

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

ALYMSYS[®], 100 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
ALYMSYS[®], 400 mg/16 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: bevacizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 25 mg bevacizumaba*.

ALYMSYS, 100 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg bevacizumaba.

ALYMSYS, 400 mg/16 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 16 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 400 mg bevacizumaba.

Za razblaživanje i druge preporuke u vezi sa rukovanjem lekom, videti odeljak 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantno humanizovano monoklonsko antitelo koje je proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).
Bezbojna do žućkasta ili braonkasta opalescentna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ALYMSYS u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Lek ALYMSYS u kombinaciji sa paklitakselom je indikovano za prvu liniju terapije odraslih pacijenata sa metastatskim kancerom dojke. Za dodatne informacije u vezi sa statusom receptora za humani epidermalni faktor rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), videti odeljak 5.1.

Lek ALYMSYS u kombinaciji sa kapecitabinom indikovano je za prvu liniju terapije odraslih pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, kod kojih se terapija drugim hemioterapijskim opcijama uključujući taksane, odnosno antracikline ne smatra prikladnom. Pacijenti koji su primali adjuvantnu terapiju koja sadrži taksane ili antracikline u prethodnih 12 meseci, ne treba da budu uključeni na terapiju lekom ALYMSYS u kombinaciji sa kapecitabinom. Za dodatne informacije u vezi sa HER2 statusom, videti odeljak 5.1.

Lek ALYMSYS je uz hemioterapiju na bazi platine indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim nemikrocelularnim kancerom pluća

(engl. *Non-small cell lung cancer*, NSCLC), izuzev slučajeva u kojima histološki preovladavaju skvamozne ćelije.

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa erlotinibom indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim nemikrocelularnim kancerom pluća sa aktivirajućim mutacijama receptora za epidermalni faktor rasta (engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) (videti odeljak 5.1).

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa interferonom alfa-2a indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim i/ili metastatskim kancerom bubrega.

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih pacijentkinja sa uznapredovalim epitelijalnim kancerom jajnika (stadijumi IIIB, IIIC i IV prema Internacionalnoj federaciji za ginekologiju i akušerstvo (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO)), kancerom jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom (videti odeljak 5.1).

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa karboplatinom i gemcitabinom ili u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom indikovano za terapiju odraslih pacijentkinja sa prvim recidivom epitelijalnog kancera jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog kancera, senzitivnog na platinu, koje ranije nisu primale bevacizumab ili druge VEGF inhibitore ili agense koji ciljano deluju na VEGF receptore.

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa topotekanom ili pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom indikovano za lečenje odraslih pacijentkinja sa rekurentnim epitelijalnim kancerom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom, rezistentnim na platinu, koje prethodno nisu primile više od dva hemioterapijska protokola i koje nisu ranije bile lečene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima ili agensima koji ciljano deluju na VEGF receptore (videti odeljak 5.1).

Lek ALYMSYS je u kombinaciji sa paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, sa paklitakselom i topotekanom kod pacijentkinja koje ne mogu da primaju terapiju platinom, indikovano za lečenje perzistentnog, rekurentnog ili metastatskog karcinoma grlića materice (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Bočica se ne sme protresati.

Lek ALYMSYS se mora primenjivati pod nadzorom lekara koji ima iskustva sa primenom antineoplastičnih lekova.

Doziranje

Metastatski karcinom kolona ili rektuma (engl. *Metastatic colorectal carcinoma*, mCRC)

Preporučena doza leka ALYMSYS, kada se primenjuje u obliku intravenske infuzije iznosi 5 mg/kg telesne mase ili 10 mg/kg telesne mase jednom u 2 nedelje, odnosno 7,5 mg/kg telesne mase ili 15 mg/kg telesne mase jednom u 3 nedelje.

Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastatski kancer dojke (engl. *Metastatic breast cancer*, mBC)

Preporučena doza leka ALYMSYS je 10 mg/kg telesne mase, primenjena jednom u 2 nedelje ili 15 mg/kg telesne mase, primenjena jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Nemikrocelularni kancer pluća (engl. *Non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine

Lek ALYMSYS se primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine najviše do 6 terapijskih ciklusa, nakon čega se lek ALYMSYS primenjuje kao monoterapija, do progresije bolesti.

