar putea afecta creşterea şi dezvoltarea sugarilor alăptaţi (vezi pct. 5.3), femeile care alăptează trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului şi nu trebuie să alăpteze cel puţin 6 luni după ultima doză de bevacizumab.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate după administrare de doze repetate la animale, au arătat că bevacizumab poate avea un efect advers asupra fertilităţii femelelor (vezi pct. 5.3). Într‑un studiu clinic de fază III, în tratamentul adjuvant la pacienţi cu neoplasm de colon, un substudiu la femei în premenopauză a arătat o incidenţă crescută a cazurilor noi de insuficienţă ovariană în grupul tratat cu bevacizumab comparativ cu grupul de control. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcţia ovariană

s‑a restabilit la majoritatea pacientelor. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab

asupra fertilităţii nu sunt cunoscute.

## Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Bevacizumab nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolenţă şi sincopă asociate utilizării bevacizumab (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.8). Dacă pacienţii prezintă simptome care le afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacţie, trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje până la dispariţia simptomelor.

## Reacţii adverse

Sumarul profilului de siguranţă

Profilul general de siguranţă al bevacizumab a fost studiat în studii clinice care au inclus peste 5700 de pacienţi cu diferite malignităţi, în principal trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie.

Cele mai grave reacţii adverse au fost:

* Perforaţii gastro‑intestinale (vezi pct. 4.4)
* Hemoragii, incluzând hemoragie pulmonară/hemoptizie, mai frecventă la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.4)
* Tromboembolism arterial (vezi pct. 4.4)

Cele mai frecvente reacţii adverse observate în studiile clinice la pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost: hipertensiune arterială, fatigabilitate sau astenie, diaree şi durere abdominală.

Analiza datelor de siguranţă clinică sugerează că apariţia hipertensiunii arteriale şi proteinuriei în timpul tratamentului cu bevacizumab pare să fie dependentă de doză.

Lista reacţiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacţiile adverse prezentate în această secţiune se încadrează în următoarele categorii de frecvenţă: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelele 1 şi 2 prezintă reacţiile adverse asociate cu utilizarea bevacizumab în asociere cu diferite scheme chimioterapice pentru indicaţii terapeutice multiple, în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe.

Tabelul 1 prezintă, în funcţie de frecvenţă, toate reacţiile adverse care s‑au dovedit a avea o relaţie de

cauzalitate cu administrarea de bevacizumab, prin:

* incidenţele lor comparative observate între braţele de tratament din studiul clinic (cu o diferenţă de cel puţin 10% comparativ cu braţul de control pentru reacţiile de Grad 1‑5 conform NCI‑CTCAE sau cel puţin o diferenţă de 2% comparativ cu braţul de control pentru reacţiile de Grad 3‑5 clasificate conform NCI‑CTCAE),
* studiile privind siguranţa desfăşurate după punerea pe piaţă,
* raportările spontane,
* studiile epidemiologice/non‑intervenţionale sau studiile observaţionale,
* sau pe baza evaluării unor rapoarte individuale de caz.

Tabelul 2 prezintă frecvenţa reacţiilor adverse severe. Reacţiile severe sunt definite ca evenimente adverse care prezintă cel puţin o diferenţă de 2% comparativ cu braţul de control în studiile clinice, în ceea ce priveşte reacţiile de Grad 3‑5 clasificate conform NCI‑CTCAE. De asemenea, Tabelul 2 include reacţii adverse care sunt considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe.

Reacţiile adverse apărute după punerea pe piaţă sunt incluse atât în Tabelul 1, cât şi în Tabelul 2, după caz. În Tabelul 3 sunt prezentate informaţii detaliate cu privire la aceste reacţii apărute după punerea pe piaţă.

Reacţiile adverse sunt adăugate la categoria de frecvenţă corespunzătoare, în tabelele de mai jos, conform celei mai mari incidenţe, observate în oricare dintre indicaţiile terapeutice.

În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Câteva reacţii adverse sunt reacţii observate frecvent pentru chimioterapie; cu toate acestea, bevacizumab poate agrava aceste reacţii când este asociat cu medicamente chimioterapice. Exemplele includ sindromul eritrodisesteziei palmo‑plantare apărut în urma asocierii cu doxorubicină lipozomală polietilenglicată sau capecitabină, neuropatie senzitivă periferică în cazul asocierii cu paclitaxel sau oxaliplatină, modificări ale unghiilor sau alopecie la asocierea cu paclitaxel şi paronichie la asocierea cu erlotinib.

**Tabelul 1 Reacţii adverse în funcţie de frecvenţă**

| **Aparate, organe şi sisteme** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin****frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări |  | Sepsis,abcesb,d,celulită,infecţie,infecţie la nivelultractului urinar |  | Fasceitănecrozantăa |  |  |
| Tulburărihematologiceşi limfatice | Neutropeniefebrilă,leucopenie,neutropenieb,trombocitopenie | Anemie,limfopenie |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  | Hipersensibilitate, reacţii la administrarea perfuzieia,b,d |  | Șoc anafilactic |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Anorexie, hipomagneziemie hiponatremie | Deshidratare |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Neuropatie senzitivăperifericăbdisartrie,cefalee,disgeuzie | Accident vascularcerebral,sincopă,somnolenţă |  | Sindromulencefalopatieiposterioarereversibilea,b,d | Encefalopatiehipertensivăa |  |
| Tulburări oculare | Tulburare oculară, creştere a secreţiei lacrimale |  |  |  |  |  |
| Tulburăricardiace |  | Insuficienţă cardiacă congestivăb,d,tahicardie supraventriculară |  |  |  |  |
| Tulburări vasculare | Hipertensiune arterialăb,d, tromboembolism (venos)b,d | Tromboembolism (arterial)b,d, hemoragieb,d, tromboză venoasă profundă |  |  |  | Microangiopatie trombotică renalăa,b, anevrisme şi disecţii arteriale |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Dispnee, rinită, epistaxis, tuse | Hemoragie pulmonară/ hemoptizieb,d, embolism pulmonar, hipoxie, disfoniea |  |  |  | Hipertensiune pulmonarăa, perforaţie a septului nazala |
| Tulburărigastro‑intestinale | Hemoragierectală,stomatită,constipaţie,diareegreaţă,vărsături,durereabdominală | Perforaţie gastro‑intestinalăb,d,perforaţieintestinală,ileus,obstrucţieintestinală,fistule recto‑vaginaled,e,tulburare gastro‑intestinală,proctalgie |  |  |  | Ulcer gastro‑intestinala |
| Tulburărihepatobiliare |  |  |  |  |  | Perforaţie avezicii biliarea,b |
| Afecţiunicutanate şi ale ţesutuluisubcutanat | Complicaţii alecicatrizăriiplăgilorb,d ,dermatităexfoliativă,xerodermie,decolorare a pielii | Sindrom deeritrodisesteziepalmo‑plantară |  |  |  |  |
| Tulburărimusculo‑scheletice şiale ţesutuluiconjunctiv | Artralgie,mialgie | Fistulăb,dslăbiciune musculară, dorsalgie |  |  |  | Osteonecroză de maxilara,bosteonecrozăalta decât ceamandibularăa,f |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Proteinurieb,d |  |  |  |  |  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Insuficienţă ovarianăb,c,d | Durere pelvină |  |  |  |  |
| Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice |  |  |  |  |  | Anomaliifetalea,b |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de injectare | Astenie, fatigabilitate, pirexie, durere, inflamaţie a mucoaselor | Letargie |  |  |  |  |
| Investigaţii diagnostice | Scădere ponderală |  |  |  |  |  |

În cazul în care, în cadrul studiilor clinice, evenimentele au fost considerate ca fiind atât reacţii adverse de orice grad, cât şi de grad 3‑5, a fost raportată cea mai mare frecvenţă observată la pacienţi. Datele nu sunt ajustate în funcţie de durata diferită de tratament.

a Pentru mai multe informaţii, vezi Tabelul 3 „Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă”.

b Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecţiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities ‑ Dicţionar medical pentru activităţi de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeaşi fiziopatologie de bază (de exemplu, reacţiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu şi alte reacţii trombotice arteriale).

c Pe baza unui substudiu din NSABP C‑08 cu 295 de pacienţi.

d Pentru informaţii suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informaţii suplimentare privind anumite reacţii adverse grave”

e Fistulele recto‑vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI‑vaginale.

f Observat doar în cazul copiilor şi adolescenţilor

**Tabelul 2 Reacţii adverse severe în funcţie de frecvenţă**

| **Aparate, organe şi sisteme** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin****frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări |  | Sepsis, celulită, abcesb,d, infecţie, infecţie la nivelul tractului urinar |  |  |  | Fasceită necrozantăa |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Neutropenie febrilă, leucopenie, neutropenieb, trombocitopenie | Anemie, limfopenie |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  | Hipersensibilitate, reacţii la administrarea perfuzieia,b, c |  | Șoc anafilactic |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Deshidratare, hiponatremie |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Neuropatie senzitivă perifericăa  | Accident vascular cerebral, sincopă, somnolenţă, cefalee |  |  |  | Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilăa,b,c encefalopatie hipertensivăc |
| Tulburări cardiace |  | Insuficiență cardiacă congestivăa,b, tahicardie supraventriculară |  |  |  |  |
| Tulburări vasculare | Hipertensiune arterialăb,d | Tromboembolism arteriala,b, hemoragie a,b, tromboembolism (venos) a,b, tromboză venoasă profundă |  |  |  | Microangiopatie trombotică renalăb,c, anevrisme și disecții arteriale |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |  | Hemoragie pulmonară/ hemoptizie a,b, embolism pulmonar, epistaxis, dispnee, hipoxie |  |  |  | Hipertensiune pulmonarăc, perforație a septului nazalc |
| Tulburări gastro‑ intestinale | Diaree, greaţă, vărsături, durere abdominală | Perforaţie intestinală, ileus, obstrucţie intestinală, fistule recto‑ vaginalec,d, tulburare gastro‑ intestinală, stomatită, proctalgie |  |  |  | Perforaţie gastro‑ intestinalăa,b, ulcer gastro‑ intestinalc, hemoragie rectală |
| Tulburări hepatobiliare |  |  |  |  |  | Perforaţia veziculei biliareb,c |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  | Complicaţii ale cicatrizării plăgilora,b, sindrom de eritrodisestezie palmo‑plantară |  |  |  |  |
| Tulburări musculo‑ scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  | Fistulăa,b, mialgie, artralgie, slăbiciune musculară, dorsalgie |  |  |  | Osteonecroză de maxilarb,c |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  | Proteinuriea,b |  |  |  |  |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului |  | Durere pelvină |  |  |  | Insuficienţă ovarianăa,b |
| Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice |  |  |  |  |  | Anomalii fetalea,c |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Astenie, fatigabilitate | Durere, letargie, inflamaţie a mucoaselor |  |  |  |  |

Tabelul 2 prezintă frecvenţa reacţiilor adverse severe. Reacţiile severe sunt definite ca evenimente adverse care prezintă o diferenţă de cel puţin 2% comparativ cu braţul de control, în studiile clinice, în ceea ce priveşte reacţiile de Grad 3‑5 clasificate conform NCI‑CTCAE. De asemenea, Tabelul 2 include reacţii adverse considerate de DAPP ca fiind semnificative din punct de vedere clinic sau severe. Aceste reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic au fost raportate în studiile clinice, însă reacţiile de grad 3‑5 nu au atins pragul de cel puţin o diferenţă de 2% comparativ cu braţul de control. Tabelul 2 include, de asemenea, reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate numai în perioada ulterioară punerii pe piaţă şi de aceea, frecvenţa şi gradul conform NCI‑CTCAE nu sunt cunoscute. Prin urmare, aceste reacţii semnificative din punct de vedere clinic au fost incluse în Tabelul 2 în coloana denumită „Cu frecvenţă necunoscută”.

a Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai degrabă un concept medical decât o singură afecţiune sau un termen preferat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities ‑ Dicţionar medical pentru activităţi de reglementare). Acest grup de termeni medicali poate implica aceeaşi fiziopatologie de bază (de exemplu, reacţiile tromboembolice arteriale includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, accident ischemic tranzitoriu şi alte reacţii trombotice arteriale).

b Pentru informaţii suplimentare vezi mai jos, la pct. „Informaţii suplimentare privind anumite reacţii adverse grave”

c Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să consultaţi Tabelul 3 „Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă”

d Fistulele recto‑vaginale sunt fistulele cele mai frecvente din categoria fistulelor GI‑vaginale.

Descrierea anumitor reacţii adverse grave

*Perforaţii gastro‑intestinale (GI) şi fistule* (vezi pct. 4.4)

Bevacizumab a fost asociat cu cazuri severe de perforaţie gastro‑intestinală.

Perforaţiile gastro‑intestinale au fost raportate în studiile clinice cu o incidenţă de mai puţin de 1% la pacienţii cu NSCLC, cu o incidenţă de până la 1,3% la pacienţii cu neoplasm mamar metastazat, cu o incidenţă de până la 2% la pacienţii cu NRm sau la pacientele cu neoplasm ovarian şi de până la 2,7% (inclusiv fistulă gastro‑intestinală şi abces) la pacienţii cu neoplasm colorectal metastazat. Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG‑0240), s‑au raportat cazuri de perforaţii GI (toate gradele) la 3,2% dintre paciente, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină.

Apariţia acestor evenimente a variat ca tip şi severitate, situându‑se de la imagini aerice în cavitatea peritoneală observate pe radiografia abdominală simplă, care s‑au rezolvat fără tratament, până la perforaţie intestinală cu abces abdominal şi deces. În unele cazuri, a coexistat o inflamaţie intraabdominală, determinată fie de boala ulceroasă gastrică, necroza tumorală, diverticulită sau de colita asociată chimioterapiei.

Decesul a fost raportat la aproximativ o treime din cazurile grave de perforaţii gastro‑intestinale, reprezentând 0,2%‑1% din numărul total al pacienţilor trataţi cu bevacizumab.

În studiile clinice în care s‑a administrat bevacizumab, s‑au raportat cazuri de apariţie a fistulelor gastro‑ intestinale (de toate gradele), cu o incidenţă de până la 2% la pacienţii cu neoplazii colorectale şi neoplasm ovarian metastazat, dar mai puţin frecvent la pacienţii cu alte tipuri de neoplazii.

*Fistule GI‑vaginale în studiul GOG‑0240*

Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, incidenţa fistulelor GI‑vaginale a fost de 8,3% la pacientele tratate cu bevacizumab şi de 0,9% la cele din grupul de control, toate pacientele prezentând antecedente de radioterapie pelvină. Frecvenţa de apariţie a fistulelor GI‑vaginale în grupul tratat cu bevacizumab + chimioterapie a fost mai mare la pacientele care au prezentat recurenţă şi care au avut antecedente de radioterapie (16,7%), comparativ cu pacientele fără radioterapie în antecedente şi/sau fără recurenţe la nivelul câmpului de radioterapie anterior (3,6%). Frecvenţele corespunzătoare la pacientele din grupul de control cărora li s‑a administrat numai chimioterapie, au fost de 1,1%, respectiv 0,8%. Pacientele la care apar fistule GI‑vaginale pot dezvolta, de asemenea, ocluzii intestinale şi pot necesita intervenţii chirurgicale, precum şi stomii de deviere.

*Fistule care nu sunt localizate la nivelul tractului GI* (vezi pct. 4.4)

Administrarea bevacizumab a fost asociată cu cazuri grave de fistule incluzând reacţii letale.

Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (GOG‑240), la 1,8% dintre pacientele tratate cu bevacizumab şi la 1,4% dintre pacientele din grupul de control s‑au raportat cazuri de apariţie a fistulelor care nu au fost localizate la nivel gastro‑ intestinal‑vaginal, la nivelul vezicii urinare sau a tractului genital feminin.

Raportări mai puţin frecvente (≥ 0,1% până la < 1%) pentru fistule care apar în alte zone din organism decât la nivelul tractului gastro‑intestinal (de exemplu fistule bronhopleurale şi biliare) au fost observate pentru indicaţii terapeutice variate. Cazuri de fistule au fost raportate şi în perioada după punerea pe piaţă.

Reacţiile au fost raportate la intervale de timp diferite în cursul tratamentului, variind de la o săptămână până la perioade mai mari de 1 an de la iniţierea tratamentului cu bevacizumab, majoritatea reacţiilor apărând în cursul primelor 6 luni de terapie.

*Complicaţiile cicatrizării plăgilor* (vezi pct. 4.4)

Deoarece bevacizumab poate afecta negativ procesul de cicatrizare al plăgilor, pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale importante în ultimele 28 zile au fost excluşi de la înrolarea în studiile clinice de fază III.

În studiile clinice pentru carcinom metastazat de colon sau de rect s‑a observat că, la pacienţii care au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale importante cu 28 până la 60 de zile înainte de începerea tratamentului cu bevacizumab, nu a existat un risc crescut de sângerare postoperatorie sau complicaţii ale cicatrizării plăgilor. O incidenţă crescută a sângerării postoperatorii sau a complicaţiilor cicatrizării plăgilor, apărute în decursul a 60 zile de la intervenţia chirurgicală, a fost observată la pacienţii supuşi unei operaţii chirurgicale importante în timpul tratamentului cu bevacizumab. Incidenţa a variat între 10% (4/40) şi 20% (3/15).

Au fost raportate complicaţii grave ale cicatrizării plăgilor, incluzând complicaţii la nivelul anastomozei, unele dintre acestea ducând la deces.

Complicaţii ale cicatrizării plăgilor de Grad 3‑5 au fost observate în studiile clinice la până la 1,1% dintre pacienţii cu neoplasm mamar metastazat şi recidivant local, cărora li s‑a administrat bevacizumab, comparativ cu până la 0,9% dintre pacienţii din braţul de control (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

În studiile clinice la pacienţi cu neoplasm ovarian, au fost observate complicaţii ale cicatrizării plăgilor de Grad 3‑5 la până la 1,8% dintre pacienţii din braţul de tratament cu bevacizumab, comparativ cu 0,1% dintre pacienţii din braţul de control (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

*Hipertensiune arterială* (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, cu excepţia studiului JO25567, incidenţa totală a hipertensiunii arteriale (toate gradele) a variat între valori de până la 42,1% în braţele de tratament în care a fost administrat bevacizumab comparativ cu până la 14% în braţele de control. Incidenţa totală a hipertensiunii arteriale de Grad 3 şi 4 conform NCI‑CTCAE la pacienţii trataţi cu bevacizumab a variat de la 0,4% la 17,9%. Hipertensiunea arterială de Grad 4 (puseul de hipertensiune arterială) a apărut la până la 1,0% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 0,2% dintre pacienţii trataţi numai cu acelaşi tip de chimioterapie.

În studiul JO25567, hipertensiunea arterială de orice grad a fost observată la 77,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu erlotinib ca terapie de primă linie pentru NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase cu mutaţii activatoare ale EGFR, comparativ cu 14,3% dintre pacienţii trataţi numai cu erlotinib. Incidenţa hipertensiunii arteriale de grad 3 a fost de 60,0% la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu erlotinib comparativ cu 11,7% la pacienţii trataţi numai cu erlotinib. Nu au existat evenimente de hipertensiune arterială de grad 4 sau 5.

Hipertensiunea arterială a fost tratată, în general, cu antihipertensive orale cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, diureticele şi blocantele canalelor de calciu şi controlată adecvat. Rareori a determinat întreruperea tratamentului cu bevacizumab sau spitalizare.

Au fost raportate cazuri foarte rare de encefalopatie hipertensivă, din care o parte au fost letale.

Riscul hipertensiunii arteriale asociate tratamentului cu bevacizumab nu s‑a corelat cu caracteristicile iniţiale ale pacienţilor, boala existentă sau tratamentul concomitent.

*Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile* (vezi pct. 4.4)

La pacienţii tratați cu bevacizumab au fost raportate cazuri rare care au prezentat semne şi simptome asemănătoare SEPR, o tulburare neurologică rară. Simptomele pot include convulsii, cefalee, deteriorare a statusului mintal, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Tabloul clinic al SEPR este adesea nespecific şi, prin urmare, diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferinţă imagistică prin RMN.