Preporučena doza leka ALYMSYS je 7,5 mg/kg telesne mase ili 15 mg/kg telesne mase primenjena jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist za pacijente obolele od NSCLC pokazana je sa dozama i od 7,5 mg/kg i od 15 mg/kg telesne mase (videti odeljak 5.1).

Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC-a sa aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji sa erlotinibom

Pre početka terapije koja uključuje kombinaciju leka ALYMSYS i erlotiniba, trebalo bi sprovesti testiranje na mutaciju EGFR. Važno je izabrati dobro validiranu i robusnu metodu da bi se izbegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati.

Preporučena doza leka ALYMSYS, kada se primenjuje u kombinaciji sa erlotinibom, je 15 mg/kg telesne mase primenjena jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Preporučuje se nastavak lečenja lekom ALYMSYS u kombinaciji sa erlotinibom do progresije bolesti.

Za informacije o doziranju i načinu primene erlotiniba, pročitati Sažetak karakteristika leka za erlotinib.

Uznapredovali i/ili metastatski kancer bubrega (engl. metastatic renal cell cancer, mRCC)

Preporučena doza leka ALYMSYS je 10 mg/kg telesne mase primenjena jednom u 2 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelijalni kancer jajnika, jajovoda i primarni peritonealni kancer

Prva linija terapije:

Lek ALYMSYS se primenjuje u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom najviše do 6 terapijskih ciklusa, nakon čega se lek ALYMSYS primenjuje kao monoterapija do progresije bolesti ili maksimalno 15 meseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, u zavisnosti od toga koji se od ovih događaja prvi pojavi.

Preporučena doza leka ALYMSYS je 15 mg/kg telesne mase, primenjena jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Terapija rekurentne bolesti osetljive na platinu:

Lek ALYMSYS se primenjuje ili u kombinaciji sa karboplatinom i gemcitabinom tokom 6 ciklusa, a najviše do 10 ciklusa, ili u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom tokom 6 ciklusa, do najviše 8 ciklusa, nakon čega se lek ALYMSYS primenjuje kao monoterapija do progresije bolesti. Preporučena doza leka ALYMSYS je 15 mg/kg telesne mase, primenjena jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Terapija rekurentne bolesti rezistentne na platinu:

Lek ALYMSYS se primenjuje u kombinaciji sa jednim od sledećih lekova: topotekanom (primenjivanim jednom nedeljno) ili pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom. Preporučena doza leka ALYMSYS je 10 mg/kg telesne mase, primenjena jednom na svake 2 nedelje u obliku intravenske infuzije. Kada se primenjuje u kombinaciji sa topotekanom (koji se daje od 1. do 5. dana svake 3 nedelje), preporučena doza leka ALYMSYS je 15 mg/kg telesne mase, primenjena jednom na svake 3 nedelje u obliku intravenske infuzije. Preporučuje se nastavak lečenja do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 5.1, ispitivanje MO22224).

Kancer grlića materice

Lek ALYMSYS se primenjuje u kombinaciji sa jednim od sledećih hemioterapijskih režima: paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i topotekan.

Preporučena doza leka ALYMSYS je 15 mg/kg telesne mase, primenjene jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije.

Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 5.1).

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata ≥ 65 godina starosti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Bezbednost i efikasnost nisu ispitivani kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost nisu ispitivani kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba kod dece uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Ne postoje podaci o relevantnoj primeni bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije lečenja kancera debelog creva, rektuma, dojki, pluća, jajnika, jajovoda, peritoneuma, grlića materice i bubrega.

Način primene

Lek ALYMSYS je namenjen za intravensku primenu. Početnu dozu treba primeniti u trajanju od 90 minuta u obliku intravenske infuzije. Ukoliko pacijent dobro podnese prvu infuziju, drugu infuziju je moguće primeniti u trajanju od 60 minuta. Ukoliko pacijent dobro podnese 60-minutnu infuziju, sve naredne infuzije se mogu primenjivati u trajanju od 30 minuta.

Ovaj lek se ne sme primeniti u obliku brze intravenske injekcije, niti u obliku bolus injekcije.

Ne preporučuje se smanjenje doze zbog neželjenih reakcija. Ukoliko je indikovano, terapiju treba trajno ili privremeno prekinuti, kao što je opisano u odeljku 4.4.

Mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja lekom ili pre primene leka

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6. Infuzije leka ALYMSYS se ne smeju primenjivati, niti mešati sa rastvorima glukoze. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na ćelijske proizvode jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) ili druga rekombinantna humana ili humanizovana antitela.
- Trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, potrebno je da zaštićeni naziv i broj serije primenjenog leka budu jasno evidentirani.

Gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule (videti odeljak 4.8)

Pacijenti mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacije žučne kese tokom terapije bevacizumabom. Intraabdominalni zapaljenski procesi mogu da budu faktor rizika za gastrointestinalne perforacije kod pacijenata sa metastatskim kancerom kolona ili rektuma, zbog toga treba biti posebno oprezan kada se terapija primenjuje kod ovih pacijenata. Prethodna terapija zračenjem je faktor rizika za GI perforacije kod pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice koje se leče bevacizumabom i sve pacijentkinje sa gastrointestinalnom perforacijom su bile na

terapiji zračenjem. Terapiju treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih dođe do gastrointestinalnih perforacija.

Gastrointestinalno - vaginalne fistule u studiji GOG-0240

Pacijentkinje sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice koje su lečene bevacizumabom imaju povećan rizik od pojave fistula između vagine i bilo kog dela gastrointestinalnog trakta (gastrointestinalno-vaginalne fistule). Prethodna terapija zračenjem predstavlja veliki faktor rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalnih fistula, a sve pacijentkinje sa gastrointestinalno-vaginalnim fistulama su prethodno bile na terapiji zračenjem. Pojava recidiva kancera u okviru polja prethodne terapije zračenjem je dodatni važan faktor rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalnih fistula.

Fistule izvan gastrointestinalnog trakta (videti odeljak 4.8)

Pacijenti mogu biti izloženi povećanom riziku za nastanak fistula tokom terapije bevacizumabom. Terapiju lekom ALYMSYS treba trajno obustaviti kod pacijenata sa traheozofagealnom (TE) fistulom ili bilo kojom fistulom stadijuma 4 [prema opštim terminološkim kriterijumima za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer SAD-a (NCI-CTCAE v.3)]. Podaci o kontinuiranoj primeni bevacizumaba kod pacijenata sa drugim fistulama su ograničeni.

U slučaju nastanka unutrašnjih fistula koje se ne javljaju u gastrointestinalnom traktu, potrebno je razmotriti prekid primene terapije lekom ALYMSYS.

Komplikacije pri zarastanju rana (videti odeljak 4.8)

Bevacizumab može imati nepovoljan uticaj na proces zarastanja rana. Prijavljene su ozbiljne komplikacije prilikom zarastanja rana, uključujući i komplikacije vezane za anastomozu, sa smrtnim ishodom. Terapiju ne treba započinjati najmanje 28 dana nakon veće hirurške intervencije, ili sve dok hirurška rana potpuno ne zaraste. Kod pacijenata koji imaju komplikacije pri zarastanju rane tokom terapije, terapiju treba prekinuti dok rana potpuno ne zaraste. U slučaju planirane hirurške intervencije terapiju treba privremeno prekinuti.

Kod pacijenata na terapiji bevacizumabom retko je prijavljivan nekrotizirajući fasciitis, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovo stanje se obično razvija sekundarno, kao posledica komplikacija prilikom zarastanja rana, gastrointestinalne perforacije ili stvaranja fistula. Kod pacijenata kod kojih se razvije nekrotizirajući fasciitis, terapiju lekom ALYMSYS treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju nastalog stanja.