La pacienţii care prezintă SEPR, este recomandată evaluarea precoce a simptomelor şi iniţierea promptă a tratamentului specific, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale (dacă sindromul este asociat cu hipertensiune arterială severă, necontrolată), în plus faţă de întreruperea tratamentului cu bevacizumab. De obicei, simptomele se remit sau se ameliorează în decursul a câtorva zile de la întreruperea tratamentului, deşi unii pacienţi au prezentat sechele neurologice. Nu se cunoaşte siguranţa reiniţierii tratamentului cu bevacizumab la pacienţii care au prezentat SEPR.

În timpul studiilor clinice au fost raportate 8 cazuri de SPER. Două din cele opt cazuri nu au avut confirmare radiologică prin RMN.

*Proteinurie* (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice, proteinuria a fost raportată la 0,7% până la 54,7% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab.

Proteinuria a variat în severitate de la proteinurie clinic asimptomatică, tranzitorie, proteinurie "în urme", până la sindrom nefrotic, în majoritatea cazurilor fiind prezentă proteinurie de Grad 1 (NCI‑CTCAE versiunea 3.0). Proteinuria de Grad 3 a fost raportată la până 10,9% dintre pacienţii

trataţi. Proteinuria de Grad 4 (sindrom nefrotic) a fost observată la un procent de până la 1,4% dintre pacienţii trataţi. Proteinuria observată în studiile clinice nu a fost asociată cu disfuncţia renală şi rareori a necesitat întreruperea permanentă a tratamentului. Testarea proteinuriei este recomandată înainte de iniţierea terapiei cu Vegzelma. În majoritatea studiilor clinice, concentraţii ale proteinelor din urină ≥ 2 g/24 ore au determinat întreruperea administrării bevacizumab până la atingerea unei valori < 2 g/24 ore.

*Hemoragie* (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice pentru toate indicaţiile terapeutice, incidenţa generală a reacţiilor hemoragice de Grad 3‑5 NCI‑CTCAE versiunea 3.0, a variat de la 0,4% până la 6,9% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab, comparativ cu până la 4,5% dintre pacienţii trataţi cu chimioterapie din grupul de control.

Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG‑0240), s‑au raportat cazuri de reacţii hemoragice de gradul 3‑5 la până la 8,3% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi topotecan, comparativ cu până la 4,6% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi topotecan.

Reacţiile hemoragice care au fost observate în studiile clinice au fost în mod predominant hemoragii asociate tumorii (vezi mai jos) sau hemoragii minore cutaneo‑mucoase (de exemplu, epistaxis).

*Hemoragiile asociate tumorii* (vezi pct. 4.4)

Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă a fost observată, în principal, în studiile clinice la pacienţii cu NSCLC. Factorii de risc posibili includ tipul histologic cu celule scuamoase, tratamentul cu substanţe antireumatice/antiinflamatoare, tratamentul cu anticoagulante, radioterapie anterioară, terapie cu bevacizumab, antecedente de ateroscleroză anterioare iniţierii tratamentului, localizarea centrală a tumorii şi cavitaţia tumorii înainte sau în timpul terapiei. Singurele variabile care au demonstrat o corelaţie semnificativă statistic cu hemoragia au fost terapia cu bevacizumab şi tipul histologic cu celule scuamoase. Pacienţii cu NSCLC cu tipul histologic scuamos identificat, sau cu tip mixt cu histologie predominantă de celule scuamoase, au fost excluşi din studiile clinice ulterioare de fază III, în timp ce pacienţii cu tipul histologic al tumorii neidentificat au fost incluşi în studii.

La pacienţii cu NSCLC, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase, reacţiile de toate gradele au fost observate cu o frecvenţă de până la 9,3% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu până la 5% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat numai chimioterapie. Reacţiile de Grad 3‑5 au fost observate la un procent de până la 2,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab plus chimioterapie comparativ cu < 1% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat numai chimioterapie (NCI‑CTCAE versiunea 3.0). Hemoptizia/hemoragia pulmonară importantă sau masivă poate să apară brusc şi la până la două treimi dintre cazurile grave de hemoragie pulmonară au dus la deces.

Hemoragiile gastro‑intestinale, inclusiv rectoragie şi melenă au fost raportate la pacienţii cu neoplasm colorectal, şi au fost evaluate ca fiind hemoragii asociate tumorii.

Hemoragii asociate tumorii au fost, de asemenea, observate rar şi la alte tipuri şi localizări ale tumorilor, incluzând cazuri de sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienţii cu metastaze la nivel SNC (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice randomizate, la pacienţii cu metastaze ale SNC netratate, la care s‑a administrat bevacizumab, nu a fost evaluată prospectiv incidenţa sângerării la nivelul SNC. Într‑o analiză exploratorie retrospectivă a datelor din 13 studii clinice randomizate finalizate la pacienţi cu diferite tipuri de tumori, 3 pacienţi cu metastaze cerebrale din 91 (3,3%) au prezentat sângerări ale SNC (toate de Grad 4) când au fost trataţi cu bevacizumab, comparativ cu un caz (Grad 5) din 96 de pacienţi (1%) care nu au fost expuşi la bevacizumab. În două studii finalizate ulterior, la pacienţii cu metastaze cerebrale tratate (care au inclus în jur de 800 de pacienţi), la momentul analizei interimare de siguranţă, a fost raportat un caz de hemoragie de Grad 2 la nivelul SNC din 83 de subiecţi trataţi cu bevacizumab (1,2%) (NCI‑CTCAE versiunea 3.0).

În toate studiile clinice, hemoragiile cutaneo‑mucoase au fost observate la până la 50% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab. Cel mai frecvent eveniment raportat a fost epistaxis de Grad 1 NCI‑CTCAE versiunea 3.0 care a avut o durată de mai puţin de 5 minute, s‑a rezolvat fără intervenţie medicală şi nu a necesitat modificarea schemei de tratament cu bevacizumab. Datele clinice privind siguranţa administrării sugerează că incidenţa hemoragiei cutaneo‑mucoase minore (de exemplu epistaxis) poate fi dependentă de doză.

Au existat, de asemenea, reacţii mai puţin frecvente de hemoragii cutaneo‑mucoase cu alte localizări

cum ar fi sângerări gingivale sau vaginale.

*Tromboembolism* (vezi pct. 4.4.)

*Tromboembolism arterial:* o creştere a incidenţei reacţiilor tromboembolice arteriale a fost observată la pacienţii trataţi cu bevacizumab pentru diferite indicaţii terapeutice, inclusiv accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, atacuri ischemice tranzitorii şi alte reacţii tromboembolice arteriale.

În studiile clinice, incidenţa generală a reacţiilor tromboembolice arteriale s‑a situat până la 3,8% în braţele de tratament care conţin bevacizumab, comparativ cu până la 2,1% în braţele de control cu chimioterapie. La 0,8% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab s‑a raportat deces, comparativ cu 0,5% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat numai chimioterapie. Accidente vasculare cerebrale (inclusiv atacuri ischemice tranzitorii) au fost raportate la un procent de până la 2,7% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,5% dintre pacienţii trataţi doar cu chimioterapie. Infarctul miocardic a fost raportat la până la 1,4% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,7% la pacienţii trataţi doar cu chimioterapie.

Într‑un studiu clinic, AVF2192g, care a evaluat bevacizumab în asociere cu 5‑fluorouracil/acid folinic, au fost incluşi pacienţi cu neoplasm colorectal metastazat care nu au fost eligibili pentru tratament cu irinotecan. În acest studiu, reacţiile tromboembolice arteriale au fost observate la 11% (11/100) dintre pacienţi comparativ cu 5,8% (6/104) în grupul de control cu chimioterapie.

*Tromboembolism venos:* în studiile clinice, incidenţa reacţiilor tromboembolice venoase a fost similară la pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu cei cărora li s‑a administrat numai chimioterapie de control. Reacţiile tromboembolice venoase includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar şi tromboflebită.

În studiile clinice pentru indicaţii terapeutice diferite, incidenţa generală a reacţiilor tromboembolice venoase a variat de la 2,8% până la 17,3% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab comparativ cu 3,2% până la 15,6% în grupurile de control.

Reacţiile tromboembolice venoase cu severitate de Grad 3‑5 (NCI‑CTCAE versiunea 3.0) au fost raportate la până la 7,8% dintre pacienţii trataţi cu chimioterapie plus bevacizumab, comparativ cu până la 4,9% dintre pacienţii trataţi numai cu chimioterapie (în cazul indicaţiilor aprobate, excluzând neoplasmul de col uterin persistent, recurent sau metastazat).

Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG‑0240) s‑au raportat evenimente tromboembolice venoase de grad 3‑5 la până la 15,6% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi cisplatină, comparativ cu până la 7,0% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi cisplatină.

Pacienţii cu antecedente de reacţii tromboembolice venoase, pot prezenta un risc mai mare de recurenţă dacă li se administrează bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ numai cu chimioterapia.

*Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC)*

În studiile clinice cu bevacizumab,ICC a fost observată pentru toate indicaţiile terapeutice studiate până acum, dar a apărut, în principal, la pacienţii cu neoplasm mamar metastazat. În patru studii clinice de fază III (AVF2119g, E2100, BO17708 şi AVF3694g) a fost raportată o ICC de Grad 3 (NCI‑CTCAE versiunea 3.0) sau mai mare la un procent de până la 3,5% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu până la 0,9% în braţul de control. La pacienţii din studiul AVF3694g la care s‑a administrat tratament cu antracicline concomitent cu bevacizumab, incidenţa ICC de Grad 3 sau mai mare pentru braţele respective cu bevacizumab şi de control a fost similară cu cea din alte studii în neoplasmul mamar metastazat: 2,9% în braţul cu antracicline + bevacizumab şi 0% în braţul cu antracicline + placebo. În plus, în studiul AVF3694g incidenţele tuturor gradelor de ICC au fost similare între braţele de tratament cu antracicline + bevacizumab (6,2%) şi cel cu antracicline + placebo (6,0%).

La majoritatea pacienţilor care au prezentat ICC în timpul studiilor clinice în NMm, simptomele sau/şi funcţia ventriculului stâng s‑au ameliorat după terapie medicală adecvată.

În majoritatea studiilor clinice cu bevacizumab, pacienţii cu ICC preexistentă, clasa II‑IV NYHA (New York Heart Association) au fost excluşi, ca urmare, nu există date disponibile privind riscul ICC la această grupă de pacienţi.

Expunerea anterioară la antracicline şi/sau radioterapie anterioară la nivelul peretelui toracic pot fi factori de risc potenţiali pentru dezvoltarea ICC.

În studiile clinice la pacienţii cu limfom difuz cu celule B mari la care s‑a administrat bevacizumab cu o doză cumulativă de doxorubicină mai mare de 300 mg/m² a fost observată o incidenţă crescută a ICC. Acest studiu clinic de fază III a comparat rituximab/ciclofosfamidă/doxorubicină/vincristină/prednison (R‑CHOP) plus bevacizumab cu R‑ CHOP fără bevacizumab. În timp ce incidenţa ICC a fost, în ambele braţe mai mare decât cea observată anterior în terapia cu doxorubicină, frecvenţa a fost mai mare în braţul R‑CHOP plus bevacizumab. Aceste rezultate sugerează că, pentru pacienţii expuşi la doze cumulative de doxorubicină mai mari de 300 mg/m² atunci când este asociată cu bevacizumab, trebuie avută în vedere observarea clinică atentă şi o evaluare cardiacă adecvată.

*Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc analifactic)/reacţii la administrarea perfuziei (*vezi pct 4.4 şi *Experienţa după punerea pe piaţă* de mai jos*)*

În unele studii clinice au fost raportate mai frecvent reacţii de tip anafilactic şi anafilactoid la pacienţii trataţi cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie decât la cei la care se administrează doar chimioterapie. În unele studii clinice cu bevacizumab aceste reacţii sunt frecvente (până la 5% dintre pacienţii trataţi cu bevacizumab).

*Infecţii*

Într‑un studiu clinic desfăşurat la paciente cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat (studiul GOG‑0240), s‑au raportat infecţii de grad 3‑5 la până la 24% dintre pacientele tratate cu bevacizumab în asociere cu paclitaxel şi topotecan, comparativ cu până la 13% dintre pacientele tratate cu paclitaxel şi topotecan.

*Insuficienţă ovariană/fertilitate* (vezi pct. 4.4 şi 4.6)

În NSABP C‑08, un studiu clinic de fază III cu bevacizumab în tratamentul adjuvant la pacienţi cu neoplasm de colon, a fost evaluată la 295 femei în premenopauză, incidenţa cazurilor noi de insuficienţă ovariană, definită ca prezenţa amenoreei o perioadă de 3 luni sau mai mare, valorile FSH

≥ 30 mUI/ml şi un test de sarcină β‑HCG seric negativ. Noi cazuri de insuficienţă ovariană au fost raportate la 2,6% dintre pacientele din grupul mFOLFOX‑6 comparativ cu 39% din grupul mFOLFOX‑6 + bevacizumab. După întreruperea tratamentului cu bevacizumab, funcţia ovariană s‑a restabilit la 86,2% dintre femeile evaluate. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu bevacizumab asupra fertilităţii nu sunt cunoscute.

*Rezultate anormale ale testelor de laborator*

Scăderea numărului neutrofilelor, scăderea numărului leucocitelor şi prezenţa proteinelor în urină pot

fi asociate cu tratamentul cu Vegzelma.

În studiile clinice, la pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab, următoarele modificări de Grad 3 şi 4 (NCI‑CTCAE versiunea 3.0) ale probelor de laborator au apărut cu o diferenţă de cel puţin 2% comparativ cu grupurile corespunzătoare de control: hiperglicemie, scăderea valorii hemoglobinei, hiperkaliemie, hiponatremie, scăderea numărului de leucocite şi creşterea INR.

În studiile clinice s‑a demonstrat că, creșterea tranzitorie a creatininei serice (cu valori între 1,5‑1,9 ori față de nivelul inițial), cu sau fără proteinurie, este asociată cu utilizarea bevacizumab. Creșterea observată a creatininei serice nu a fost asociată cu o incidență mai mare a manifestărilor clinice ale insuficienței renale la pacienții tratați cu bevacizumab.

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi vârstnici*

În studiile clinice randomizate, vârsta > 65 ani a pacienţilor a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a reacţiilor tromboembolice arteriale, inclusiv accidente vasculare cerebrale, accidente ischemice tranzitorii şi infarct miocardic. Alte reacţii care au apărut cu o frecvenţă mare, observate la pacienţii cu vârsta peste 65 ani, au fost leucopenie de Grad 3‑4 şi trombocitopenie (NCI‑CTCAE versiunea 3.0); neutropenie de toate gradele, diaree, greaţă, cefalee şi fatigabilitate comparativ cu pacienţii cu vârsta ≤ 65 ani trataţi cu bevacizumab (vezi pct. 4.4 şi 4.8 la *Tromboembolism*). Într‑un studiu clinic, incidenţa cazurilor de hipertensiune arterială de grad > 3 a fost de două ori mai mare la pacienţii cu vârsta > 65 ani comparativ cu grupul care a inclus pacienţi mai tineri (< 65 ani). Într‑un studiu efectuat la paciente cu neoplasm ovarian recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, au fost raportate, de asemenea, cazuri de alopecie, inflamaţie a mucoaselor, neuropatie senzitivă periferică, proteinurie şi hipertensiune arterială, care au apărut cu o frecvenţă mai mare cu cel puţin 5% în braţul cu CT + BV, la pacienţii trataţi cu bevacizumab cu vârsta ≥ 65 ani, comparativ cu pacienţii trataţi cu bevacizumab cu vârsta < 65 ani.

Nu s‑a observat o creştere a incidenţei altor reacţii, inclusiv perforaţie gastro‑intestinală, complicaţii ale cicatrizării păgilor, ICC şi hemoragie la pacienţii vârstnici (> 65 ani) trataţi cu bevacizumab, comparativ cu cei cu vârsta ≤ 65 ani trataţi cu bevacizumab.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea administrării bevacizumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În studiul BO25041 efectuat cu bevacizumab asociat cu radioterapie (RT) postoperatorie şi terapie adjuvantă și concomitentă cu temozolomid utilizată la copii şi adolescenţi nou‑diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular, localizat supratentorial sau infratentorial, profilul de siguranţă a fost comparabil cu cel observat în alte tipuri de tumori la pacienţi adulţi trataţi cu bevacizumab.

În studiul BO20924 efectuat cu bevacizumab asociat cu terapia standard în tratamentul rabdomiosarcomului metastazat şi al sarcomului de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom, profilul de siguranţă observat la copiii trataţi cu bevacizumab a fost comparabil cu cel observat la adulţii trataţi cu bevacizumab.

Vegzelma nu este aprobat pentru administrare la pacienţii cu vârsta sub 18 ani. Raportările publicate în literatura de specialitate prezintă cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la pacienţii cu vârsta sub 18 ani trataţi cu bevacizumab.

Experienţa după punerea pe piaţă

**Tabelul 3 Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Aparate, sisteme şi organe (ASO)*** | ***Reacţii (frecvenţa\*)*** |
| *Infecţii şi infestări* | Fasceită necrozantă, de regulă ca o consecinţă a complicaţiilor privind cicatrizarea plăgilor, perforaţiilor gastro‑intestinale sau formării de fistule (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4) |
| *Tulburări ale sistemului imunitar* | Reacţii de hipersensibilitate şi reacţii la administrarea perfuziei (frecvente); cu următoarele manifestări asociate posibile: dispnee/dificultate în respiraţie, hiperemie facială/eritem/erupţie cutanată tranzitorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială, scăderea saturaţiei de oxigen, durere toracică, frisoane şi greaţă/vărsături (vezi, de asemenea pct. 4.4 şi *Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv șoc analifactic)/reacţii la administrarea perfuziei* de mai sus).Șoc anafilactic (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4). |
| *Tulburări ale sistemului nervos* | Encefalopatie hipertensivă (foarte rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4 şi*Hipertensiunea arterială* la pct. 4.8)**.**Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), (rar) (vezi, de asemenea, pct. 4.4). |
| *Tulburări vasculare* | Microangiopatie trombotică renală, care poate fi manifestată clinic prin proteinurie (frecvenţă necunoscută), cu sau fără administrarea concomitentă de sunitinib. Pentru informaţii suplimentare privind *Proteinuria* vezi pct. 4.4 şi pct. 4.8. |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale* | Perforaţie de sept nazal (frecvenţă necunoscută), hipertensiune pulmonară (frecvenţă necunoscută), disfonie (frecvent) |
| *Tulburări gastro‑ intestinale* | Ulcer gastro‑intestinal (frecvenţă necunoscută) |
| *Tulburări hepatobiliare* | Perforaţie a vezicii biliare (frecvenţă necunoscută) |
| *Tulburări musculo‑ scheletice şi ale ţesutului conjunctiv* | La pacienţii trataţi cu bevacizumab au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar (ONM), majoritatea dintre acestea apărând la pacienţii la care s‑a identificat un risc pentru ONM, în special expunerea la bifosfonaţi administraţi intravenos şi/sau antecedente de afecţiuni dentare care au necesitat intervenţii stomatologice invazive (vezi, de asemenea pct. 4.4). |
| S‑au raportat cazuri de osteonecroză alta decât cea mandibulară la copiii şi adolescenţii trataţi cu bevacizumab (vezi pct. 4.8, *Copii şi adolescenţi*). |
| *Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice* | S‑au raportat cazuri de anomalii fetale la femei tratate cu bevacizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute ca având proprietăţi embriotoxice (vezi pct. 4.6). |

\*dacă este specificat, frecvenţa provine din datele din studiul clinic

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc)

## Supradozaj

Cea mai mare doză testată la om (20 mg/kg, intravenos la interval de 2 săptămâni) a fost asociată cu migrenă severă la câţiva pacienţi.

# PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice şi imunomodulatoare, agenţi antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, codul ATC: L01FG01

Vegzelma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site‑ul Agenției Europene pentru Medicamente [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu ).

Mecanism de acţiune

Bevacizumab se leagă de FCEV, factorul cheie al vasculogenezei şi angiogenezei, şi în consecinţă, inhibă legarea FCEV de receptorii săi Flt ‑1 (R FCEV1) şi KDR (R FCEV2), la suprafaţa celulelor endoteliale. Neutralizarea activităţii biologice a FCEV determină regresia vascularizării tumorilor, normalizează vascularizaţia tumorală rămasă şi inhibă formarea unei noi vascularizaţii tumorale inhibând astfel creşterea tumorală.

Efecte farmacodinamice

Administrarea de bevacizumab sau a anticorpului parental murinic în modele de cancer xenotransplantate la şoareci fără blană, a determinat o activitate antitumorala extensivă faţă de cancerele umane, inclusiv cel de colon, sân, pancreas şi prostată. Progresia bolii în sensul metastazării a fost inhibată şi a fost redusă permeabilitatea microvasculară.

Eficacitate clinică

*Carcinom metastazat de colon sau rect (CmCR)*

Siguranţa şi eficacitatea dozelor recomandate (5 mg/kg la interval de două săptămâni) în carcinomul metastazat de colon sau rect, au fost studiate în trei studii clinice randomizate, controlate cu comparator activ în asociere cu chimioterapie de primă linie cu fluoropirimidină. Bevacizumab a fost asociat cu două scheme chimioterapice:

* AVF2107g: O schemă săptămânală de irinotecan/5‑fluorouracil în bolus/acid folinic (IFL) timpde 4 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 6 săptămâni (regimul Saltz).
* AVF0780g: În asociere cu 5‑fluorouracil în bolus/acid folinic (5‑FU/FA) timp de 6 săptămâni

consecutive pentru fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park)

* AVF2192g: În asociere cu 5‑FU în bolus/FA timp de 6 săptămâni consecutive la fiecare ciclu terapeutic de 8 săptămâni (regim Roswell Park) la pacienţii care nu au fost candidaţi eligibili pentru tratament cu irinotecan de primă linie.

Trei studii clinice suplimentare cu bevacizumab au fost efectuate la pacienţii cu CmCR: tratamentul de primă linie (NO16966), tratament de a doua linie la pacienţii cărora nu li s‑a administrat anterior bevacizumab (E3200) şi tratament de a doua linie la pacienţii cărora li s‑a administrat anterior bevacizumab şi la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie (ML18147). În aceste studii clinice, bevacizumab a fost administrat în următoarele scheme terapeutice: în asociere cu FOLFOX‑4 (5‑FU/LV/oxaliplatină), XELOX (capecitabină/oxaliplatină) şi fluoropirimidină/irinotecan şi fluoropirimidină/oxaliplatină:

* NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni, în asociere cu capecitabină administrată oral şi oxaliplatină administrată intravenos (XELOX) sau bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin plus 5‑fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5‑fluorouracil, cu oxaliplatină administrat intravenos (FOLFOX‑4).
* E3200: Bevacizumab 10 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni, în asociere cu leucovorin şi 5‑fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5‑fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX‑4), la pacienţii netrataţi anterior cu bevacizumab.
* ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau bevacizumab 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină, la pacienţii la care a apărut progresia bolii după tratamentul de primă linie cu bevacizumab. Schema terapeutică conţinând irinotecan sau oxaliplatină a fost modificată în funcţie de utilizarea anterioară a oxaliplatinei, respectiv a irinotecanului, ca tratament de primă linie.

*AVF2107g*

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu orb, controlat cu comparator activ care a evaluat bevacizumab în asociere cu IFL ca primă linie de tratament pentru carcinom metastazat de colon sau rect. Opt sute treisprezece pacienţi au fost randomizaţi să li se administreze IFL + placebo (Braţul 1) sau IFL + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, Braţul 2). Un al treilea grup de pacienţi de 110 pacienţi au fost trataţi cu 5‑FU în bolus/FA + bevacizumab (Braţul 3). Înrolarea în braţul 3 a fost întreruptă, aşa cum era specificat iniţial, din momentul în care siguranţa bevacizumab cu regimul IFL a fost stabilită şi considerată acceptabilă. Toate tratamentele au continuat până la progresia bolii. Vârsta medie generală a fost de 59,4 ani; 56,6% dintre pacienţi aveau o valoare a statusului de performanţă ECOG de 0,43% dintre pacienţi o valoare de 1 şi 0,4% dintre pacienţi aveau valoarea 2. 15,5% dintre pacienţi fuseseră supuşi anterior radioterapiei şi 28,4% chimioterapiei.

Variabila de eficacitate primară a studiului a fost SG. Adăugarea bevacizumab la IFL a determinat o creştere semnificativ statistică în SG, SFP şi rata globală de răspuns (vezi Tabelul 4). Beneficiul clinic, măsurat prin SG, a fost observat în toate subgrupurile de pacienţi prespecificate, inclusiv în cele definite prin vârstă, sex, status de performanţă, localizarea tumorii primare, numărul de organe implicate şi durata bolii în stadiul metastatic.

Eficacitatea rezultatelor schemei de tratament cu bevacizumab în asociere cu chimioterapie IFL este prezentată în Tabelul 4.

**Tabelul 4 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic AVF2107g**

|  | **AVF2107g** |
| --- | --- |
| **Braţul 1 IFL + placebo** | **Braţul 2 IFL + bevacizumaba** |
| Numărul de pacienţi | 411 | 402 |
| Supravieţuirea globală |
| Valoarea mediană a duratei (luni) | 15,6 | 20,3 |
| IÎ 95% | 14,29 – 16,99 | 18,46 – 24,18 |
| Risc relativb | 0,660(Valoarea p = 0,00004) |
| Supravieţuirea fără progresie a bolii |
| Valoarea mediană a duratei (luni) | 6,2 | 10,6 |
| Risc relativ | 0,54(Valoarea p < 0,0001) |
| Rata globală de răspuns |
| Rata (%) | 34,8 | 44,8 |
|  | (Valoarea p = 0,0036) |

a 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

b Relativ la braţul de control.

Într‑un grup de 110 pacienţi repartizaţi randomizat pentru înrolarea în braţul 3 (5‑FU/FA + bevacizumab), înainte de renunţarea la acest braţ, valoarea mediană a duratei de SG a fost de 18,3 luni şi valoarea mediană a duratei de SFP a fost de 8,8 luni.

*AVF2192g*

Acesta a fost un studiu de fază II randomizat, dublu‑orb, controlat cu comparator activ care a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab în asociere cu chimioterapie 5‑FU/FA pentru tratamentul de primă linie a carcinomului metastazat colorectal la pacienţi care nu au fost candidaţi optimi pentru tratamentul de primă linie cu irinotecan. O sută cinci pacienţi au fost repartizaţi randomizat în braţul 5‑FU/FA + placebo şi 104 pacienţi în braţul 5‑FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Toate schemele de tratament au fost continuate până la progresia bolii. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5‑FU/FA a determinat o rată de răspuns obiectiv înaltă, un interval semnificativ statistic mai lung, de SFP şi o tendinţă de prelungire a supravieţuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5‑FU/FA.

*AVF0780g*

Acesta a fost un studiu clinic deschis de fază II, randomizat, controlat cu comparator activ care a investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu 5‑FU/FA pentru tratamentul de primă linie a neoplasmului colorectal metastazat. Vârsta medie a fost de 64 ani. La 19% dintre pacienţi li se administrase anterior chimioterapie şi la 14% radioterapie.

Şaptezeci şi unu pacienţi au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra 5‑FU în bolus/FA sau 5‑FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Unui al treilea grup de 33 pacienţi i s‑a administrat 5‑FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Pacienţii au fost trataţi până la progresia bolii. Criteriile de evaluare finale principale ale studiului au fost rata de răspuns obiectiv şi SFP. Adăugarea bevacizumab 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni la 5‑FU/FA a determinat o rată obiectivă de răspuns mai mare, un interval mai lung de SFP şi o tendinţă de prelungire a supravieţuirii comparativ cu simpla chimioterapie cu 5‑FU/FA (vezi Tabelul 5). Aceste date de eficacitate au fost în concordanţă cu rezultatele observate în studiul clinic AVF2107g.

Date de eficacitate din studiile clinice AVF0780g şi AVF2192g care au investigat bevacizumab în asociere cu chimioterapia cu 5‑FU/FA sunt rezumate în Tabelul 5.

**Tabelul 5 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiile clinice AVF0780g şi AVF2192g**

|  | **AVF0780g** | **AVF2192g** |
| --- | --- | --- |
| **5‑FU/FA** | **5‑FU/FA +****bevacizumaba** | **5‑FU/FA +****bevacizumabb** | **5‑FU/FA +****placebo** | **5‑FU/FA +****bevacizumab** |
| Numărul de pacienţi | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| Supravieţuire globală |
| Valoarea mediană a timpului(luni) | 13,6 | 17,7 | 15,2 | 12,9 | 16,6 |
| IÎ 95% |  |  |  | 10,35 – 16,95 | 13,63 – 19,32 |
| Riscul relativc | ‑ | 0,52 | 1,01 |  | 0,79 |
| Valoarea p |  | 0,073 | 0,978 |  | 0,16 |
| Supravieţuire fără progresie a bolii |
| Valoarea mediană a timpului(luni) | 5,2 | 9,0 | 7,2 | 5,5 | 9,2 |
| Riscul relativ |  | 0,44 | 0,69 |  | 0,5 |
| Valoarea p | ‑ | 0,0049 | 0,217 |  | 0,0002 |
| Rata globală de răspuns |
| Rata (procent) | 16,7 | 40,0 | 24,2 | 15,2 | 26 |
| IÎ 95% | 7,0 – 33,5 | 24,4 – 57,8 | 11,7 – 42,6 | 9,2 – 23,9 | 18,1 – 35,6 |
| Valoarea p |  | 0,029 | 0,43 |  | 0,055 |
| Durata răspunsului |
| Valoarea mediană a timpului(luni) | NR | 9,3 | 5,0 | 6,8 | 9,2 |
| 25–75 percentile (luni) | 5,5 – NR | 6,1 – NR | 3,8 – 7,8 | 5,59 – 9,17 | 5,88 – 13,01 |

a 5 mg/kg la interval de 2 săptămâni,

b 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni,

c Relativ la braţul de control,

NR = nu a fost atins.

*NO16966*

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu‑orb (pentru bevacizumab) care a investigat bevacizumab 7,5 mg/kg în asociere cu capecitabină administrată oral şi oxaliplatină intravenos. (XELOX), administrat după schema terapeutică de 3 săptămâni; sau bevacizumab 5 mg/kg în asociere cu leucovorin şi 5‑fluorouracil administrat în bolus, urmat de perfuzie cu 5‑fluorouracil, cu oxaliplatină administrată intravenos (FOLFOX‑4), administrat după schema terapeutică de 2 săptămâni. Studiul clinic a avut două părţi: o parte, iniţial deschisă, cu 2 braţe (Partea I) în care pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare în două grupuri de tratament (XELOX şi FOLFOX‑4) şi ulterior o parte cu 4 braţe 2 x 2 (Partea II), în care pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare în patru grupuri de tratament (XELOX + placebo, FOLFOX‑4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX‑4 + bevacizumab). În Partea a II‑a a studiului repartizarea tratamentului cu bevacizumab a fost făcută dublu‑orb.

Aproximativ 350 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în fiecare dintre cele 4 braţe ale studiului

clinic din Partea a II‑a.

**Tabelul 6 Scheme terapeutice în studiul clinic NO16966 (CmCR)**

|  | **Tratament** | **Doza iniţială** | **Mod de administrare** |
| --- | --- | --- | --- |
| FOLFOX‑4Sau FOLFOX‑4 +bevacizumab | Oxaliplatină | 85 mg/m2 intravenos 2 ore | Oxaliplatină în ziua 1 Leucovorin în ziua 1 şi 25‑fluorouracil intravenos în bolus/perfuzie, în ziua 1 şi 2 |
| Leucovorin | 200 mg/m2 intravenos 2 ore |
| 5‑Fluorouracil | 400 mg/m2 intravenos în bolus, 600 mg/ m2intravenos . 22 ore |
| Placebo sau bevacizumab | 5 mg/kg intravenos 30‑90 min | Ziua 1, înainte de FOLFOX‑4, la interval de 2 săptămâni |
| XELOXsau XELOX+bevacizumab | Oxaliplatină | 130 mg/m2 intravenos 2 ore | Oxaliplatină în ziua 1 Capecitabină oral, de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni (urmate de 1 săptămână pauză) |
| Capecitabină | 1000 mg/m2 oral, de două ori pe zi |
| Placebo sau bevacizumab | 7,5 mg/kg intravenos 30‑90 min | Ziua 1, înainte de XELOX, la 3 săptămâni |
| 5‑Fluorouracil: injecţie intravenoasă în bolus imediat după administrarea de leucovorin |

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost durata SFP. În acest studiu clinic, au fost două obiective principale: a demonstra că asocierea XELOX nu este inferioară asocierii FOLFOX‑4 şi a demonstra că bevacizumab în asociere cu chimioterapie, FOLFOX‑4 sau XELOX, a fost superior chimioterapiei administrate singure. Ambele obiective principale au fost îndeplinite:

* În cadrul comparaţiei generale a fost demonstrată non‑inferioritatea braţelor la care s‑a administrat XELOX comparativ cu braţele la care s‑a administrat FOLFOX‑4, în termenii SFP şi SG, în populaţia per‑protocol eligibilă.
* În cadrul comparaţiei generale a fost demonstrată superioritatea braţelor la care s‑a administrat bevacizumab comparativ cu braţele la care s‑a administrat numai chimioterapie, în termenii SFP, în populaţia ITT (Tabel 7).

Analizele secundare ale SFP, pe baza evaluării răspunsului “în tratament”, au confirmat beneficiul clinic semnificativ superior pentru pacienţii trataţi cu bevacizumab (analizele sunt prezentate în Tabelul 7) şi au fost în concordanţă cu beneficiul semnificativ statistic observat în analiza globală a datelor.

**Tabelul 7 Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru analiza de superioritate (populaţie ITT, Studiul clinic NO16966)**

| **Criteriu final de evaluare (luni)** | **FOLFOX‑4 sau XELOX****+ placebo (n = 701)** | **FOLFOX‑4 sau XELOX****+ bevacizumab (n = 699)** | **Valoarea p** |
| --- | --- | --- | --- |
| Criteriu final de evaluare principal |
| Valoarea mediană a SFP\*\* | 8,0 | 9,4 | 0,0023 |
| Risc relativ (IÎ 97,5%) a | 0,83 (0,72 – 0,95) |  |
| Criterii finale de evaluare secundare |
| Valoarea mediană a SFP (în tratament)\*\* | 7,9 | 10,4 | < 0,0001 |
| Risc relativ (IÎ 97,5%) | 0,63 (0,52 ‑ 0,75) |  |
| Rata globală de răspuns (evaluarea investigatorului)\*\* | 49,2% | 46,5% |  |
| Valoarea mediană a supravieţuirii globale\* | 19,9 | 21,2 | 0,0769 |
| Risc relativ (IÎ 97,5%) | 0,89 (0,76 ‑ 1,03) |  |

\* Analiza interimară a SG la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2007

\*\* Analiza primară, interimară la data limită de acumulare a datelor clinice 31 ianuarie 2006

a referitor la braţul de control

În subgrupul de tratament cu FOLFOX, valoarea mediană a SFP a fost de 8,6 luni pentru placebo şi 9,4 luni pentru pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab, RR = 0,89, IÎ 97,5% = [0,73; 1,08]; valoarea p = 0,1871, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 7,4 faţă de 9,3 luni, RR = 0,77, IÎ 97,5% = [0,63; 0,94]; valoarea p = 0,0026.

Valoarea mediană a SG a fost de 20,3 luni pentru placebo şi 21,2 luni pentru pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab, în subgrupul de tratament cu FOLFOX, RR = 0,94, IÎ 97,5% ***=*** [0,75; 1,16]; valoarea p = 0,4937, rezultatele corespunzătoare pentru subgrupul de tratament cu XELOX fiind de 19,2 faţă de. 21,4 luni, RR = 0,84, IÎ 97,5% = [0,68; 1,04]; valoarea p = 0,0698.

*ECOG E3200*

Acest studiu clinic a fost un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu comparator activ**,** care a investigat bevacizumab 10 mg/kg în asociere cu leucovorin şi 5‑fluorouracil administrat în bolus şi apoi perfuzie cu 5‑fluorouracil cu oxaliplatină intravenos (FOLFOX‑4), administrat după schema terapeutică la 2 săptămâni, la pacienţii cu neoplasm colorectal în stadiu avansat, trataţi anterior (tratament de linia a doua). În braţul cu chimioterapie, pentru asocierea FOLFOX‑4, dozele utilizate şi modul de administrare, sunt aceleaşi cu cele prezentate în Tabelul 6 pentru studiul clinic NO16966.

Parametrul de eficacitate principal al studiului clinic a fost SG, definită ca timpul de la randomizare până la deces de orice cauză. Opt sute douăzeci şi nouă pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare (292 FOLFOX‑4, 293 bevacizumab + FOLFOX‑4 şi 244 bevacizumab monoterapie).Adăugarea bevacizumab la FOLFOX‑4 a determinat prelungirea, semnificativ statistic, a supravieţuirii. De asemenea, au fost observate îmbunătăţiri semnificative statistic privind SFP şi rata răspunsului obiectiv (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E3200**

|  | **E3200** |
| --- | --- |
| **FOLFOX‑4** | **FOLFOX‑4 + bevacizumaba** |
| Numărul de pacienţi | 292 | 293 |
| Supravieţuirea globală |
| Valoarea mediană (luni) | 10,8 | 13,0 |
| IÎ 95% | 10,12 – 11,86 | 12,09 – 14,03 |
| Risc relativb | 0,751(Valoarea p = 0,0012) |
| Supravieţuirea fără progresie a bolii |
| Valoarea mediană (luni) | 4,5 | 7,5 |
| Risc relativ | 0,518(Valoarea p  0,0001) |
| Rata răspunsului obiectiv |
| Rata | 8,6% | 22,2% |
|  | (Valoarea p  ) |

a 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni

b referitor la braţul de control

Nu a fost observată o diferenţă semnificativă privind durata SG între pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab în monoterapie comparativ cu pacienţii cărora li s‑a administrat FOLFOX‑4. SFP şi rata răspunsului obiectiv au fost inferioare în braţul cu bevacizumab în monoterapie comparativ cu braţul cu FOLFOX‑4.

*ML18147*

Acesta a fost un studiu clinic de fază III*,* randomizat, deschis, controlat, care a investigat administrarea de bevacizumab în doze de 5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau de 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie conţinând fluoropirimidină, comparativ cu chimioterapia conţinând fluoropirimidină administrată în monoterapie, la pacienţii cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conţinea bevacizumab ca tratament de primă linie.

Pacienţii cu CmCR confirmat histologic şi la care a apărut progresia bolii, au fost randomizaţi 1:1, în decurs de 3 luni după întreruperea tratamentului de primă linie cu bevacizumab, pentru a li se administra chimioterapie care conţinea asocierea fluoropirimidină/oxaliplatină sau asocierea fluoropirimidină/irinotecan (chimioterapie modificată în funcţie de tratamentul chimioterapic de primă linie), cu sau fără bevacizumab. Tratamentul a fost administrat până la apariţia progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile. Parametrul luat în calcul din rezultatele primare a fost SG, definită ca perioada de timp de la randomizare până la decesul din orice cauză.

Au fost randomizaţi un număr total de 820 de pacienţi. Asocierea de bevacizumab cu chimioterapia conţinând fluoropirimidină a dus la prelungirea semnificativă statistic a supravieţuirii la pacienţii cu CmCR care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu schema terapeutică care conţinea bevacizumab ca tratament de primă linie (ITT = 819) (vezi Tabelul 9).

**Tabelul 9 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic ML18147 (populaţie ITT)**

|  | **ML18147** |
| --- | --- |
|  | Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină | Chimioterapie pe bază de fluoropirimidină/irinotecan sau fluoropirimidină/oxaliplatină + bevacizumaba |
| Numărul de pacienţi | 410 | 409 |
| **Supravieţuirea globală** |  |  |
| Valoarea mediană (luni) | 9,8 | 11,2 |
| Risc relativ (interval de încredere 95%) | 0,81 (0,69, 0,94)(Valoarea p = 0,0062) |
| **Supravieţuirea fără****progresia bolii** |  |  |
| Valoarea mediană (luni) | 4,1 | 5,7 |
| Risc relativ (interval de încredere 95%) | 0,68 (0,59, 0,78)(Valoarea p < 0,0001) |
| **Rata răspunsului obiectiv** |  |  |
| Pacienţi incluşi în analiză | 406 | 404 |
| Rata | 3,9% | 5,4% |
|  | (Valoarea p = 0,3113) |

a5,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni

Au fost observate de asemenea, îmbunătăţiri semnificative statistic ale SFP. Rata de răspuns obiectiv în cele două braţe de tratament a fost scăzută iar diferenţa a fost nesemnificativă.