Hipertenzija (videti odeljak 4.8)

Povećana incidenca hipertenzije primećena je kod pacijenata na terapiji bevacizumabom. Podaci o kliničkoj bezbednosti ukazuju da incidenca hipertenzije verovatno zavisi od doze. Pre započinjanja terapije lekom ALYMSYS treba na odgovarajući način regulisati postojeću hipertenziju. Nema dostupnih podataka o dejstvu bevacizumaba kod pacijenata s nekontrolisanom hipertenzijom u trenutku započinjanja terapije.

Tokom terapije preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

U većini slučajeva, hipertenzija je adekvatno kontrolisana standardnom antihipertenzivnom terapijom, koja je prilagođena pojedinačno svakom pacijentatu kod kojeg se javlja. Upotreba diuretika u terapiji hipertenzije se ne savetuje kod pacijenata koji primaju hemioterapiju na bazi cisplatine. Terapiju lekom ALYMSYS treba trajno prekinuti ukoliko medicinski značajna hipertenzija ne može adekvatno da se kontroliše antihipertenzivnom terapijom, ili ako se kod pacijenta razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (videti odeljak 4.8)

Kod pacijenata na terapiji bevacizumabom, retko su primećeni slučajevi pojave znakova i simptoma povezanih sa sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), retkog neurološkog poremećaja kod kojeg se, između ostalih, mogu javiti sledeći znaci i simptomi: epileptični napad, glavobolja, izmenjeni mentalni status, poremećaji vida ili kortikalno slepilo, sa pratećom hipertenzijom ili bez nje. Dijagnozu PRES treba potvrditi snimanjem mozga, poželjno magnetnom rezonancijom (engl. *magnetic resonance*

imaging, MRI). Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES preporučuje se terapija specifičnih simptoma uključujući i terapiju hipertenzije uz prekid primene leka ALYMSYS. Nije poznato da li je bezbedno da se terapija bevacizumabom uvede ponovo kod pacijenata koji su ranije imali PRES.

Proteinurija (videti odeljak 4.8)

Kada se leče bevacizumabom, pacijenti sa hipertenzijom u anamnezi mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije. Postoje podaci da proteinurija svih stepena prema opštim terminološkim kriterijumima za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer SAD-a (NCI-CTCAE v.3) može biti zavisna od doze. Praćenje proteinurije analizom urina pomoću test tračica preporučuje se pre započinjanja i tokom terapije. Proteinurija stepena 4 (nefrotski sindrom) je primećena kod 1,4% pacijenata na terapiji bevacizumabom. Terapiju treba trajno prekinuti kod pacijenata koji razviju nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3).

Arterijska tromboembolija (videti odeljak 4.8)

U kliničkim ispitivanjima, incidenca arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući i cerebrovaskularne događaje (engl. *cerebrovascular accidents*, CVA), tranzitorne ishemijske atake (TIA) i infarkte miokarda (MI), bila je veća kod pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa onima koji su primali samo hemioterapiju.

Pacijenti koji primaju bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom i koji u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju, dijabetes ili su stariji od 65 godina, imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija tokom terapije. Potreban je poseban oprez kada se lek ALYMSYS primenjuje kod ovih pacijenata.

Terapiju treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja arterijskih tromboembolijskih reakcija.

Venska tromboembolija (videti odeljak 4.8)

Kod pacijenata koji su na terapiji bevacizumabom, postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih reakcija, uključujući i plućnu emboliju.

Pacijentkinje sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice koje su na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i cisplatinom mogu biti pod povećanim rizikom od pojave venskih tromboembolijskih događaja.

Terapiju lekom ALYMSYS treba prekinuti kod pacijenata sa tromboembolijskim životno ugrožavajućim reakcijama (stepen 4), uključujući i plućnu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Pacijenti sa tromboembolijskim reakcijama stepena ≤ 3 treba da budu pod strogim nadzorom (NCI-CTCAE v.3).