În studiul E3200 s‑a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 5 mg/kg şi săptămână la pacienţii netrataţi anterior cu bevacizumab, în timp ce în studiul ML18147 s‑a administrat o doză de bevacizumab echivalentă cu 2,5 mg/kg şi săptămână, la pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab. O comparaţie încrucişată între datele din studiile clinice referitoare la eficacitate şi siguranţă este limitată din cauza diferenţelor dintre aceste studii, în special la nivelul pacienţilor, expunerii anterioare la bevacizumab şi a schemelor chimioterapeutice. Administrarea ambelor doze de bevacizumab echivalente cu 5 mg/kg şi săptămână şi, respectiv 2,5 mg/kg şi săptămână a arătat un beneficiu semnificativ statistic privind SG (RR 0,751 în studiul E3200; RR 0,81 în studiul ML18147) şi SFP (RR 0,518 în studiul E3200; RR 0,68 în studiul ML18147). În ceea ce priveşte siguranţa administrării, s‑a observat o incidenţă generală mai mare a evenimentelor adverse de Grad 3‑5 în studiul E3200, comparativ cu studiul ML18147.

*Neoplasm mamar metastazat (NMm)*

Două studii clinice de fază III ample au fost realizate pentru a investiga efectul tratamentului cu bevacizumab în asociere cu două medicamente citotoxice individuale, măsurat prin criteriul principal final de evaluare SFP. În ambele studii a fost observată o îmbunătăţire clinic şi statistic semnificativă în SFP.

Rezultatele SFP pentru agenţii chimioterapici individuali incluşi în indicaţie sunt rezumate mai jos:

* Studiul E2100 (paclitaxel)
* Valoarea mediană a SFP a crescut la 5,6 luni, RR 0,421 (p < 0,0001, IÎ 95% 0,343; 0,516)
* Studiul AVF3694g (capecitabină)
* Valoarea mediană a SFP a crescut la 2,9 luni, RR 0,69 (p = 0,0002, IÎ 95% 0,56; 0,84) Detalii suplimentare şi rezultatele fiecărui studiu sunt prezentate mai jos.

*ECOG E2100*

Studiul clinic E2100, a fost un studiu deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat bevacizumab în asociere cu paclitaxel la pacienţii cu neoplasm mamar recidivat local sau metastazat, netrataţi anterior cu chimioterapie pentru recidiva locală şi boala metastatică. Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare cu paclitaxel monoterapie (90 mg/m2 intravenos timp de o oră, o dată pe săptămână, o perioadă de trei din patru săptămâni) sau în asociere cu bevacizumab (10 mg/kg perfuzie intravenoasă, o dată la interval de două săptămâni). Terapia hormonală anterioară tratamentului bolii metastatice a fost permisă. Terapia adjuvantă cu taxani a fost permisă numai dacă s‑a încheiat cu cel puţin 12 luni înainte de intrarea în studiul clinic. Din cei 722 pacienţi înrolaţi în studiul clinic, majoritatea au avut status negativ pentru receptorii HER2 (90%), un număr mic de pacienţi, cu status necunoscut (8%) sau status pozitiv pentru receptorii HER2, confirmat (2%), care au fost anterior în tratament sau consideraţi neeligibili pentru terapia cu trastuzumab. Mai mult, 65% dintre pacienţi au urmat tratament cu chimioterapie adjuvantă incluzând 19% pacienţi care au urmat terapie anterioară cu taxani şi 49% terapie anterioară cu antracicline. Pacienţii cu metastaze la nivelul sistemului nervos central, inclusiv cei trataţi anterior sau cu leziuni craniene rezecate au fost excluşi din studiu.

În studiul clinic E2100, pacienţii au urmat tratamentul până la progresia bolii. În situaţiile în care întreruperea precoce a chimioterapiei a fost necesară, tratamentul cu bevacizumab în monoterapie a fost continuat până la progresia bolii. Caracteristicile pacienţilor au fost similare în cele două braţe ale studiului clinic. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost SFP, pe baza evaluării investigatorilor studiului clinic, privind progresia bolii. Suplimentar, a fost realizată o analiză independentă a criteriului final principal de evaluare. Rezultatele studiului clinic sunt prezentate în Tabelul 10.

**Tabelul 10 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E2100**

| **Supravieţuirea fără progresie** |
| --- |
|  | **Evaluarea investigatorului\*** | **Evaluarea IRF** |
|  | Paclitaxel(n = 354) | Paclitaxel/ bevacizumab(n = 368) | Paclitaxel(n = 354) | Paclitaxel/ bevacizumab(n = 368) |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 5,8 | 11,4 | 5,8 | 11,3 |
| RR(IÎ 95%) | 0,421(0,343; 0,516) | 0,483(0,385; 0,607) |
| valoarea p | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Ratele de răspuns (pentru pacienţii cu boală cuantificabilă) |
|  | Evaluarea investigatorului | Evaluarea IRF |
|  | Paclitaxel(n = 273) | Paclitaxel/bevacizumab(n = 252) | Paclitaxel(n = 243) | Paclitaxel/bevacizumab(n = 229) |
| % pacienţi cu răspuns obiectiv | 23,4 | 48,0 | 22,2 | 49,8 |
| Valoarea p | < 0,0001 | < 0,0001 |
|  |  |  |

\* analiză primară

|  |
| --- |
| **Supravieţuirea globală** |
|  | Paclitaxel(n = 354) | Paclitaxel/bevacizumab(n = 368) |
| Valoarea mediană a SG (luni) | 24,8 | 26,5 |
| RR(IÎ 95%) | 0,869(0,722; 1,046) |
| Valoarea p | 0,1374 |

Beneficiul clinic al bevacizumab exprimat prin SFP a fost observat la toate subgrupurile studiate specificate anterior (inclusiv intervalul liber de boală, numărul localizărilor metastatice, chimioterapie adjuvantă anterioară tratamentului studiat şi statusul receptorilor pentru estrogen (RE)).

*AVF3694g*

AVF3694g a fost un studiu clinic randomizat, controlat placebo, multicentric de fază III care a evaluat eficacitatea şi siguranţa administrării de bevacizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie plus placebo, ca tratament de primă linie pentru pacienţii cu neoplasm mamar recidivant local sau metastazat cu un status negativ pentru receptorii HER2.

Alegerea chimioterapiei a fost lăsată la alegerea investigatorului înainte de repartizarea prin randomizare în raport de 2:1 pentru a se administra fie chimioterapie plus bevacizumab sau chimioterapie plus placebo. Alegerile chimioterapice au inclus capecitabină, taxani (paclitaxel legat de proteine, docetaxel) și agenţi pe bază de antracicline (doxorubicină/ciclofosfamidă, epirubicină/ciclofosfamidă, 5‑fluorouracil/doxorubicină/ciclofosfamidă, 5‑fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă) administrate la interval de trei săptămâni (q3w). Bevacizumab sau placebo a fost administrat la o doză de 15 mg/kg la interval de trei săptămâni.

Acest studiu a inclus o fază de tratament orb, o fază post‑progresie opţională de studiu deschis şi o fază de urmărire de supravieţuire. În timpul fazei de tratament orb, pacienţii au primit chimioterapie şi medicamentul (bevacizumab sau placebo) la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate legată de tratament sau moarte. În cazul progresiei documentate a bolii, pacienţii care au intrat în faza opţională de regim deschis au putut primi bevacizumab în regim deschis împreună cu o gamă largă de linii de tratament secundare.

Rezultatele analizelor din punct de vedere statistic au fost evaluate independent de 1) pacienţii la care s‑a administrat capecitabină în asociere cu bevacizumab sau placebo, 2) pacienţii la care s‑a administrat chimioterapie pe bază de taxani sau pe bază de antracicline în asociere cu bevacizumab sau placebo. Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost SFP în funcţie de evaluarea investigatorului. Suplimentar, criteriul principal final de evaluare a fost de asemenea evaluat de către o comisie de analiză independentă (IRC).

Rezultatele acestui studiu din analiza definită a protocolului final pentru SFP şi ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 11. Rezultatele dintr‑o analiză exploratorie a SG care a inclus o perioadă de urmărire în plus de 7 luni (aproximativ 46% dintre pacienţi au decedat). Procentul de pacienţi din fiecare braţ la care s‑a administrat bevacizumab în regim deschis a fost de 62,1% în braţul cu capecitabină + placebo şi de 49,9% în braţul cu capecitabină + bevacizumab.

**Tabelul 11 Rezultatele privind eficacitatea studiului clinic AVF3694g: – Capecitabină şi Bevacizumab/Placebo (Cap+ Bevacizumab/Pl)**

| **Supravieţuirea fără progresie a bolii\*** |
| --- |
|  | **Evaluarea investigatorului** | **Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă)** |
|  | Cap + Pl (n=206) | Cap + bevacizumab (n=409) | Cap + Pl (n=206) | Cap + bevacizumab (n=409) |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 5,7 | 8,6 | 6,2 | 9,8 |
| Risc relativ faţă de braţul placebo (IÎ 95%) | 0,69 (0,56; 0,84) | 0,68 (0,54; 0,86) |
| valoarea p | 0,0002 | 0,0011 |
| Ratele de răspuns (pentru pacienţii cu boală cuantificabilă)\* |
|  | Cap + Pl (n = 161) | Cap + bevacizumab (n = 325) |
| % pacienţi cu răspuns obiectiv | 23,6 | 35,4 |
| valoarea p | 0,0097 |
| Supravieţuirea globală\* |
| RR (IÎ 95%) | 0,88 (0,69; 1,13) |
| valoarea p (exploratorie) | 0,33 |

a1000 mg/m2 de două ori pe zi, administrat pe cale orală timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni

bAnaliza stratificată include toate evenimentele de progresie şi de moarte, cu excepţia acelora unde tratamentul în afara protocolului (TFP) a fost iniţiat înainte de progresia confirmată; datele de la acei pacienţi au fost cenzurate la ultima evaluare a tumorii înainte de începerea TFP.

A fost efectuată o analiză nestratificată a SFP (evaluată de investigator) care nu a fost cenzurată pentru tratamentul în afara protocolului înainte de progresia bolii. Rezultatele acestor analize au fost foarte similare cu cele din rezultatele SFP primare.

*Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)*

*Tratamentul de primă linie al NSCLC non‑scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină*

Siguranţa şi eficacitatea administrării bevacizumab, în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, a fost investigată în studiile clinice E4599 şi BO17704, ca tratament de primă linie la pacienţii cu NSCLC. În studiul clinic E4599 a fost demonstrat un beneficiu privind SG, pentru o doză de bevacizumab de 15 mg/kg, administrată o dată la 3 săptămâni. Studiul clinic BO17704 a demonstrat că ambele doze de bevacizumab, 7,5 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni şi 15 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni, cresc SFP şi rata de răspuns.

*E4599*

E4599 a fost un studiu clinic deschis, randomizat, cu comparator activ, multicentric, care a evaluat tratamentul de primă linie cu bevacizumab la pacienţii cu NSCLC local în stadiu avansat (stadiul IIIb cu revărsat pleural malign), metastazat sau recurent, altul decât cel cu tipul histologic predominant scuamos.

Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină (paclitaxel 200 mg/m2 şi carboplatină ASC = 6,0, ambele administrate în perfuzie intravenoasă) (PC) în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni pe o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice sau PC în asociere cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. După încheierea a şase cicluri de chimioterapie carboplatină‑paclitaxel sau după întreruperea prematură a chimioterapiei, la pacienţii din braţul bevacizumab + carboplatină‑paclitaxel s‑a administrat în continuare bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni, până la progresia bolii. 878 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare în cele două braţe.

În timpul studiului clinic, la pacienţii cărora li s‑a administrat tratamentul studiului, la 32,2% (136/422) dintre pacienţi s‑a administrat bevacizumab de 7‑12 ori şi la 21,1% (89/422) dintre pacienţi s‑a administrat bevacizumab de 13 ori sau mai mult.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supravieţuirea. Rezultatele sunt prezentate în

Tabelul 12.

**Tabelul 12 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic E4599**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Braţul 1****Carboplatină/Paclitaxel** | **Braţul 2****Carboplatină/ Paclitaxel + bevacizumab****15 mg/kg la interval de 3 săptămâni** |
| Numărul de pacienţi | 444 | 434 |
| Supravieţuirea globală |
| Valoarea mediană (luni) | 10,3 | 12,3 |
| Risc relativ | 0,80 (p=0,003)IÎ 95% (0,69; 0,93) |
| Supravieţuirea fără progresie a bolii |
| Valoarea mediană (luni) | 4,8 | 6,4 |
| Risc relativ | 0,65 (p < 0,0001)IÎ 95% (0,56; 0,76) |
| Rata globală de răspuns |
| Rata (procent) | 12,9 | 29,0 (p < 0,0001) |

Într‑o analiză exploratorie, amplitudinea beneficiului adus de bevacizumab în ceea ce priveşte SG a fost mai puţin pronunţată în subgrupul de pacienţi care nu au prezentat histologie de adenocarcinom.

*BO17704*

Studiul clinic BO17704 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu‑orb, care a evaluat bevacizumab în asociere cu cisplatină şi gemcitabină comparativ cu placebo, cisplatină şi gemcitabină la pacienţii cu NSCLC local avansat (stadiul IIIb cu metastaze supraclaviculare ganglionare sau cu revărsat pleural sau pericardic malign), metastazat sau recurent non‑scuamos, pacienţi cărora nu li s‑a administrat anterior chimioterapie. Criteriul principal final de evaluare a fost SFP, criteriul secundar al studiului clinic incluzând durata SG.

Pacienţii au fost repartizaţi prin randomizare pentru chimioterapie cu săruri de platină, cisplatină

80 mg/m2 perfuzie intravenoasă în ziua 1 şi gemcitabină 1250 mg/m2 perfuzie intravenoasă în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni, pentru o perioadă de până la 6 cicluri terapeutice (CG) cu placebo sau CG cu bevacizumab în doză de 7,5 mg sau 15 mg/kg perfuzie intravenoasă în ziua 1a fiecărui ciclu terapeutic de 3 săptămâni. În braţul de tratament cu bevacizumab, pacienţilor li s‑a administrat bevacizumab în monoterapie la interval de 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele studiului clinic au arătat că 94% (277/296) dintre pacienţii eligibili au primit în continuare bevacizumab în monoterapie în ciclul 7. La un procent crescut de pacienţi (aproximativ 62%) s‑au administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate în protocol, care au putut avea un impact asupra analizei SG.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 13.

**Tabelul 13 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17704**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Cisplatină/gemcitabină****+ placebo** | **Cisplatină/gemcitabină****+ bevacizumab****7,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni** | **Cisplatină/gemcitabină****+ bevacizumab****15 mg/kg la interval de 3 săptămâni** |
| Numărul de pacienţi | 347 | 345 | 351 |
| **Supravieţuirea fără progresie a bolii** |
| Valoare mediană (luni) | 6,1 | 6,7(p = 0,0026) | 6,5(p = 0,0301) |
| Risc relativ |  | 0,75[0,62; 0,91] | 0,82[0,68; 0,98] |
| Cea mai bună rată globală de răspunsa | 20,1% | 34,1%(p < 0,0001) | 30,4%(p = 0,0023) |
| **Supravieţuirea globală** |
| Valoare mediană (luni) | 13,1 | 13,6 (p = 0,4203) | 13,4 (p = 0,7613) |
| Risc relativ |  | 0,93[0,78; 1,11] | 1,03[0,86, 1,23] |

a pacienţi cu boală cuantificabilă la intrarea în studiu

*Tratamentul de primă linie al NSCLC non‑scuamos cu mutaţii activatoare ale EGFR în asociere cu erlotinib*

*JO25567*

Studiul JO25567 a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, deschis, multicentric, efectuat în Japonia pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu erlotinib la pacienţii cu NSCLC diferit de tipul histologic cu celule scuamoase şi cu mutaţii activatoare ale EGFR (deleţia exonului 19 sau mutaţia exonului 21 L858R), care nu au primit anterior terapie sistemică pentru boală în stadiul IIIB/IV sau recurentă.

Criteriul principal final de evaluare a fost SFP pe baza evaluării analizei independente. Criteriile secundare finale de evaluare au inclus SG, rata de răspuns, rata de control a bolii, durata răspunsului şi siguranţa.

Prezenţa mutaţiilor EGFR a fost determinată pentru fiecare pacient înainte de evaluarea iniţială a pacienţilor şi 154 de pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi tratament fie cu erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg oral zilnic + bevacizumab [15 mg/kg intravenos la fiecare 3 săptămâni]), fie erlotinib în monoterapie (150 mg oral zilnic) până la progresia bolii (PB) sau până la toxicitate inacceptabilă. În absenţa PB, întreruperea administrării uneia dintre componentele tratamentului de studiu în braţul de tratament cu erlotinib + bevacizumab nu a dus la întreruperea celeilalte componente, aşa cum este specificat în protocolul studiului.

Rezultatele de eficacitate provenite din studiu sunt prezentate în Tabelul 14.

**Tabelul 14 Rezultatele de eficacitate provenite din studiul JO25567**

|  | **Erlotinib N = 77#** | **Erlotinib + bevacizumab N = 75#** |
| --- | --- | --- |
| **SFP**^ Mediană (luni) | 9,7 | 16,0 |
| RR (IÎ 95%)Valoarea p | 0,54 (0,36; 0,79)0,0015 |
| **Rată globală de răspuns**Rată (n) | 63,6% (49) | 69,3% (52) |
| Valoarea p | 0,4951 |
| **Supravieţuirea globală\***Mediană (luni) | 47,4 | 47,0 |
| RR (IÎ 95%)Valoarea p | 0,81 (0,53; 1,23)0,3267 |

# În total, au fost randomizaţi 154 de pacienţi (valoare a statusului de performanţă ECOG 0 sau 1). Cu toate acestea, doi dintre pacienţii randomizaţi au părăsit studiul înainte de a primi orice tip de tratament de studiu

^ Analiză independentă fără cunoaşterea alocării la tratament (analiză principală definită în protocol)

\* Analiză exploratorie: analiză finală a SG la data limită de acumulare a datelor clinice 31 octombrie 2017, aproximativ 59% dintre pacienţi au decedat.

IÎ, interval de încredere; RR, risc relativ conform analizei de regresie Cox nestratificate; NA, nu a fost atins.

*Neoplasm renal în stadiu avansat şi/sau metastazat (NRm)*

*Bevacizumab în asociere cu interferon alfa‑2a în tratamentul de primă linie al pacienţilor cu NRm avansat şi/sau metastazat (BO17705)*

Acesta a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu‑orb, proiectat pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei administrării bevacizumab în asociere cu interferon (IFN) alfa‑2a faţă de IFN alfa‑2a în monoterapie, ca tratament de primă linie în NRm. Cei 649 pacienţi randomizaţi (641 trataţi) au avut un Status de performanţă Karnofsky (SPK) ≥ 70%, fără metastaze la nivel SNC şi o funcţie renală corespunzătoare. Pacienţii au fost nefrectomizaţi pentru carcinom renal primar. Bevacizumab 10 mg/kg a fost administrat la interval de 2 săptămâni până la progresia bolii. IFN alfa‑2a a fost administrat o perioadă de până la 52 săptămâni sau până la progresia bolii, cu doză iniţială recomandată de 9 milioane UI de trei ori pe săptămână, cu o reducere permisă de doză de 3 milioane UI de trei ori pe săptămână, în 2 etape. Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de ţară şi scorul Motzer şi braţele de tratament au fost bine echilibrate privind factorii de prognostic.

Criteriul principal final de evaluare a fost SG, criteriul secundar al studiului clinic incluzând SFP. Asocierea bevacizumab la terapia cu IFN alfa‑2a a crescut semnificativ SFP şi rata de răspuns obiectiv a tumorii. Aceste rezultate au fost confirmate printr‑o analiză independentă radiologică. Cu toate acestea, creşterea din criteriul principal final de evaluare a SG cu 2 luni nu a fost semnificativă (RR = 0,91). La un procent ridicat de pacienţi (aproximativ 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/IFN) s‑a administrat o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate după închiderea studiului clinic, incluzând medicamente antineoplazice, care pot influenţa analiza SG.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 15.

**Tabelul 15 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17705**

|  | **BO17705** |
| --- | --- |
| **Placebo+ IFNa** | **Bvb + IFNa** |
| Numărul de pacienţi | 322 | 327 |
| Supravieţuirea fără progresie a boliiValoare mediană (luni)Risc relativ IÎ 95% | 5,4 | 10,2 |
| 0,630,52, 0,75(Valoarea p < 0,0001) |
| Rata de răspuns obiectiv (%) la pacienţii cu boală cuantificabilăNRata de răspuns | 289 | 306 |
| 12,8% | 31,4% |
| (Valoarea p < 0,0001) |
| Supravieţuirea globală | 21,3 | 23,3 |
| Valoare mediană (luni) |
| Risc relativ IÎ 95% | 0,910,76, 1,10(Valoarea p = 0,3360) |

a Interferon alfa‑2a 9 milioane UI de 3 ori/săptămână

b Bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni

Un model de regresie Cox multiplă exploratorie, utilizând selecţia inversă, a indicat că, următorii factori de prognostic iniţiali au fost puternic asociaţi cu supravieţuirea independent de tratament: sex, numărul de leucocite, trombocite, scăderea în greutate în ultimele 6 luni înainte de intrarea în studiul clinic, numărul de locuri în care este metastază, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor organelor ţintă, scorul Motzer. Ajustarea pentru aceşti factori iniţiali a determinat un risc relativ pentru tratament de 0,78 (IÎ 95% [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicând o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienţii din braţul bevacizumab + IFN alfa‑2a, comparativ cu braţul IFN alfa‑2a.

La nouăzeci şi şapte (97) pacienţi din braţul cu IFN alfa‑2a şi la 131 pacienţi din braţul cu bevacizumab, a fost redusă doza de IFN alfa‑2a de la 9 milioane UI la 6 sau 3 milioane UI de trei ori pe săptămână aşa cum a fost specificat anterior în protocol. Reducerea dozei de IFN alfa‑2a nu a părut să afecteze eficacitatea asocierii de bevacizumab şi IFN alfa‑2a pe baza ratei de SFP lipsită de evenimente de‑a lungul timpului, aşa cum a fost demonstrat printr‑o analiză a subgrupului. Cei 131 pacienţi din braţul cu bevacizumab + IFN alfa‑2a la care s‑au redus şi menţinut dozele de IFN alfa‑2a la 6 sau 3 milioane UI în timpul studiului clinic, au prezentat în lunile 6, 12 sau 18 rate ale SFP lipsite de evenimente de 73, 52 şi respectiv 21% comparativ cu 61, 43 şi 17% pentru pacienţii din populaţia totală cărora li s‑a administrat bevacizumab + IFN alfa‑2a.

*AVF2938*

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, dublu‑orb, care a comparat bevacizumab 10 mg/kg administrat o dată la 2 săptămâni cu aceeaşi doză de bevacizumab administrată în asociere cu erlotinib 150 mg zilnic, la pacienţii cu NR metastazat cu celule clare. În acest studiu clinic, un număr total de 104 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare pentru tratament, 53 pacienţi pentru tratamentul cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus placebo şi 51 pacienţi pentru tratament cu bevacizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni plus erlotinib 150 mg zilnic. Analiza criteriului final principal de evaluare al studiului nu a arătat nicio diferenţă între braţul bevacizumab + Placebo şi braţul bevacizumab + Erlotinib (SFP mediană 8,5 faţă de 9,9 luni). Şapte pacienţi în fiecare braţ au prezentat un răspuns obiectiv. Asocierea erlotinib la bevacizumab nu a determinat o îmbunătăţire a SG (RR=1,764; p = 0,1789), durata răspunsului obiectiv (6,7 faţă de 9,1 luni) sau timpul până la progresia bolii (RR = 1,172; p = 0,5076).

*AVF0890*

Acesta a fost un studiu clinic de fază II, randomizat, care a comparat eficacitatea şi siguranţa administrării bevacizumab comparativ cu placebo. Un număr total de 116 pacienţi au fost repartizaţi prin randomizare pentru tratament cu bevacizumab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (n=39), 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni; (n=37) sau placebo (n=40). O analiză interimară a arătat că există o prelungire semnificativă a timpului până la progresia bolii în grupul cu 10 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 2,55; p < 0,001). A existat o mică diferenţă, cu semnificaţie limitată, între timpul până la progresia bolii în grupul cu 3 mg/kg comparativ cu grupul placebo (riscul relativ, 1,26; p < 0,053). Patru pacienţi au prezentat răspuns obiectiv (parţial) şi la toţi aceşti pacienţi s‑a administrat doza de bevacizumab de 10 mg/kg; Rata de răspuns obiectiv pentru doza de 10 mg/kg a fost de 10%.

*Neoplasmul ovarian epitelial, al trompei uterine şi neoplasmul peritoneal primar*

*Tratamentul de primă linie al neoplasmului ovarian*

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumab în tratamentul de primă linie la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar au fost evaluate în două studii de fază III (GOG‑0218 şi BO17707) care au evaluat efectul asocierii bevacizumab cu carboplatină şi paclitaxel comparativ cu regimul chimioterapeutic în monoterapie.

*GOG‑0218*

Studiul GOG‑0218 a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu‑orb, controlat placebo, cu trei braţe, care a evaluat efectul asocierii bevacizumab la o schemă terapeutică de chimioterapie aprobată (carboplatină şi paclitaxel) la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial în stadiu avansat (stadiile IIIB, IIIC şi IV, conform stadializării FIGO, versiunea din 1988), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar.

Pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab sau la care s‑a administrat anterior terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluşi din studiu.

Un număr total de 1873 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în proporţie egală în următoarele trei braţe:

* Braţul CPP: cinci cicluri de placebo (începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
* Braţul CPB15: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi numai de administrarea placebo, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.
* Braţul CPB15+: cinci cicluri de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni începând cu ciclul 2) în asociere cu carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice, urmate apoi de administrarea continuă de bevacizumab (15 mg/kg la interval de trei săptămâni) în monoterapie, pentru o perioadă totală de până la 15 luni de tratament.

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au fost de rasă caucaziană (87% în toate cele trei braţe); vârsta mediană a fost de 60 ani în braţele CPP şi CPB15 şi de 59 ani în braţul CPB15+; şi 29% dintre pacienţii din braţele CPP sau CPB15 şi 26% din braţul CPB15+ au avut peste 65 ani. În general, aproximativ 50% dintre pacienţi au avut un scor PS GOG de 0 la includerea în studiu, 43% un scor PS GOG de 1, şi 7% un scor PS GOG de 2. Majoritatea pacienţilor au avut neoplasm ovarian epitelial (82% în braţele CPP şi CPB15, 85% în braţul CPB15+), urmat de neoplasm peritoneal primar (16% în braţul CPP, 15% în braţul CPB15, 13% în braţul CPB15+) şi neoplasm al trompei uterine (1% în braţul CPP, 3% în braţul CPB15, 2% în braţul CPB15+). Majoritatea pacienţilor au avut adenocarcinom de tip histologic seros (85% în braţele CPP şi CPB15, 86% în braţul CPB15+). Per total, aproximativ 34% dintre pacienţi au fost stadiul FIGO III cu intervenţie chirurgicală optimală cu boală reziduală macroscopică, 40% în stadiul III cu intervenţie chirurgicală suboptimală şi 26% au fost pacienţi în stadiul IV.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, bazat pe evaluarea de către investigator a progresiei bolii pe baza scanărilor radiologice sau a titrurilor CA 125, sau deteriorarea simptomatică per protocol. În plus, a fost efectuată o analiză prespecificată a datelor progresiei evenimentelor cenzurate pentru CA 125, precum şi o evaluare independentă a SFP, aşa cum a fost determinată prin scanări radiologice.

Studiul a atins criteriul său final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii trataţi doar cu chimioterapie (carboplatină şi paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienţii la care s‑a administrat o doză de 15 mg/kg de bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie şi la care s‑a continuat administrarea de bevacizumab în monoterapie (braţul CPB15+), au avut o îmbunătăţire semnificativă clinic şi statistic a SFP.

La pacienţii la care s‑a administrat doar bevacizumab în asociere cu chimioterapie şi nu au continuat tratamentul cu bevacizumab în monoterapie (braţul CPB15), nu a fost observat niciun beneficiu clinic semnificativ în ceea ce priveşte SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 16.

**Tabelul 16 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul clinic GOG‑0218**

|  |
| --- |
| Supravieţuirea fără progresie a bolii1 |
|  | CPP(n = 625) | CPB15(n = 625) | CPB15+(n = 623) |
| SFP mediană (luni) | 10,6 | 11,6 | 14,7 |
| Risc relativ (IÎ 95%)2 |  | 0,89(0,78, 1,02) | 0,70(0,61, 0,81) |
| Valoarea p3, 4 |  | 0,0437 | < 0,0001 |
| Rata de răspuns obiectiv5 |
|  | CPP(n = 396) | CPB15(n = 393) | CPB15+(n = 403) |
| % pacienţi cu răspuns obiectiv | 63,4 | 66,2 | 66,0 |
| Valoarea p |  | 0,2341 | 0,2041 |
| Supravieţuirea globală6 |
|  | CPP(n = 625) | CPB15(n = 625) | CPB15+(n = 623) |
| SG mediană (luni) | 40,6 | 38,8 | 43,8 |
| Risc relativ (IÎ 95%)2 |  | 1,07 (0,91, 1,25) | 0,88 (0,75, 1,04) |
| Valoarea p3 |  | 0,2197 | 0,0641 |

1 Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA‑125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010.

2 Comparativ cu braţul de control; risc relativ stratificat.

3 Testul log‑rank unilateral, valoarea p.

4 Cu o valoare p limită de 0,0116.

5 Pacienţii cu boală cuantificabilă la momentul iniţial.

6 Analiza finală a SG efectuată când 46,9% dintre pacienţi au decedat.

A fost efectuată analiza SFP prespecificată, cu date interimare la data de 29 Septembrie 2009.

Rezultatele acestei analize prespecificate sunt după cum urmează:

* Analiza specificată a protocolului de către investigator ‑ evaluarea SFP (fără cenzurare pentru progresia CA‑125 sau tratamentul în afara protocolului [TFP]) arată un risc relativ stratificat de 0,71 (IÎ 95%: 0,61‑0,83, testul log‑rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 10,4 luni în braţul CPP şi de 14,1 luni în braţul CPB15+.
* Analiza primară a investigatorului ‑ evaluarea SFP (cenzurare pentru progresia CA‑125 şi TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (IÎ 95%: 0,52‑0,75, testul log‑rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 12 luni în braţul CPP şi de 18,2 luni în braţul CPB15+.
* Analiza SFP aşa cum a fost determinată de o comisie de analiză independentă (cenzurată pentru TFP) arată un risc relativ stratificat de 0,62 (IÎ 95%: 0,50‑0,77, testul log‑rank unilateral, valoarea p < 0,0001) atunci când braţul CPB15+ este comparat cu braţul CPP, cu o SFP mediană de 13,1 luni în braţul CPP şi de 19,1 luni în braţul CPB15+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 17. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP aşa cum se arată în Tabelul 16.

**Tabelul 17 Rezultate privind SFP1 în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii din studiul GOG‑0218**

|  |
| --- |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreduc ţie optimală a tumorii2,3 |
|  | CPP (n = 219) | CPB15 (n = 204) | CPB15+(n = 216) |
| SFP mediană (luni) | 12,4 | 14,3 | 17,5 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,81(0,62, 1,05) | 0,66(0,50, 0,86) |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie suboptimală a tumorii3 |
|  | CPP (n = 253) | CPB15 (n = 256) | CPB15+ (n = 242) |
| SFP mediană (luni) | 10,1 | 10,9 | 13,9 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,93(0,77, 1,14) | 0,78(0,63, 0,96) |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul IV |
|  | CPP (n = 153) | CPB15 (n = 165) | CPB15+ (n = 165) |
| SFP mediană (luni) | 9,5 | 10,4 | 12,8 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,90(0,70, 1,16) | 0,64(0,49, 0,82) |

1 Investigatorul a evaluat protocolul GOG – analiza SFP specifică (necenzurată nici pentru progresiile CA‑125 nici pentru TFP înainte de progresia bolii) cu date interimare la 25 Februarie 2010

2 Cu boală reziduală macroscopică.

3 3,7% dintre toţi pacienţii randomizaţi au avut boală în stadiul IIIB.

4 Comparativ cu braţul de control.

*BO17707 (ICON7)*

Studiul BO17707 a fost un studiu de fază III, cu două braţe, multicentric, randomizat, controlat, deschis, care a comparat efectul asocierii bevacizumab la carboplatină plus paclitaxel la pacienţii cu neoplasm epitelial ovarian, stadiile FIGO I sau IIA (Grad 3 sau doar histologie cu celule clare;

n = 142), sau stadiile FIGO IIB ‑ IV (toate gradele şi toate tipurile histologice, n = 1386), al trompei uterine sau neoplasm peritoneal primar după intervenţie chirurgicală (NCI‑CTCAE versiunea 3.0). În acest studiu s‑a folosit stadializarea FIGO din 1988.

Pacienţii trataţi anterior cu bevacizumab sau terapie sistemică antineoplazică pentru neoplasmul ovarian (de exemplu chimioterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, terapie cu inhibitori de tirozinkinază sau terapie hormonală) sau radioterapie anterioară la nivelul abdomenului sau pelvisului au fost excluşi din studiu.

Un număr total de 1528 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în proporţie egală în următoarele două braţe:

* Braţul CP: Carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni
* Braţul CPB7,5+: Carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel (175 mg/m²) timp de 6 cicluri terapeutice cu durata de 3 săptămâni plus bevacizumab (7,5 mg/kg la interval de trei săptămâni) timp de până la 12 luni (bevacizumab a fost introdus în ciclul 2 de chimioterapie dacă tratamentul a fost iniţiat în interval de 4 săptămâni de la intervenţia chirurgicală sau în primul ciclu terapeutic dacă tratamentul a fost iniţiat după mai mult de 4 săptămâni de la intervenţia chirurgicală).

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au fost de rasă caucaziană (96%); vârsta mediană a fost de 57 ani în ambele braţe de tratament, 25% dintre pacienţii din fiecare braţ de tratament au avut 65 ani sau mai mult şi aproximativ 50% dintre pacienţi au avut un scor PS ECOG de 1; 7% dintre pacienţii

din fiecare braţ de tratament au avut un scor PS ECOG de 2. Majoritatea pacienţilor au avut neoplasm ovarian epitelial (87,7%), urmat de neoplasm peritoneal primar (6,9%) şi neoplasm al trompei uterine (3,7%) sau un amestec ale celor trei origini (1,7%). Majoritatea pacienţilor au fost stadiul FIGO III (ambele 68%), urmat de stadiul FIGO IV (13% şi 14%), stadiul FIGO II (10% şi 11%) şi stadiul FIGO I (9% şi 7%). Majoritatea pacienţilor din fiecare braţ de tratament (74% şi 71%) au avut la momentul iniţial tumori primare slab diferenţiate (Grad 3). Incidenţa fiecărui subtip histologic de neoplasm ovarian epitelial a fost similară între braţele de tratament; 69% dintre pacienţii din fiecare braţ de tratament au avut adenocarcinom de tip histologic seros.

Criteriul de evaluare final principal a fost SFP, aşa cum a fost evaluată de către investigator utilizând

RECIST.

Studiul a atins criteriul final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii trataţi doar cu chimioterapie (carboplatină şi paclitaxel) ca tratament de primă linie, pacienţii la care s‑a administrat o doză de 7,5 mg/kg bevacizumab la interval de trei săptămâni în asociere cu chimioterapie şi au continuat să fie trataţi cu bevacizumab o perioadă de până la 18 cicluri terapeutice, au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate sumar în Tabelul 18.

**Tabelul 18 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic BO17707 (ICON7)**

| Supravieţuirea fără progresie a bolii |
| --- |
|  | CP(n = 764) | CPB7,5+ (n = 764) |
| SFP mediană (luni)2 | 16,9 | 19,3 |
| Risc relativ [IÎ 95%]2 | 0,86 [0,75; 0,98](Valoarea p = 0,0185) |
| Rata de răspuns obiectiv1 |
|  | CP(n = 277) | CPB7,5+ (n = 272) |
| Rata de răspuns | 54,9% | 64,7% |
|  | (Valoarea p = 0,0188) |
| Supravieţuirea globală3 |
|  | CP(n = 764) | CPB7,5+ (n = 764) |
| Mediană (luni) | 58,0 | 57,4 |
| Risc relativ [IÎ 95%] | 0,99 [0,85; 1,15](Valoarea p = 0,8910) |

1 La pacienţii cu boală cuantificabilă la momentul iniţial.

2 Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

3 Analiza finală a SG a fost efectuată când 46,7% dintre pacienţi au decedat, data de întrerupere fiind 31 Martie 2013.

Analiza primară a investigatorului – evaluarea SFP cu date interimare la 28 Februarie 2010, a arătat un risc relativ nestratificat de 0,79 (IÎ 95%: 0,68‑0,91, testul log‑rank bilateral, valoarea p = 0,0010) cu o SFP mediană de 16 luni în braţul CP şi de 18,3 luni în braţul CPB7,5+.

Analiza pe subgrupuri a SFP în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii este prezentată sumar în Tabelul 19. Aceste rezultate demonstrează puterea statistică a analizei SFP aşa cum se arată în Tabelul 18.

**Tabelul 19 Rezultatele privind SFP1 în funcţie de stadiul bolii şi statusul de citoreducţie a tumorii din studiul BO17707 (ICON7)**

|  |
| --- |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în s tadiul III cu citoreducţie optimală a tumorii2,3 |
|  | CP(n = 368) | CPB7,5+(n = 383) |
| SFP mediană (luni) | 17,7 | 19,3 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,89(0,74, 1,07) |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul III cu citoreducţie suboptimală a tumorii3 |
|  | CP(n = 154) | CPB7,5+(n = 140) |
| SFP mediană (luni) | 10,1 | 16,9 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,67(0,52, 0,87) |
| Pacienţi randomizaţi cu boală în stadiul IV |
|  | CP (n = 97) | CPB7,5+ (n = 104) |
| SFP mediană (luni) | 10,1 | 13,5 |
| Risc relativ (IÎ 95%)4 |  | 0,74(0,55, 1,01) |

1 Investigatorul a evaluat analiza SFP cu date interimare la 30 Noiembrie 2010.

2 Cu sau fără boală reziduală macroscopică.

3 5,8% dintre toţi pacienţii randomizaţi au avut boală în stadiul IIIB.

4 Comparativ cu braţul de control.

*Neoplasm ovarian recurent*

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumab în tratamentul neoplasmului ovarian epitelial, al neoplasmului trompelor uterine sau al neoplasmului peritoneal primar, recurent, au fost studiate în trei studii clinice de fază III (AVF4095g, MO22224 şi GOG‑0213) desfăşurate la grupe diferite de pacienţi la care s‑au administrat scheme chimioterapice diferite.

* AVF4095g a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
* GOG‑0213 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab în asociere cu carboplatină şi paclitaxel, urmat de bevacizumab în monoterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină.
* MO22224 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină.

*AVF4095g*

Siguranţa şi eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacienţilor cu neoplasm epitelial ovarian recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm primar peritoneal, cărora nu li s‑a administrat chimioterapie în cazul unei recidive sau cărora nu li s‑a administrat bevacizumab, au fost studiate într‑un studiu clinic randomizat de fază III, dublu orb, controlat placebo (AVF4095g). Studiul a comparat efectul adăugării de bevacizumab la chimioterapia cu carboplatină şi gemcitabină şi continuarea cu bevacizumab ca monoterapie, până la progresia bolii, cu administrarea de carboplatină şi gemcitabină în monoterapie.

Au fost incluşi în studiu numai pacienţii cu carcinom ovarian documentat histologic, carcinom primar peritoneal sau al trompelor uterine, la care recurenţa a apărut la mai mult de 6 luni după chimioterapia cu săruri de platină şi cărora nu li s‑a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai FCEV sau terapie ţintă asupra receptorilor FCEV.