Hemoragija

Pacijenti na terapiji bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od hemoragije, a posebno hemoragije povezane sa tumorom. Primenu leka ALYMSYS treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih nastupi hemoragija stepena 3 ili 4 tokom terapije lekom ALYMSYS (NCI-CTCAE v.3) (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa nelečenim metastazama u centralnom nervnom sistemu su rutinski isključivani iz kliničkih ispitivanja bevacizumaba, na osnovu dijagnostičkih procedura ili praćenja simptoma i znakova. Zbog toga rizik od hemoragija u centralnom nervnom sistemu kod ovih pacijenata nije unapred procenjen u randomizovanim kliničkim studijama (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata treba pratiti znake i simptome hemoragije u CNS-u, i prekinuti terapiju lekom ALYMSYS u slučaju intrakranijalne hemoragije.

Nema podataka o bezbednosnom profilu bevacizumaba kod pacijenata sa kongenitalnom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom ili pacijenata koji su primali punu dozu antikoagulantne terapije za lečenje tromboembolije pre započinjanja terapije bevacizumabom, jer su ti pacijenti bili isključivani iz kliničkih ispitivanja. Zbog toga, treba biti posebno oprezan pre započinjanja terapije kod ove grupe pacijenata. Međutim, pokazalo se da pacijenti kod kojih se razvije venska tromboza dok primaju terapiju nemaju povećani rizik od hemoragije stepena 3 ili većeg kada su na terapiji punim dozama varfarina i bevacizumaba istovremeno (NCI-CTCAE v.3).

Plućna hemoragija/hemoptiza

Pacijenti koji boluju od nemikrocelularnog kancera pluća i na terapiji su bevacizumabom mogu da budu izloženi riziku od ozbiljne, i u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom, plućne hemoragije/hemoptize. Pacijente koji su nedavno imali plućnu hemoragiju/hemoptiziju (>2,5 mL sveže krvi) ne treba lečiti lekom ALYMSYS.

Aneurizme i disekcije arterije

Primena inhibitora VEGF puta kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez nje može podstaći stvaranje aneurizme i/ili disekcija arterije. Pre početka primene leka ALYMSYS potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Kongestivna srčana insuficijencija (videti odeljak 4.8)

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije koje odgovaraju kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Nalazi su se kretali u rasponu od asimptomatskog slabljenja ejijske frakcije leve komore do simptomatske kongestivne srčane insuficijencije koja je zahtevala terapiju ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kada se lek ALYMSYS primenjuje kod pacijenata sa klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću kao što je već postojeća bolest koronarnih arterija ili kongestivna srčana insuficijencija.

Većina pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, kod kojih se razvila kongestivna srčana insuficijencija, prethodno su bili na terapiji antraciklinima, radioterapiji leve strane grudnog koša ili su imali druge faktore rizika za nastanak kongestivne srčane insuficijencije.

Kod pacijenata koji su u studiji AVF3694g bili na terapiji antraciklinima, a koji ranije nisu lečeni antraciklinima, nije primećeno povećanje učestalosti kongestivne srčane insuficijencije bilo kog stepena u grupi koja je primala antraciklin + bevacizumab u poređenju sa grupom koja je primala samo antracikline. Kongestivna srčana insuficijencija, stepena 3 ili većeg, se nešto češće javljala kod pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa pacijentima koji su primali samo hemioterapiju. Ovo je u skladu sa rezultatima prijavljenim kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke u drugim studijama koji nisu istovremeno primali antracikline (NCI-CTCAE v.3) (videti odeljak 4.8).

Neutropenija i infekcije (videti odeljak 4.8)

Povećana učestalost teške neutropenije, febrilne neutropenije, ili infekcije sa ili bez teške neutropenije (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) uočena je kod pacijenata lečenih nekim mijelotoksičnim hemioterapijskim režimima u kombinaciji sa bevacizumabom u poređenju sa primenom samo hemioterapije. Ovo je najčešće uočeno kod kombinacije sa terapijom na bazi platine ili taksana u lečenju nemikrocelularnog kancera pluća (NSCLC), metastatskog kancera dojke i kod kombinacije sa paklitakselom i topotekanom kod perzistentnog, rekurentnog i metastatskog kancera grlića materice.