Un total de 484 pacienţi cu boală cuantificabilă au fost randomizaţi 1:1 în următoarele braţe de

tratament:

* Carboplatină (ASC4, Ziua 1) şi gemcitabină (1000 mg/m2 în Zilele 1 şi 8) şi administrare concomitentă de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de placebo (la interval de 3 săptămâni) în monoterapie până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
* Carboplatină (ASC4, Ziua 1) şi gemcitabină (1000 mg/m2 în Zilele 1 şi 8) şi administrare concomitentă de bevacizumab (15 mg/kg în ziua 1) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 10 cicluri terapeutice, urmate de administrarea de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Criteriul final de evaluare principal a fost SFP care a luat în calcul evaluarea investigatorului utilizând RECIST, versiunea 1.0 modificată. Criteriile finale de evaluare suplimentare au inclus răspunsul obiectiv, durata răspunsului, SG şi siguranţa. De asemenea, a fost efectuată o analiză independentă a criteriului final principal de evaluare.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 20.

**Tabelul 20 Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul AVF4095**

| **Supravieţuire fără progresie a bolii** |
| --- |
|  | Evaluarea investigatorului | Evaluarea IRC (Comisia de analiză independentă) |
|  | Placebo + C/G(n = 242) | Bevacizumab + C/G(n = 242) | Placebo + C/G(n = 242) | Bevacizumab + C/G(n = 242) |
| *Date necenzurate pentru TFP* |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,524 [0,425, 0,645] | 0,480 [0,377, 0,613] |
| Valoarea p | < 0,0001 | < 0,0001 |
| *Date cenzurate pentru TFP* |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,484 [0,388, 0,605] | 0,451 [0,351, 0,580] |
| Valoarea p | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Rata de răspuns obiectiv |
|  | Evaluarea investigatorului | Evaluarea IRC |
|  | Placebo + C/G (n = 242) | Bevacizumab + C/G (n = 242) | Placebo + C/G (n = 242) | Bevacizumab + C/G (n = 242) |
| % pacienţi cu răspuns obiectiv | 57,4% | 78,5% | 53,7% | 74,8% |
| Valoarea p | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Supravieţuirea globală |
|  | Placebo + C/G(n = 242) | Bevacizumab + C/G(n = 242) |
| Valoarea mediană a SG (luni) | 32,9 | 33,6 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,952 [0,771, 1,176] |
| Valoarea p | 0,6479 |

Analizele SFP de subgrup în funcţie de recurenţa de la ultimul tratament cu săruri de platină sunt

prezentate în Tabelul 21.

**Tabelul 21 Supravieţuirea fără progresia bolii de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurenţă**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Evaluarea investigatorului** |
| Perioada de timp de la ultimul tratament cu săruri de platină până la recurenţă | Placebo + C/G (n = 242) | Bevacizumab + C/G (n = 242) |
| **6 ‑ 12 luni (n = 202)** |  |  |
| **Valoarea mediană** | 8,0 | 11,9 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,41 (0,29 – 0,58) |
| **> 12 luni (n = 282)** |  |  |
| **Valoarea mediană** | 9,7 | 12,4 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,55 (0,41 – 0,73) |

*GOG‑0213*

GOG‑0213, un studiu deschis de fază III, randomizat, controlat, a evaluat siguranţa şi eficacitatea bevacizumab în tratamentul pacientelor cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s‑a administrat anterior chimioterapie pentru recurenţă. Nu a existat niciun criteriu de excludere pentru terapia anti‑angiogenică anterioară. Studiul a evaluat efectul adăugării bevacizumab la carboplatină+paclitaxel şi al continuării bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile, comparativ cu schema de tratament doar cu carboplatină+paclitaxel.

În total, 673 de paciente au fost randomizate, în mod egal, în următoarele două braţe de tratament:

* Braţul CP: Carboplatină (ASC5) şi paclitaxel (175 mg/m2 intravenos) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri.
* Braţul CPB: Carboplatină (ASC5) şi paclitaxel (175 mg/m2 intravenos) şi bevacizumab concomitent (15 mg/kg) la interval de 3 săptămâni, timp de 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab (15 mg/kg la interval de 3 săptămâni) în monoterapie, până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Majoritatea pacientelor, atât în braţul CP (80,4%) cât şi în braţul CPB (78,9%) au fost caucaziene. Vârsta mediană a fost de 60,0 ani în braţul CP şi 59,0 ani în braţul CPB. Majoritatea pacientelor (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) au fost în categoria de vârstă < 65 ani. La includerea în studiu, cele mai multe paciente din ambele braţe de tratament aveau un scor de performanţă (SP) GOG de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) sau 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Scorul PS GOG de 2, la includerea în studiu, a

fost raportat la 0,9% din pacienţi în braţul CP şi la 1,2% din pacienţi în braţul CPB.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Principalul criteriu secundar de evaluare a eficacităţii a fost SFP. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 22.

**Tabelul 22 Rezultate de eficacitate1,2 din studiul GOG‑0213**

| **Criteriul principal de evaluare a eficacităţii** |
| --- |
| **Supravieţuirea generală** | CP(n=336) | CPB(n=337) |
| SG mediană (luni) | 37,3 | 42,6 |
| Risc relativ (IÎ 95%) (FRCe)a | 0,823 [IÎ: 0,680, 0,996] |
| Valoarea p | 0,0447 |
| Risc relativ (IÎ 95%) (formular de înregistrare)b | 0,838 [IÎ: 0,693, 1,014] |
| valoarea p | 0,0683 |
| **Criteriul secundar de evaluare a eficacităţii** |
| **Supravieţuirea fără progresie a bolii** | CP(n=336) | CPB(n=337) |
| SFP mediană (luni) | 10,2 | 13,8 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,613 [IÎ: 0,521, 0,721] |
| valoarea p | <0,0001 |

1 Analiza finală

2 Măsurătorile tumorale şi evaluările răspunsului au fost realizate de investigatori, folosind criteriile GOGRECIST (Ghidul revizuit RECIST (versiunea 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

a Riscul relativ a fost estimat pe baza modelelor Cox de risc proporţional, stratificate în funcţie de durata intervalului fără chimioterapie pe bază de săruri de platină înainte de înrolarea în acest studiu, conform FRCe (formulare de raportare a cazului – versiunea electronică) şi de statusul Da/Nu al intervenţiei chirurgicale de reducţie per secundam (Da = randomizat pentru efectuarea citoreducţiei sau randomizat pentru neefectuarea citoreducţiei; Nu = nu s‑a calificat sau nu a consimţit la efectuarea citoreducţiei).

b stratificat în funcţie de durata intervalului fără tratament înainte de înrolarea în acest studiu, conform formularului de înregistrare şi statusul Da/Nu al intervenţiei chirurgicale de reducţie per secundam.

Studiul clinic şi‑a atins obiectivul primar de îmbunătăţire a SG. Tratamentul cu bevacizumab în doză de 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapia (carboplatină şi paclitaxel) pentru 6 până la 8 cicluri, urmat de bevacizumab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă a asigurat, atunci când datele au fost extrase din FRCe, o îmbunătăţire relevantă clinic şi statistic semnificativă a SG comparativ cu tratamentul doar cu carboplatină şi paclitaxel.

*MO22224*

Studiul clinic MO22224 a evaluat eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie, la pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină. Acest studiu a fost conceput ca un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, cu două braţe, în care a fost evaluată administrarea bevacizumab plus chimioterapie (CT+BV), comparativ cu chimioterapia administrată în monoterapie (CT).

În acest studiu clinic au fost înrolaţi 361 de pacienţi cărora li s‑a administrat chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau doxororubicină lipozomală polietilenglicată (PLD)) în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab.

* Braţul cu CT (numai chimioterapie):
* Paclitaxel 80 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă administrată în decurs de o oră, în Zilele 1,8,15 şi 22, la interval de 4 săptămâni.
* Topotecan 4 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă administrată în decurs de 30 de minute, în Zilele 1,8 şi 15, la interval de 4 săptămâni. Alternativ, se poate administra o doză de 1,25 mg/m2 în decurs de 30 de minute, în Zilele 1‑5, la interval de 3 săptămâni.
* PLD 40 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă 1 mg/min, administrat doar în Ziua 1, la interval de 4 săptămâni. După ciclul 1, medicamentul a putut fi administrat sub formă de perfuzie timp de 1 oră.
* Braţul cu CT+BV (chimioterapie plus bevacizumab):
* Chimioterapia aleasă a fost administrată în asociere cu bevacizumab 10 mg/kg i.v., la interval de 2 săptămâni (sau bevacizumab 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni dacă este administrat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m2 în Zilele 1‑5, o dată la interval de 3 săptămâni).

Pacienţii eligibili au fost pacienţii cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar care a progresat în decurs de < 6 luni de la ultima administrare a chimioterapiei pe bază de săruri de platină, constând din minim 4 cicluri terapeutice cu săruri de platină. Pacienţii trebuie să fi avut o speranţă de viaţă ≥ 12 săptămâni şi să nu fi fost trataţi cu radioterapie în zona pelviană sau abdominală. Majoritatea pacienţilor erau în stadii IIIC sau IV FIGO. Majoritatea pacienţilor din ambele braţe au avut o valoare a statusului de performanţă (PS) ECOG de 0 (CT: 56,4% versus CT + BV: 61,2%). Procentul de pacienţi cu un PS ECOG de 1 sau ≥ 2 a fost de 38,7% şi 5% în braţul cu CT şi de 29,8% şi 9,0% în braţul cu CT + BV. Informaţiile privind rasa sunt disponibile pentru 29,3% dintre pacienţi, aproape toţi pacienţii aparţinând rasei caucaziene. Vârsta mediană a pacienţilor a fost de 61,0 ani (între 25 şi 84 ani). Un număr de 16 pacienţi (4,4%) au avut vârsta > 75 ani. Proporţia generală a întreruperii tratamentului din cauza apariţiei reacţiilor adverse a fost de 8,8% pentru braţul cu CT şi de 43,6% pentru braţul cu CT + BV (în special din cauza apariţiei reacţiilor adverse de Gradul 2‑3), iar timpul median până la întreruperea tratamentului pentru braţul cu CT + BV a fost de 5,2 luni, comparativ cu 2,4 luni în braţul cu CT. Proporţia întreruperii tratamentului din cauza apariţiei reacţiilor adverse în subgrupul de pacienţi cu vârsta > 65 ani a fost de 8,8% pentru braţul cu CT şi de 50,0% pentru braţul cu CT + BV. RR pentru SFP a fost 0,47 (IÎ 95%: 0,35 şi 0,62) şi 0,45 (IÎ 95%: 0,31 şi 0,67) pentru grupurile de vârstă < 65 ani şi, respectiv, ≥ 65 ani.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supravieţuirea fără progresie a bolii, iar criteriile finale de evaluare secundare au inclus rata de răspuns obiectiv şi SG. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 23.

**Tabelul 23 Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO22224**

|  |
| --- |
| Criteriu final de evaluare principal |
| Supravieţuire fără progresie a bolii\* |
|  | CT (n=182) | CT+BV (n=179) |
|  Mediană (luni) | 3,4 | 6,7 |
|  Risc relativ (IÎ 95%) | 0,379 [0,296, 0,485] |
|  valoarea p | <0,0001 |
| Criterii finale de evaluare secundare |
| Rata de răspuns obiectiv\*\* |
|  | CT (n=144) | CT+BV (n=142) |
| % pacienţi cu răspuns obiectiv | 18 (12,5%) | 40 (28,2%) |
|  valoarea p | 0,0007 |
| Supravieţuire globală (analiză finală)\*\*\* |  |
|  | CT (n=182) | CT+BV (n=179) |
|  Valoare mediană a SG (luni) | 13,3 | 16,6 |
|  Risc relative (IÎ 95%) | 0,870 [0,678, 1,116] |
|  valoarea p | 0,2711 |

Toate analizele prezentate în acest tabel sunt analize stratificate.

\*Analiza primară a fost efectuată având data de închidere a bazei de date 14 noiembrie 2011.

\*\*Pacienţi randomizaţi cu boală măsurabilă la momentul iniţial.

\*\*\*Analiza finală a SG a fost efectuată în momentul în care au fost observate 266 de decese, adică 73,7% din pacienţii înrolaţi.

Studiul clinic şi‑a îndeplinit criteriul final de evaluare principal, şi anume îmbunătăţirea SFP. Comparativ cu pacienţii cu neoplasm rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, recurent, trataţi cu chimioterapie (paclitaxel, topotecan sau PLD) ca monoterapie, pacienţii cărora li s‑a administrat bevacizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (sau 15 mg/kg la interval de 3 săptămâni, dacă este utilizat în asociere cu topotecan 1,25 mg/m2 în Zilele 1‑5 la interval de 3 săptămâni), în asociere cu chimioterapie şi continuă să li se administreze bevacizumab până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP. Analizele exploratorii ale SFP şi SG în funcţie de cohorta căreia i s‑a administrat tratament chimioterapic (paclitaxel, topotecan şi PLD) sunt prezentate în Tabelul 23.

**Tabelul 24 Analizele SFP şi ale SG exploratorii în funcţie de cohorta căreia i s‑a administrat tratament chimioterapic**

|  | CT | CT+BV |
| --- | --- | --- |
| **Paclitaxel** | n=115 |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 3,9 | 9,2 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,47 [0,31, 0,72] |
| Valoarea mediană a SG (luni) | 13,2 | 22,4 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,64 [0,41, 0,99] |
| **Topotecan** | n=120 |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 2,1 | 6,2 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,28 [0,18, 0,44] |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 13,3 | 13,8 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 1,07 [0,70, 1,63] |
| **PLD** | n=126 |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 3,5 | 5,1 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,53 [0,36, 0,77] |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 14,1 | 13,7 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,91 [0,61, 1,35] |

*Neoplasm de col uterin*

*GOG‑0240*

Eficacitatea şi siguranţa bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie (paclitaxel şi cisplatină sau paclitaxel şi topotecan) pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat, au fost evaluate în studiul GOG‑0240, un studiu de fază III multicentric, deschis, cu patru braţe, randomizat.

Au fost randomizate în total 452 de paciente pentru a li se administra:

* fie paclitaxel 135 mg/m2 intravenos în decursul a 24 de ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 2, o dată la interval de 3 săptămâni; sau
Paclitaxel 175 mg/m2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau Paclitaxel 175 mg/m2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)
* fie paclitaxel 135 mg/m2 intravenos. în decursul a 24 de ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau
Paclitaxel 175 mg/m2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 2 (o dată la interval de 3 săptămâni); sau

Paclitaxel 175 mg/m2 în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi cisplatină 50 mg/m2 intravenos în Ziua 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

* fie paclitaxel 175 mg/m2 intravenos. în decursul a 3 de ore în Ziua 1 şși topotecan 0,75mg/m2 în 30 de minute în zilele 1‑3 (o dată la interval de 3 săptămâni);
* fie paclitaxel 175 mg/m2 intravenos în decursul a 3 ore în Ziua 1 şi topotecan 0,75 mg/m2 intravenos în decursul a 30 de minute în zilele 1‑3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenos în Ziua 1 (o dată la interval de 3 săptămâni)

Pacientele eligibile au prezentat carcinom persistent, recurent sau metastazat cu celule scuamoase, carcinom adenoscuamos sau adenocarcinom de col uterin care nu a putut fi supus unui tratament curativ care presupune intervenţie chirurgicală şi/sau radioterapie şi cărora nu li s‑a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori FCEV sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Vârsta mediană a fost de 46,0 ani (interval: 20‑83) în grupul tratat cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 48,0 ani (interval: 22‑85) în grupul cu tratat chimioterapie+bevacizumab; 9,3% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 7,5% dintre pacientele din grupul cu chimioterapie+bevacizumab aveau vârsta peste 65 de ani.

Din cele 452 de paciente randomizate iniţial, majoritatea aparţineau rasei caucaziene (80,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 75,3% din grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau carcinom cu celule scuamoase (67,1% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 69,6% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), aveau boală persistentă/recurentă (83,6% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 82,8% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau 1‑ 2 localizări metastatice (72,0% din grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 76,2% din cel cu chimioterapie+bevacizumab), prezentau diseminare ganglionară (50,2% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 56,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab) şi un interval de timp ≥ 6 luni în care nu li s‑a administrat tratament pe bază de săruri de platină (72,5% în grupul cu chimioterapie administrată ca monoterapie şi 64,4% în grupul cu chimioterapie+bevacizumab).

Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus SFP şi rata de răspuns obiectiv. Rezultatele din analiza primară şi analiza de urmărire sunt prezentate în funcţie de adăugarea bevacizumab la tratament şi în funcţie de schema de tratament administrată în studiul clinic, în Tabelul 25 şi, respectiv, 26.

**Tabelul 25 Rezultate privind eficacitatea în funcţie de adăugarea bevacizumab la tratamentul administrat în studiul clinic GOG 0240**

|  | Chimioterapie (n=225) | Chimioterapie + bevacizumab (n=227) |
| --- | --- | --- |
| **Criteriu final de evaluare principal** |
| **Supravieţuirea globală1– analiză primară6** |
| Valoare mediană (luni)1 | 12,9 | 16,8 |
| Risc relativ [IÎ 95%] | 0,74 [0,58, 0,94](Valoarea p5 = 0,0132) |
| **Supravieţuirea globală – analiză de urmărire7** |
| Valoarea mediană (luni)1 | 13,3 | 16,8 |
| Risc relativ [IÎ 95%] | 0,76 [0,62, 0,94](Valoarea p5,8 = 0,0126) |
| **Crierii finale de evaluare secundare** |
| **Supravieţuire fără progresie a bolii – analiză primară6** |
| Valoare mediană a SFP (luni)1 | 6,0 | 8,3 |
| Risc relativ [IÎ 95%] | 0,66 [0,54, 0,81](Valoarea p5 <0,0001) |
| **Cel mai bun răspuns global – analiză primară6** |
| Respondenţi (rată de răspuns2) | 76 (33,8 %) | 103 (45,4 %) |
| IÎ 95% pentru ratele de răspuns3 | [27,6%, 40,4%] | [38,8%, 52,1%] |
| Diferenţă în ratele de răspuns | 11,60% |
| IÎ 95% pentru diferenţa în ratele de răspuns4 | [2,4%, 20,8%] |
| valoare p (Test chi pătrat) | 0,0117 |

1 Estimări Kaplan‑Meier

2 Paciente şi procent de paciente cu cel mai bun răspuns global pentru RC sau RP confirmate; procent calculat în cazul pacientelor cu boală măsurabilă la momentul iniţial

3 IÎ 95% pentru un model binomial, folosind metoda Pearson‑Clopper

4 IÎ de aproximativ 95% pentru diferenţa a două rate, folosind metoda Hauck‑Anderson

5 test log‑rank (stratificat)

6Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 şi a fost considerată analiza finală

7Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014

8Valoarea p menţionată este doar în scop descriptiv

**Tabelul 26 Rezultate privind supravieţuirea globală în funcţie de schema de tratament administrată în studiul clinic GOG‑0240**

| Compararea tratamentelor | Alt factor | Supravieţuire globală – analiză primară1Risc relativ (IÎ 95%) | Supravieţuirea globală – analiză de urmărire2Risc relativ (IÎ 95%) |
| --- | --- | --- | --- |
| Bevacizumab vs fără bevacizumab | Cisplatină+ paclitaxel | 0,72 (0,51, 1,02)(17,5 vs 14,3 luni; p  0,0609) | 0,75 (0,55, 1,01)(17,5 vs 15,0 luni; p = 0,0584) |
| Topotecan+ paclitaxel | 0,76 (0,55, 1,06)(14,9 vs 11,9 luni; p  0,1061) | 0,79 (0,59, 1,07)(16,2 vs 12,0 luni; p = 0,1342) |
| Topotecan+ paclitaxel vs Cisplatină+ paclitaxel | Bevacizumab | 1,15 (0,82, 1,61)(14,9 vs 17,5 luni; p  0,4146) | 1,15 (0,85, 1,56)(16,2 vs 17,5 luni; p = 0,3769) |
| Fărăbevacizumab | 1,13 (0,81, 1,57)(11,9 vs 14,3 luni; p  0,4825) | 1,08 (0,80; 1,45)(12,0 vs 15,0 luni; p = 0,6267) |

1Analiza primară a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 12 decembrie 2012 şi este considerată analiza finală

2Analiza de urmărire a fost efectuată pe baza datelor colectate până la data limită 7 martie 2014; toate valorile p sunt menţionate doar în scop descriptiv

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bevacizumab la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi în carcinomul mamar, adenocarcinomul de colon şi rect, carcinomul pulmonar (cu celule mici şi altul decât cel cu celule mici), carcinomul renal şi pelvian (excluzând adenosarcomul renal, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal şi tumora rabdoidă a rinichiului), carcinomul ovarian (excluzând rabdomiosarcomul şi tumorile cu celule germinale), carcinomul trompei uterine (excluzând rabdomiosarcomul şi tumorile cu celule germinale), carcinomul peritoneal (excluzând blastomul şi sarcoamele) şi carcinomul de col uterin şi de corp uterin.

*Gliom de grad înalt*

Activitatea antitumorală nu a fost observată în cadrul a două studii mai vechi, la un total de 30 de copii şi adolescenţi, cu vârsta > 3 ani, cu gliom cu grad înalt de malignitate, recidivant sau progresiv, în timpul tratamentului cu bevacizumab şi irinotecan (CPT‑11). Nu există date suficiente pentru a determina siguranţa şi eficacitatea bevacizumab la copiii şi adolescenţii diagnosticaţi recent cu gliom cu grad înalt de malignitate.

* Într‑un studiu clinic cu un singur braţ (PBTC‑022), 18 copii şi adolescenţi cu gliom non‑ pontin cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (incluzând 8 cu glioblastom [Grad IV OMS], 9 cu astrocitom anaplazic [Grad III] şi 1 cu oligodendrogliom anaplazic [Grad III]) au fost trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg) la diferenţă de două săptămâni şi apoi bevacizumab în asociere cu CPT‑11 (125‑350 mg/m²) o dată la două săptămâni, până la progresia bolii. Nu s‑au înregistrat răspunsuri obiective (parţiale sau complete) radiologice (criteriul MacDonald). Toxicitatea şi reacţiile adverse au inclus hipertensiunea arterială şi fatigabilitatea, precum şi ischemia SNC cu deficit neurologic acut.
* Într‑o analiză retrospectivă dintr‑o singură instituţie, 12 cazuri consecutive de copii și adolescenți (2005‑2008), cu gliom cu grad înalt de malignitate recidivant sau progresiv (3 cu Grad IV OMS, 9 cu Grad III) au fost trataţi cu bevacizumab (10 mg/kg) şi irinotecan (125 mg/m²) la interval de 2 săptămâni. Au fost înregistrate 2 răspunsuri parţiale şi niciun răspuns complet (criteriul MacDonald).

Într‑un studiu randomizat de fază II (BO25041), un total de 121 de pacienţi cu vârsta ≥ 3 ani şi

<18 ani, nou‑diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular localizat supratentorial sau infratentorial au fost trataţi cu radioterapie (RT) postoperator şi terapie adjuvantă cu temozolomid (T), în asociere sau nu cu bevacizumab: în doză de 10 mg/kg administrată IV la fiecare 2 săptămâni.

Studiul nu şi‑a îndeplinit obiectivul principal de a demonstra creşterea semnificativă a SFE (evaluată de un comitet central de recenzie radiologică ‑ CRRC) sub tratament asociat cu bevacizumab şi RT/T comparativ cu cel numai cu RT/T (RR  1,44; IÎ 95%: 0,90 – 2,30). Aceste rezultate au fost concordante cu cele provenite din diferite analize de sensibilitate şi la subgrupuri relevante din punct de vedere clinic. Rezultatele tuturor obiectivelor secundare (SFE evaluată de investigator, RRO şi SG) au arătat în manieră unitară că nu a existat nicio îmbunătăţire asociată adăugării bevacizumab la brațul RT/T comparativ cu utilizarea numai a în brațul RT/T.

Adăugarea bevacizumab la RT/T nu a demonstrat beneficii clinice în studiul BO25041 la 60 copii şi adolescenţi evaluabili, nou‑diagnosticaţi cu gliom de grad înalt cerebelar sau peduncular localizat supratentorial sau infratentorial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

*Sarcom de ţesuturi moi*

Într‑un studiu randomizat de fază II (BO20924), un număr total de 154 de pacienţi cu vârsta ≥ 6 luni şi

<18 ani cu rabdomiosarcom metastazat nou diagnosticat şi sarcom de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom, au fost trataţi cu terapia standard (terapie de inducţie cu IVADO/IVA± terapie locală urmată de terapie de întreţinere cu vinorelbină şi ciclofosfamidă), în asociere sau nu cu bevacizumab (2,5 mg/kg/săptămână) pentru o durată totală a tratamentului de aproximativ 18 luni. La momentul analizei finale principale, criteriul de evaluare finală principal al studiului reprezentat de supravieţuirea fără evenimente (SFE) evaluat prin recenzie centrală independentă, nu a demonstrat o diferenţă semnificativă statistic între cele două braţe de tratament, cu o valoare a RR de 0,93 (IÎ 95%: 0,61, 1,41; valoarea p = 0,72). Conform evaluării comitetului independent de evaluare central, diferenţa dintre RRO a fost de 18% (IÎ: 0,6%, 35,3%) între cele două braţe de tratament, la cei câţiva pacienţi care au avut tumora evaluabilă la momentul inițial şi au avut un răspuns confirmat înainte de a li se administra orice terapie locală: 27/75 pacienţi (36,0%, IÎ 95: 25,2%, 47,9%) în braţul în care a fost administrată chimioterapia şi 34/63 pacienţi (54,0%, IÎ 95: 40,9%, 66,6%) în braţul de tratament cu bevacizumab + chimioterapie. Analiza finală a SG la această populație de pacienți nu a arătat niciun beneficiu semnificativ clinic din asocierea de bevacizumab cu chimioterapie.

Adăugarea bevacizumab la terapia standard nu a demonstrat beneficii clinice în studiul clinic BO20924, efectuat la 71 de copii evaluabili (cu vârsta între 6 luni şi sub 18 ani) cu rabdomiosarcom metastazat şi sarcom de ţesuturi moi de alt tip decât rabdomiosarcom (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Incidenţa evenimentelor adverse, inclusiv a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 şi a evenimentelor adverse grave, a fost similară între cele două braţe de tratament. Nu s‑au înregistrat evenimente adverse care să ducă la deces în niciunul dintre braţele de tratament; toate decesele au fost atribuite progresiei bolii. Se pare că adăugarea bevacizumab la terapia multimodală standard a fost bine tolerată la această categorie de copii şi adolescenţi.

## Proprietăţi farmacocinetice

Datele de farmacocinetică pentru bevacizumab sunt disponibile din zece studii clinice la pacienţii cu tumori solide. În toate studiile clinice, bevacizumab a fost administrat ca perfuzie intravenoasă. Viteza de administrare a perfuziei s‑a bazat pe tolerabilitate, cu o durată a perfuziei iniţiale de 90 minute.

Farmacocinetica bevacizumab a fost liniară, la doze variind de la 1 la 10 mg/kg.

Distribuţie

Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului central (Vc) a fost de 2,73 l la femei şi, respectiv de 3,28 l la bărbaţi, valori care sunt în intervalul care a fost descris pentru IgG şi alţi anticorpi monoclonali. Valoarea reprezentativă pentru volumul compartimentului periferic (Vp) a fost de 1,69 l la femei şi, respectiv de 2,35 l la bărbaţi, când bevacizumab este administrat concomitent cu medicamente antineoplazice. După corecţia pentru greutatea corporală, bărbaţii au un Vc mai mare (+20%) faţă de femei.

Metabolizare

Analiza metabolizării bevacizumab la iepuri după o doză unică intravenoasă de bevacizumab marcat cu 125I a arătat că profilul metabolic a fost similar cu cel anticipat pentru o moleculă nativă de IgG care nu se leagă de FCEV. Metabolizarea şi eliminarea bevacizumab este similară IgG endogene şi anume, în principal prin catabolism proteolitic în organism, incluzând celule endoteliale şi nu se bazează, în principal, pe eliminarea renală sau hepatică. Legarea IgG de receptorul FcRn determină protecţia faţă de metabolismul celular şi un timp de înjumătăţire prin eliminare lung.

Eliminare

Valoarea clearance‑ului este, în medie, egală cu 0,188 l/zi la femei şi, respectiv 0,220 l/zi la bărbaţi. După corecţia pentru greutatea corporală, bărbaţii au un clearance al bevacizumab mai mare (+ 17%) faţă de femei. Ţinând seama de modelul dublu compartimental, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 18 zile pentru pacienţii reprezentativi femei şi de 20 zile pentru pacienţii reprezentativi bărbaţi.

Albuminemia scăzută şi încărcarea tumorală crescută sunt, în general, elocvente pentru severitatea bolii. Clearance‑ul bevacizumab a fost cu aproximativ 30% mai rapid la pacienţii cu valori scăzute ale albuminelor serice şi cu 7% mai rapid la subiecţii cu încărcare tumorală crescută, atunci când au fost comparaţi cu pacienţi reprezentativi cu o valoare medie a albuminemiei şi a încărcării tumorale.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

Pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice s‑au analizat datele de farmacocinetică la pacienţi adulţi, copii şi adolescenţi. La adulţi, rezultatele nu au arătat nici o diferenţă semnificativă în farmacocinetica bevacizumab în funcţie de vârstă.

*Insuficienţa renală*

Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă renală, deoarece rinichii nu sunt organele principale pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

*Insuficienţa hepatică*

Nu au fost efectuate studii clinice care să investigheze farmacocinetica bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece ficatul nu este organul principal pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

*Copii şi adolescenţi*

Farmacocinetica bevacizumab a fost evaluată la 152 de pacienţi copii, adolescenţi şi adulţi de vârstă tânără (cu vârsta între 7 luni şi 21 de ani, cu greutatea între 5,9 şi 125 kg) înrolaţi în 4 studii clinice efectuate folosind un model de farmacocinetică populaţională. Rezultatele de farmacocinetică demonstrează că valorile clearance‑ului şi a volumului de distribuţie corespunzătoare bevacizumab au fost comparabile între pacienţii copii, adolescenţi şi adulţi de vârstă tânără, atunci când au fost normalizate în funcţie de greutatea corporală, existând tendinţa ca expunerea să scadă pentru valori descrescătoare ale greutăţii. Vârsta nu s‑a asociat cu profilul farmacocinetic al bevacizumab, atunci când s‑a ţinut cont de greutatea corporală.

Farmacocinetica bevacizumab a fost bine caracterizată prin intermediul modelului pediatric de farmacocinetică populaţională la 70 de pacienţi în studiul BO20924 (cu vârsta între 1,4 şi 17,6 ani; cu greutatea între 11,6 şi 77,5 kg) şi la 59 de pacienţi în studiul BO25041 (cu vârsta între 1 şi 17 ani; cu greutatea între 11,2 şi 82,3 kg). În studiul BO20924, expunerea la bevacizumab a fost în general mai mică comparativ cu un pacient adult obişnuit, pentru aceeaşi doză. În studiul BO25041, expunerea la bevacizumab a fost în general similară comparativ cu un pacient adult obişnuit, pentru aceeaşi doză. În ambele studii, a existat o tendinţă de scădere a expunerii la bevacizumab pentru valori mai mici ale greutăţii corporale.

## Date preclinice de siguranţă

În studii cu durata de până la 26 săptămâni efectuate la maimuţe cynomolgus, a fost observată apariţia displaziei la nivelul cartilajelor de creştere la animalele tinere cu cartilaje deschise, la o concentraţie plasmatică medie de bevacizumab sub concentraţiile terapeutice medii aşteptate la om. La iepuri s‑a constatat că bevacizumab inhibă vindecarea rănilor la doze sub dozele clinice propuse. Efectele asupra vindecării rănilor au fost total reversibile.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potenţialul carcinogen şi mutagen al bevacizumab.

Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate

acestea, se poate anticipa un efect advers asupra fertilităţii feminine deoarece studiile privind toxicitatea după doze repetate au arătat o inhibare a maturării foliculilor ovarieni şi o scădere/absenţă a corpilor luteali precum şi o scădere asociată a greutăţii uterine şi ovariene ca şi o scădere a numărului de cicluri estrale.

Administrat la iepuri, bevacizumab s‑a dovedit embriotoxic şi teratogen. Efectele observate au inclus scăderea greutăţii femelei şi fetuşilor, un număr crescut de resorbţii fetale şi o incidenţă crescută a malformaţiilor scheletale fetale şi macroscopice specifice. Efectele adverse fetale au fost observate la toate dozele testate, dintre care cea mai mică doză a determinat concentraţii plasmatice medii de aproximativ 3 ori mai mari decât cele obţinute la oamenii cărora li se administrează 5 mg/kg la interval de două săptămâni. Informaţii privind cazurile de malformaţii fetale raportate în perioada ulterioară punerii pe piaţă sunt furnizate la pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea şi pct. 4.8 Reacţii adverse.

# PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## Lista excipienţilor

Trehaloză dihidrat

Fosfat de sodiu

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

## Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

La diluarea cu soluţii de glucoză (5%) s‑a observat un profil de degradare al bevacizumab dependent

de concentraţie.

## Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani (100 mg/4 ml)

4 ani (400 mg/16 ml)

Medicament diluat

Stabilitatea chimică şi fizică după diluare în soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 60 zile la 2 °C ‑– 8 °C și o perioadă de până la 7 zile la temperaturi care nu depășesc‑ 30 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi de 2°C ‑ 8°C, cu excepţia cazurilor când diluarea a fost realizată în condiţii de asepsie controlate şi validate.

## Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C‑8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

## Natura şi conţinutul ambalajului

4 ml soluţie într‑un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc clorobutilic), care conţine 100 mg de bevacizumab.

Mărime de ambalaj 1 și 10 flacoane.

16 ml soluţie într‑un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop (din cauciuc clorobutilic), care conţine 400 mg de bevacizumab.

Mărime de ambalaj 1, 2 și 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

## Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Vegzelma trebuie preparat de către personalul medical, în condiţii aseptice, pentru asigurarea sterilităţii soluţiei preparate. Pentru prepararea Vegzelma trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Cantitatea necesară de bevacizumab trebuie extrasă şi diluată până la volumul de administrare necesar cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentraţia soluţiei finale de bevacizumab trebuie menţinută în intervalul 1,4 mg/ml şi 16,5 mg/ml. În majoritatea cazurilor cantitatea necesară de Vegzelma poate fi diluată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 0,9% până la un volum total de

100 ml.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie verificate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Nu au fost observate incompatibilităţi ale Vegzelma cu pungile din poliolefină sau cu trusele de perfuzie.

Vegzelma este de unică folosinţă, deoarece medicamentul nu conţine conservanţi antimicrobieni. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1‑3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

# NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Vegzelma 100mg

EU/1/22/1667/001

EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400mg

EU/1/22/1667/002

EU/1/22/1667/004

EU/1/22/1667/005

# DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 17 august 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei:

# DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site‑ul Agenţiei Europene pentru

Medicamente https://www.ema.europa.eu

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL (FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**
4. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor substanţei biologic active

CELLTRION INC.
20 Academy‑ro 51 beon‑gil
Yeonsu‑gu
22014 Incheon
Republica Coreea

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles

06410, Biot

Franța

Kymos S.L.

Ronda Can Fatjó 7B

(Parcul Tecnologic del Vallès) Cerdanyola del Vallès

08290 Barcelona

Spania

Midas Pharma GmbH

Rheinstraße 49

55218 Ingelheim am Rhein

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul

caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene a Medicamentului;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vegzelma 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

bevacizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conţine bevacizumab 100 mg în 4 ml de concentrat.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Trehaloză dihidrat, fosfat de sodiu, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon a 4 ml

10 flacoane a 4 ml

100 mg/4 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C‑8°C)

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1‑3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/22/1667/001 1 flacon

EU/1/22/1667/003 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Vegzelma 25 mg/ml Concentrat steril

bevacizumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se administra i.v. după diluare

**3. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg/4 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vegzelma 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

bevacizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conţine bevacizumab 400 mg în 16 ml de concentrat.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Trehaloză dihidrat, fosfat sodic, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon a 16 ml

2 flacoane a 16 ml

10 flacoane a 16 ml

400 mg/16 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C‑8°C)

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

1. **PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**
2. **NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1‑3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/22/1667/002 1 flacon

EU/1/22/1667/004 10 flacoane

EU/1/22/1667/005 2 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vegzelma 25 mg/ml Concentrat steril

bevacizumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se administra i.v. după diluare

**3. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

400 mg/16 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECT

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Vegzelma 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

bevacizumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S‑ar putea să fie necesar să‑l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Vegzelmaşi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Vegzelma
3. Cum să utilizaţi Vegzelma
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Vegzelma
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Vegzelma şi pentru ce se utilizează**

Substanţa activă din compoziţia Vegzelma este un anticorp monoclonal umanizat (un tip de proteină care este produsă în mod normal de sistemul imunitar pentru a apăra corpul de infecţii şi cancer), numit bevacizumab. Bevacizumab se leagă selectiv de o proteină numită factorul de creştere a endoteliului vascular uman (FCEV), care se găseşte în interiorul pereţilor vaselor de sânge şi limfatice din organism. Proteina FCEV determină creşterea vaselor de sânge în interiorul tumorii, iar aceste vase furnizează tumorii substanţe nutritive şi oxigen. Odată ce bevacizumab s‑a legat de FCEV, extinderea tumorii este prevenită prin blocarea creşterii vaselor de sânge care îi furnizează substanţe nutritive şi oxigen.

Vegzelma este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer în stadiu avansat al intestinului gros, adică cu cancer de colon sau de rect. Vegzelma va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conţine un medicament de tip fluoropirimidină.

Vegzelma este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de sân cu metastaze. Atunci când se utilizează la pacientele cu cancer de sân, va fi administrat împreună cu un medicament chimioterapic numit paclitaxel sau capecitabină.

Vegzelma este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici. Vegzelma va fi administrat în asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină.

Vegzelma este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, când celulele afectate de cancer au mutaţii specifice ale unei proteine denumite receptorul pentru factorul de creştere epidermal (EGFR). Vegzelma va fi administrat în asociere cu erlotinib.

Vegzelma este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de rinichi în stadiu avansat. Când este utilizat la pacienţii cu cancer de rinichi, va fi administrat împreună cu un alt tip de medicament numit interferon.

Vegzelma este utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal. Atunci când este utilizat la pacientele cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancer primar peritoneal, va fi administrat în asociere cu carboplatină şi paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel puţin 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conţinut un medicament pe bază de săruri de platină, Vegzelma va fi administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină sau cu carboplatină şi paclitaxel.

Atunci când este utilizat la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial în stadiu avansat, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, la care boala a recidivat la cel mult 6 luni după ultimul tratament cu o schemă chimioterapică care a conţinut un medicament pe bază de săruri de platină, Vegzelma va fi administrat în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală polietilenglicată.

Vegzelma este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze. Vegzelma va fi administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină sau, în mod alternativ, cu paclitaxel şi topotecan, la pacientele care nu sunt eligibile pentru tratamentul cu săruri de platină.

1. **Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Vegzelma**

**Nu utilizaţi Vegzelma** **dacă**

* sunteţi alergic (hipersensibil) la bevacizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
* sunteţi alergic (hipersensibil) la medicamente obţinute din celule ovariene de hamster chinezesc (COH) sau la alţi anticorpi monoclonali umani sau umanizaţi recombinanţi.
* sunteţi gravidă.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizaţi Vegzelma, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei

medicale.