Reakcije preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije (videti odeljak 4.8)

Pacijenti mogu biti izloženi riziku od razvoja reakcija pri primeni infuzije odnosno reakcija preosetljivosti. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta tokom i nakon primene bevacizumaba, što je i uobičajeno pri svakoj primeni humanizovanog monoklonskog antitela putem infuzije. Ukoliko se razvije reakcija, primenu infuzije treba prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju. Sistemska premedikacija nije opravdana.

Osteonekroza vilice (ONV) (videti odeljak 4.8)

Prijavljivani su slučajevi osteonekroze vilice kod pacijenata obolelih od kancera koji su bili na terapiji bevacizumabom, od kojih je većina istovremeno ili prethodno intravenski primala bisfosfonate, kod čije primene osteonekroza vilica predstavlja poznat rizik.

Treba biti oprezan kada se lek ALYMSYS i intravenski bisfosfonati primenjuju istovremeno ili jedan za drugim.

Invazivne stomatološke procedure su takođe identifikovane kao faktor rizika. Pre započinjanja terapije lekom ALYMSYS kod pacijenta treba razmotriti stomatološki pregled i preventivne stomatološke mere. Kod pacijenata koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate, ukoliko je moguće treba izbegavati invazivne stomatološke intervencije.

Intravitrealna upotreba

Lek ALYMSYS nije namenjen za intravitrealnu upotrebu.

Poremećaji oka

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi i klasteri ozbiljnih neželjenih reakcija na nivou oka nakon neodobrene intravitrealne primene bevacizumaba koji je pripremljen iz bočica odobrenih za intravensku primenu, kod pacijenata obolelih od kancera. Ove reakcije su uključivale infektivni endoftalmitis, intraokularno zapaljenje kao što je sterilni endoftalmitis, uveitis i vitritis, ablaciju mrežnjače, oštećenje pigmentnog epitela mrežnjače, povećanje intraokularnog pritiska, intraokularna hemoragija kao što je hemoragija u staklastom telu ili hemoragija u mrežnjači i vežnjači. Neke od ovih reakcija imale su za posledicu gubitak vida različitog stepena, uključujući i trajno slepilo.

Sistemske efekte nakon intravitrealne upotrebe

Nakon intravitrealne primene anti-VEGF terapije javljalo se smanjenje koncentracije cirkulišućeg VEGF. Nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora, prijavljene su sistemske neželjene reakcije koje su uključivale hemoragije van predela oka i arterijske tromboembolijske reakcije.

Disfunkcija jajnika/plodnost

Bevacizumab može da dovede do smanjenja plodnosti kod žena (videti odeljke 4.6 i 4.8). Zbog toga bi kod žena u reproduktivnom periodu trebalo razmotriti strategije za očuvanje plodnosti pre započinjanja terapije bevacizumabom.

Pomoćne materije

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, što u suštini znači da je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo antineoplastičnih agenasa na farmakokinetiku bevacizumaba

Na osnovu rezultata populacionih farmakokinetičkih analiza, nije prijavljena klinički značajna interakcija istovremene primene hemioterapije na farmakokinetiku bevacizumaba. Nije bilo ni statistički značajnih ni klinički relevantnih razlika između klirensa bevacizumaba kod pacijenata koji su primali bevacizumab kao monoterapiju u poređenju sa pacijentima koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa interferonom alfa-2a, erlotinibom ili hemioterapijom (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Dejstvo bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih agenasa

Nije prijavljen klinički značajan uticaj bevacizumaba na farmakokinetiku istovremeno primenjenog interferona alfa-2a, erlotiniba (i njegovog aktivnog metabolita OSI-420) ili hemioterapije na bazi irinotekana (i njegovog aktivnog metabolita SN38), kapecitabina, oksaliplatina (što je utvrđeno merenjem slobodne i ukupne platine) i cisplatina. Ne mogu se doneti zaključci o uticaju bevacizumaba na farmakokinetiku gemcitabina.

Kombinovana primena bevacizumaba i sunitinib malata

U dvema kliničkim studijama sa metastaskim kancerom bubrega, mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA) prijavljena je kod 7 od 19 pacijenata lečenih kombinacijom bevacizumaba (10 mg/kg svake dve nedelje) i sunitinib malata (50 mg dnevno).