* Este posibil ca Vegzelma să crească riscul de perforaţie a peretelui intestinal. Dacă aveţi afecţiuni care determină inflamaţie în interiorul abdomenului (de exemplu diverticulită, ulcer gastric, colită asociată cu chimioterapia), vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.
* Vegzelma poate creşte riscul apariţiei unei căi anormale de comunicare sau un pasaj între două organe sau vase de sânge. Riscul de a dezvolta căi de comunicare între vagin şi orice părţi ale intestinului poate fi mai crescut dacă aveţi cancer de col uterin persistent, recurent sau cu metastaze.
* Vegzelma poate creşte riscul de sângerare sau poate influenţa procesul de vindecare a rănii chirurgicale. Dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală, dacă aţi avut o intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile sau dacă încă aveţi o rană nevindecată după o intervenţie chirurgicală, nu trebuie să vi se administreze acest medicament.
* Vegzelma poate creşte riscul de a dezvolta infecţii grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii, în special dacă aţi avut perforaţii ale peretelui intestinal sau probleme cu cicatrizarea rănilor.
* Vegzelma poate duce la creşterea tensiunii arteriale. Dacă aveţi tensiune arterială mare care nu este bine controlată cu medicamente antihipertensive, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră, deoarece înainte de începerea tratamentului cu Vegzelma trebuie asigurat faptul că tensiunea arterială este menţinută sub control.
* Dacă aveţi sau aţi avut un anevrism (lărgirea şi slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
* Vegzelma creşte riscul prezenţei proteinelor în urină, dacă aveţi deja tensiune arterială mare.
* Riscul formării de cheaguri de sânge în artere (un tip de vase de sânge) poate creşte dacă aveţi vârsta peste 65 ani, dacă aveţi diabet zaharat sau dacă în trecut aţi avut cheaguri de sânge în artere. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră, deoarece cheagurile de sânge pot determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.
* Vegzelma poate creşte, de asemenea, riscul apariţiei cheagurilor de sânge în vene (un tip de vase de sânge).
* Vegzelma poate determina sângerare, în special sângerare indusă de prezenţa tumorii. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are tendinţa de a prezenta sângerări sau dacă luaţi medicamente pentru subţierea sângelui, din orice cauză.
* Este posibil ca Vegzelma să determine sângerarea în şi în jurul creierului. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi cancer cu metastaze care vă afectează creierul.
* Este posibil ca Vegzelma să crească riscul de sângerare la nivelul plămânilor, incluzând tuse sau eliminare de sânge. Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumeavoastră dacă aţi observat acest lucru anterior.
* Vegzelma poate creşte riscul instalării unei reduceri a funcţiei inimii. Este important ca medicul dumneavoastră să ştie dacă vi s‑au administrat vreodată antracicline (de exemplu doxorubicină, un tip special de chimioterapice utilizate pentru tratamentul unor tipuri de cancer) sau aţi făcut radioterapie la nivelul pieptului sau dacă aveţi o afecţiune a inimii.
* Vegzelma poate duce la apariţia infecţiilor şi scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule ale sângelui importante pentru protejarea dumneavoastră împotriva bacteriilor).
* Este posibil ca Vegzelma să determine hipersensibilitate (inclusiv şoc anafilactic) şi/sau reacţii la administrarea perfuziei (reacţii legate de injecţia cu acest medicament). Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aţi avut anterior probleme după administrarea injecţiilor, cum sunt ameţeli/senzaţie de leşin, senzaţie de lipsă de aer, umflare sau erupţie trecătoare pe piele.
* O reacţie adversă neurologică rară, numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), a fost asociată tratamentului cu Vegzelma. Dacă aveţi dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau convulsii cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră, chiar dacă v‑aţi aflat în oricare dintre situaţiile menţionate mai sus, numai în trecut.

Înainte de a vi se administra Vegzelma sau în timp ce sunteţi tratat cu Vegzelma:

* dacă aveţi sau aţi avut durere la nivelul gurii, dinţilor şi/sau maxilarului, umflături sau leziuni în gură, amorţeală sau o senzaţie de greutate în maxilar sau aţi pierdut un dinte, spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi dentistului.
* dacă aveţi nevoie de un tratament stomatologic invaziv sau vi se va efectua o intervenţie chirurgicală dentară, spuneţi medicului dentist că sunteţi în tratament cu Vegzelma (bevacizumab), mai ales dacă sunteţi tratat deja sau vi s‑a administrat într‑un vas de sânge o injecţie cu bifosfonaţi.

Este posibil să vi se recomande să efectuaţi un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Vegzelma.

**Copii şi adolescenţi**

Vegzelma nu este recomandat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, întrucât pentru acest grup de pacienţi nu s‑au stabilit siguranţa şi beneficiile acestui medicament.

La pacienţii cu vârsta sub 18 ani trataţi cu bevacizumab s‑a observat necrozarea ţesutului osos (osteonecroză) în cazul unor oase, altele decât cele de la nivelul maxilarului.

**Vegzelma împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau

s‑ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Administrarea de Vegzelma împreună cu un alt medicament numit sunitinib malat (prescris pentru tratamentul cancerului renal sau gastro‑intestinal), poate cauza reacţii adverse severe. Discutaţi cu medicul dumneavoastră pentru a fi sigur că nu vi se administrează în acelaşi timp aceste medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă vi se administrează tratamente pe bază de săruri de platină sau taxani pentru tratamentul cancerului de plămâni sau de sân, cu metastaze. Aceste tratamente, utilizate în asociere cu Vegzelma, pot creşte riscul de reacţii adverse severe.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi urmat recent sau urmaţi radioterapie.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Nu trebuie să utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă. Vegzelma poate afecta fătul deoarece poate opri formarea de vase de sânge noi. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască despre utilizarea unor metode contraceptive în timpul tratamentului cu Vegzelma şi cel puţin 6 luni după ultima doză de Vegzelma .

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă aţi rămas gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă în viitorul apropiat.

Nu trebuie să vă alăptaţi copilul în timpul tratamentului cu Vegzelma şi cel puţin 6 luni după ultima doză de Vegzelma, deoarece acest medicament poate să influenţeze creşterea şi dezvoltarea copilului dumneavoastră.

Vegzelma poate afecta fertilitatea femeilor. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră pentru mai multe informaţii.

Adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări

înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu s‑a demonstrat că Vegzelma vă reduce capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate stări de somnolenţă sau de leşin asociate utilizării Vegzelma. Dacă prezentaţi simptome care vă afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacţie, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi utilaje până la dispariţia simptomelor.

**Informații importante privind unele componente ale Vegzelma**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conţine 0,4 mg polisorbat 20 în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

1. **Cum să utilizaţi Vegzelma**

**Doze şi frecvenţa administrării**

Doza de Vegzelma necesară depinde de greutatea dumneavoastră şi de tipul de cancer care urmează a fi tratat. Doza recomandată este de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg sau 15 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza de Vegzelma potrivită. Veţi fi tratat cu Vegzelma o dată la interval de 2 sau 3 săptămâni. Numărul perfuziilor care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeţi la tratament. Administrarea acestui medicament trebuie să continue până când Vegzelma nu mai poate opri creşterea tumorii. Medicul va discuta aceasta cu dumneavoastră.

**Mod şi cale de administrare**

Vegzelma este un concentrat pentru soluţie perfuzabilă. În funcţie de doza care v‑a fost prescrisă, o parte sau întreg conţinutul unui flacon de Vegzelma va fi diluat cu o soluţie de clorură de sodiu înainte de utilizare. Un medic sau o asistentă medicală vă va administra soluţia diluată de Vegzelma prin perfuzie intravenoasă (picurare într‑una din vene). Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 90 de minute. Dacă aceasta a fost bine tolerată, a doua perfuzie poate să fie administrată pe durata a 60 de minute. Perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

**Administrarea Vegzelma trebuie oprită temporar**

* dacă dezvoltaţi hipertensiune arterială severă care necesită tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale,
* dacă aveţi probleme cu vindecarea rănilor după o intervenţie chirurgicală,
* dacă urmează să fiţi supuşi unei intervenţii chirurgicale.

**Administrarea Vegzelma trebuie oprită definitiv dacă apar**

* hipertensiune arterială severă care nu poate fi controlată cu medicamente pentru scăderea

tensiunii arteriale; sau o creştere bruscă şi severă a tensiunii arteriale,

* prezenţa proteinelor în urină, însoţită de edeme corporale,
* o perforaţie în peretele intestinului,
* o cale anormală de comunicare de tip tubular sau un pasaj între trahee şi esofag, între organele interne şi piele, între vagin şi orice părţi ale intestinului sau între alte ţesuturi care, în mod normal nu sunt în legătură (fistulă) şi sunt considerate de medicul dumneavoastră ca fiind severe,
* infecţii grave ale pielii sau ale straturilor inferioare ale pielii,
* un cheag de sânge în artere,
* un cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor,
* orice sângerare severă.

**Dacă se administrează prea mult Vegzelma**

* puteţi manifesta o migrenă severă. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să discutaţi imediat cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

**Daca este omisă o doză de Vegzelma**

* medicul dumneavoastră va decide când trebuie să vă fie administrată următoarea doză de Vegzelma. Trebuie să discutaţi despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Vegzelma**

Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Vegzelma poate determina oprirea efectului asupra creşterii tumorii. Nu opriţi tratamentul cu Vegzelma decât dacă aţi discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

1. **Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele.

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

Reacţiile adverse de mai jos au fost observate la administrarea Vegzelma în asociere cu chimioterapie, ceea ce nu înseamnă că aceste reacţii adverse au fost determinate strict de Vegzelma.

**Reacţii alergice**

Dacă aveţi o reacţie alergică, spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau unui membru din personalul medical. Semnele pot include: dificultate în respiraţie sau durere în piept. Puteţi prezenta, de asemenea, înroşirea pielii, înroşirea feţei sau erupţie trecătoare pe piele, frisoane şi tremurături, senzaţie de rău (greaţă) sau stare de rău (vărsături), umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii și pierderea stării de conștiență.

**Trebuie să cereţi ajutor imediat, dacă suferiţi de oricare dintre reacţiile adverse menţionate mai jos.**

Reacţiile adverse severe, care pot fi **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) includ:

* tensiune arterială mare,
* senzaţie de amorţeli sau furnicături la nivelul mâinilor sau a labei picioarelor,
* scăderea numărului celulelor din sânge, incluzând globulele albe care ajută la protecţia împotriva infecţiilor (aceasta poate fi însoţită de febră) şi celulele care ajută la coagularea sângelui,
* senzaţie de slăbiciune şi lipsă de energie,
* oboseală,
* diaree, greaţă, vărsături şi durere abdominală.

Reacţiile adverse severe, care pot fi **frecvente** (pot afecta 1 până la 10 utilizatori ) includ:

* perforaţie a intestinului,
* sângerare, inclusiv sângerare la nivelul plămânilor la pacienţi cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici,
* blocare a arterelor de către un cheag de sânge,
* blocare a venelor de către un cheag de sânge,
* blocare a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor de către un cheag de sânge,
* blocare a venelor de la nivelul picioarelor de către un cheag de sânge,
* insuficienţă cardiacă,
* vindecare dificilă a rănilor după intervenţii chirurgicale,
* roşeaţă, descuamare, sensibilitate, durere sau apariţia de vezicule la nivelul degetelor sau labei picioarelor,
* scădere a numărului de globule roşii din sânge,
* lipsă de energie,
* tulburări la nivelul stomacului şi intestinului,
* durere la nivelul muşchilor şi articulaţiilor, slăbiciune musculară,
* uscăciune a gurii însoţită de sete şi/sau reducere a volumului sau închiderea la culoare a urinei,
* inflamaţie a mucoasei umede de la nivelul cavităţii bucale şi a intestinului, a plămânilor şi a căilor aeriene, a aparatului reproducător şi a tractului urinar,
* leziuni la nivelul gurii şi a tubului care uneşte cavitatea bucală de stomac, care pot fi dureroase şi pot cauza dificultăţi la înghiţire,
* durere, inclusiv durere de cap, durere de spate şi durere în regiunea pelvină şi anală,
* colecţii purulente localizate,
* infecţii, şi în particular infecţii ale sângelui sau vezicii urinare,
* reducerea aportului de sânge la creier sau accident vascular cerebral,
* somnolenţă,
* sângerări din nas,
* accelerare a bătăilor inimii (pulsului),
* blocare a activităţii intestinului,
* rezultate anormale ale testelor de urină (prezenţa de proteine în urină),
* scurtare a respiraţiei sau concentraţii scăzute de oxigen în sânge,
* infecţii ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele,
* fistulă: cale anormală de comunicare de tip tubular între organele interne şi piele sau alte ţesuturi care nu comunică între ele în mod normal, inclusiv căi de comunicare între vagin şi intestin la pacientele cu cancer de col uterin,
* reacţii alergice (semnele pot include dificultate în respiraţie, roşeaţă la nivelul feţei, erupţie trecătoare pe piele, tensiune arterială mică sau mare, concentraţii scăzute de oxigen în sânge, durere în piept sau greaţă/vărsături).

Reacţiile adverse severe, care pot fi **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) includ:

* reacție alergică subită, severă, cu dificultate în respiraţie, umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea stării de conștiență (șoc anafilactic).

Reacţiile adverse severe cu frecvenţă **necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile) includ:

* infecţii grave ale pielii sau ale straturilor profunde de sub piele, în special dacă aţi prezentat perforaţii ale peretelui intestinului sau vindecarea dificilă a rănilor,
* efect negativ asupra capacităţii unei femei de a avea copii (pentru mai multe recomandări, consultaţi paragrafele aflate sub lista reacţiilor adverse),
* o tulburare la nivelul creierului caracterizată prin simptome care includ crize convulsive, durere de cap, stare de confuzie şi tulburări de vedere (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR),
* simptome care sugerează modificări ale funcţionării normale a creierului (dureri de cap, tulburări de vedere, stare de confuzie sau crize convulsive) şi tensiune arterială mare,
* lărgirea şi slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme şi disecţii de arteră),
* blocare a unui(unor) vas(e) de sânge de la nivelul rinichiului,
* tensiune arterială anormal de mare în vasele de sânge de la nivelul plămânilor, ceea ce determină ca partea dreaptă a inimii să funcţioneze mai greu decât în mod normal,
* perforaţie la nivelul peretelui cartilajului care separă nările nasului,
* perforaţie la nivelul stomacului sau a intestinului,
* leziune deschisă sau perforaţie la nivelul mucoasei stomacului sau a intestinului subţire (semnele pot include durere abdominală, senzaţie de balonare, scaune negre lucioase sau scaune cu sânge (fecale) sau vărsături cu sânge,
* sângerare în partea inferioară a intestinului gros,
* leziuni la nivelul gingiilor, cu expunerea unei părţi a osului maxilarului, care nu se vindecă şi care pot fi asociate cu durere şi inflamaţie a ţesutului care le înconjoară (pentru mai multe recomandări, consultaţi paragrafele aflate sub lista de reacţii adverse),
* perforaţie a vezicii biliare (simptomele şi semnele pot include durere abdominală, febră şi greaţă/vărsături).

**Trebuie să cereţi ajutor cât mai curând posibil, dacă suferiţi de oricare dintre reacţiile adverse menţionate mai jos.**

Reacţiile adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10) care nu au fost severe includ:

* constipaţie,
* pierdere a poftei de mâncare,
* febră,
* tulburări la nivelul ochilor (inclusiv creşterea secreţiei lacrimale),
* tulburări de vorbire,
* modificări ale percepţiei gustului,
* secreţii nazale abundente,
* uscăciune a pielii, descuamare şi inflamaţie a pielii, modificare a culorii pielii,
* scădere în greutate,
* sângerări nazale.

Reacţiile adverse **frecvente** (pot afecta 1 până la 10 utilizatori) care nu au fost severe includ:

* modificări ale vocii şi răguşeală.

Pacienţii cu vârsta peste 65 ani prezintă un risc crescut de a manifesta următoarele reacţii adverse:

* cheaguri de sânge în artere care pot conduce la un accident vascular cerebral sau infarct de miocard,
* scădere a numărului globulelor albe din sânge şi a celulelor care ajută la coagularea sângelui,
* diaree,
* stare de rău,
* dureri de cap,
* oboseală,
* tensiune arterială mare.

Vegzelma poate determina şi modificări ale testelor de laborator pe care vi le face medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a numărului globulelor albe din sânge, în particular al neutrofilelor (un tip de globule albe care protejează împotriva infecţiilor) sanguine; prezenţa proteinelor în urină; scăderea potasiului din sânge, a sodiului sau fosforului (mineral) din sânge; creşterea glucozei din sânge; creşterea fosfatazei alcaline (o enzimă) sanguine; creșterea creatininei serice (o proteină, măsurată printr‑un test de sânge, pentru a vedea cum funcționează rinichii dumneavoastră); scăderea concentraţiei de hemoglobină (se găseşte în globulele roşii ale sângelui şi transportă oxigen), care poate fi severă.

Durere la nivelul gurii, dinţilor şi/sau maxilarului, umflare sau leziuni la nivelul gurii, senzaţie de amorţeală sau greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte pot fi semnele şi simptomele distrugerii osului maxilarului (osteonecroză). Spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi dentistului dacă prezentaţi oricare dintre acestea.

Femeile aflate în premenopauză (femei care au un ciclu menstrual) pot observa că ciclurile lor devin neregulate sau lipsesc şi pot prezenta afectarea fertilităţii. Dacă vă doriţi copii, trebuie să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Vegzelma a fost conceput şi indicat pentru tratamentul cancerului prin injectarea sa în fluxul de sânge; nu a fost conceput şi recomandat pentru administrarea injectabilă în ochi. De aceea, nu este autorizat pentru utilizarea în acest mod. Atunci când bevacizumab este injectat direct în ochi (mod de administare neaprobat), pot apărea următoarele reacţii adverse:

* Infecţie sau inflamaţie la nivelul globului ocular,
* Înroşire a ochiului, particule mici sau pete în câmpul vizual (flocoane vitreene), durere la nivelul

ochiului,

* Vedere de imagini ca niște fulgerături luminoase cu flocoane care plutesc, progresând până la pierderea parţială a vederii,
* Creştere a presiunii în interiorul ochiului,
* Sângerare în ochi.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Vegzelma**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C ‑ 8°C).

A nu se congela.

A se ţine flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Soluţiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea privind durata şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului şi nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi de 2°C ‑ 8°C, cu excepţia cazurilor când soluțiile perfuzabile au fost preparate într‑un mediu steril. Când diluarea a avut loc într‑un mediu steril, Vegzelma este stabil pentru 60 zile la 2°C ‑ 8C și suplimentar 7 zile la 2°C ‑ 30C.

Nu utilizaţi Vegzelma dacă observaţi orice particule străine sau modificări de culoare înainte de

administrare.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Vegzelma**

* Substanţa activă este bevacizumab. Fiecare ml de concentrat conţine bevacizumab 25 mg, corespunzător la 1,4 până la 16,5 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.

Fiecare flacon a 4 ml conţine bevacizumab 100 mg, corespunzător la 1,4 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.

Fiecare flacon a 16 ml conţine bevacizumab 400 mg, corespunzător la 16,5 mg/ml, atunci când diluarea se efectuează conform recomandărilor.

* Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat, fosfat de sodiu, polisorbat 20 şi apă pentru

preparate injectabile.

**Cum arată Vegzelma şi conţinutul ambalajului**

Vegzelma este un concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Concentratul este un lichid limpede, incolor până la brun deschis, aflat într‑un flacon de sticlă cu dop din cauciuc. Fiecare flacon conţine bevacizumab 100 mg în 4 ml soluţie sau 400 mg în 16 ml soluţie. Fiecare cutie de Vegzelma conţine 1 flacon, 2 flacoane sau 10 flacoane.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1‑3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles

06410, Biot

Franța

Kymos S.L.

Ronda Can Fatjó 7B

(Parcul Tecnologic del Vallès) Cerdanyola del Vallès

08290 Barcelona

Spania

Midas Pharma GmbH

Rheinstraße 49

55218 Ingelheim am Rhein

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Celltrion Healthcare Belgium BVBA Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**Celltrion Healthcare Belgium BVBA Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**Celltrion Healthcare Denmark ApS Tlf: +45 3535 2989 Contact\_dk@celltrionhc.com  | **Malta**Mint Health Ltd.Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**Celltrion Healthcare Deutschland GmbH Tel: +49 (0)30 346494150infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**Celltrion Healthcare Netherlands B.V. Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**Celltrion Healthcare Hungary Kft. Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**Celltrion Healthcare Norway AS Contact\_no@celltrionhc.com  |
| **España**CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**Astro-Pharma GmbHTel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.Τηλ: +30 210 8009111 - 120 | **Polska**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SASTél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDATel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**Oktal Pharma d.o.o.Tel: +385 1 6595 777 | **România**Celltrion Healthcare Hungary Kft. Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**Celltrion Healthcare Ireland Limited Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**OPH Oktal Pharma d.o.o.Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**Celltrion Healthcare Hungary Kft. Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**Celltrion Healthcare Italy S.R.L. Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**Celltrion Healthcare Finland Oy.Puh/Tel: +358 29 170 7755contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas LtdΤηλ: +357 22741741 | **Sverige**Celltrion Sweden ABTel: +46 8 80 11 77Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**Celltrion Healthcare Hungary Kft.Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site‑ul Agenţiei Europene pentru

Medicamente: https://www.ema.europa.eu