MAHA je hemolitički poremećaj koji se može ispoljiti fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Pored toga, hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povećana vrednost kreatinina i neurološki simptomi su primećeni kod nekih od ovih pacijenta. Svi ovi poremećaji su bili reverzibilni nakon prekida terapije bevacizumabom i sunitinib malatom (videti *Hipertenzija*, *Proteinurija* i *Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije - PRES* u odeljku 4.4).

Kombinacija sa terapijama na bazi platine ili taksana (videti odeljke 4.4 i 4.8)

Povećana stopa teške neutropenije, febrilne neutropenije ili infekcije sa ili bez teške neutropenije (uključujući i neke smrtne ishode) je najčešće uočena kod pacijenata koji su primali terapiju baziranu na platini ili taksanima u lečenju nemikrocelularnog kancera pluća i metastatskog kancera dojke.

Radioterapija

Bezbednost i efikasnost istovremene primene radioterapije i bevacizumaba nisu utvrđeni.

EGFR monoklonska antitela u kombinaciji sa hemioterapijskim režimima koji sadrže bevacizumab

Studije interakcija nisu sprovedene. EGFR monoklonska antitela ne treba primenjivati za lečenje mCRC u kombinaciji sa hemioterapijskim režimima koji sadrže bevacizumab. Rezultati iz randomizovanih studija faze III, PACCE i CAIRO-2, koje su sprovedene kod pacijenata sa mCRC, ukazuju da je primena anti-EGFR monoklonskih antitela panitumumaba i cetuksimaba, u kombinaciji sa hemioterapijom i bevacizumabom povezana sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (engl. *Progression-free survival* PFS) i/ili ukupnog preživljavanja (engl. *Overall survival*, OS), i sa povećanom toksičnošću, u poređenju sa primenom samo bevacizumaba sa hemioterapijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne mere kontracepcije u toku i do 6 meseci posle lečenja.

Trudnoća

Nema podataka iz kliničkih studija o primeni bevacizumaba kod trudnica. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući i malformacije (videti odeljak 5.3). Poznato je da antitela IgG prolaze kroz placentu i pretpostavlja se da bevacizumab inhibira angiogenezu fetusa, pa se zbog toga sumnja da izaziva ozbiljne urođene malformacije kada se primenjuje tokom trudnoće. Nakon stavljanja leka u promet primećeni su slučajevi fetalnih anomalija kod žena lečenih samo bevacizumabom ili u kombinaciji sa poznatim embriotoksičnim hemioterapeuticima (videti odeljak 4.8). Lek ALYMSYS je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se bevacizumab izlučuje u majčino mleko. Budući da se majčin IgG izlučuje u mleko, a da bevacizumab može da ugrozi rast i razvoj odojčeta (videti odeljak 5.3), žene moraju prestati da doje tokom terapije i još najmanje 6 meseci od poslednje doze bevacizumaba.

Plodnost

Ponovljene doze u studijama toksičnosti na životinjama pokazale su da bevacizumab može imati negativan uticaj na plodnost žene (videti odeljak 5.3). U kliničkoj studiji faze III u vezi sa adjuvantnim lečenjem pacijenata sa kancerom kolona, u podispitivanju podgrupe žena u premenopauzi uočena je veća incidenca novih slučajeva oštećene funkcije jajnika kod pacijentkinja koje su primale bevacizumab u poređenju sa kontrolnom grupom. Nakon prekida terapije bevacizumabom kod većine pacijentkinja je došlo do oporavka funkcije jajnika.

Dugoročni efekti terapije bevacizumabom na plodnost nisu poznati.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Bevacizumab nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, pri primeni bevacizumaba prijavljene su somnolencija i sinkopa (videti Tabelu 1 u odeljku 4.8). Ukoliko se kod pacijenata jave simptomi koji utiču na vid, koncentraciju ili na sposobnost da reaguju, treba ih posavetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupni bezbednosni profil bevacizumaba zasniva se na ispitivanju sprovedenom kod više od 5700 pacijenata sa različitim malignim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom.

Najozbiljnije neželjene reakcije na lek bile su:

- Gastrointestinalne perforacije (videti odeljak 4.4);
- Hemoragija, uključujući plućnu hemoragiju/hemoptizu, koja je češća kod pacijenata koji boluju od nemikrocelularnog kancera pluća (videti odeljak 4.4);
- Arterijska tromboembolija (videti odeljak 4.4).

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali bevacizumab bile su hipertenzija, zamor ili astenija, dijareja i bol u abdomenu.

Analiza kliničkih podataka o bezbednosti ukazuje na to da su pojava hipertenzije i proteinurije tokom terapije bevacizumabom verovatno dozno zavisne.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U Tabelama 1 i 2 navedene su neželjene reakcije povezane sa primenom bevacizumaba u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima za veći broj indikacija, u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa.

U Tabeli 1 navedene su sve neželjene reakcije prema učestalosti za koje je utvrđena uzročna povezanost sa primenom bevacizumaba:

- poređenjem njihove incidencije u pojedinim ispitivanim grupama u kliničkim ispitivanjima (sa razlikom od najmanje 10% u odnosu na kontrolnu grupu za neželjene reakcije stepena 1-5 prema NCI-CTCAE ili sa razlikom od najmanje 2% u odnosu na kontrolnu grupu za neželjene reakcije stepena 3-5 prema NCI-CTCAE),
- iz ispitivanja bezbednosti primene leka nakon dobijanja dozvole za lek,
- iz spontanijh prijava,
- iz epidemioloških ispitivanja odnosno neintervencijskih ili opservacionih ispitivanja,
- ili iz procene prijava pojedinačnih slučajeva.

U Tabeli 2 navedene su učestalosti javljanja teških neželjenih reakcija. Teške neželjene reakcije su definisane kao neželjeni događaji stepena 3-5 prema NCI-CTCAE sa razlikom od najmanje 2% u odnosu na kontrolnu grupu u kliničkim ispitivanjima. U Tabelu 2 su uključene i one neželjene reakcije koje nosilac dozvole za lek smatra klinički značajnim ili teškim.

Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet uključene su u Tabele 1 i 2, gde je primenljivo. Dodatne informacije o tim neželjenim reakcijama nakon stavljanja leka u promet nalaze se u Tabeli 3.

U sledećim tabelama neželjene reakcije na lek su razvrstane u odgovarajuću kategoriju učestalosti na osnovu najveće zabeležene incidence u bilo kojoj indikaciji.

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije na lek su navedene po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neke neželjene reakcije su reakcije koje se često javljaju sa hemioterapijom. Međutim, bevacizumab može da pogorša ove neželjene reakcije kada se primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijskim lekovima. Primeri

uključuju sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske kada se primenjuje u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili kapecitabinom, perifernu senzornu neuropatiju prilikom primene u kombinaciji sa paklitakselom ili oksaliplatinom, i poremećaje noktiju ili alopeciju kod primene u kombinaciji sa paklitakselom, i paronihiju prilikom primene u kombinaciji sa erlotinibom.

Tabela 1: Neželjene reakcije prema učestalosti

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Sepsa, Apsces ^{b,d} , Celulitis, Infekcija, Infekcija urinarnog trakta		Nekrotizirajući fasciitis ^a		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija, Leukopenija, Neutropenija ^b , Trombocitopenija	Anemija, Limfopenija				
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost, Reakcije na infuziju ^{a,b,d}				
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija, Hipomagnezemiya, Hiponatremija	Dehidracija				
Poremećaji nervnog sistema	Periferna senzorna neuropatija ^b , Dizartrija, Glavobolja, Disgeuzija	Cerebrovaskularni događaj, Sinkopa, Somnolencija		Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,d}	Hipertenzivna encefalopatija ^a	
Poremećaji oka	Poremećaj oka, Pojačano suzenje					
Kardiološki poremećaji		Kongestivna srčana insuficijencija ^{b,d} , Supraventrikularna tahikardija				
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija ^{b,d} , Tromboembolija (venska) ^{b,d}	Tromboembolija (arterijska) ^{b,d} , Hemoragija ^{b,d} , Duboka venska				Bubrežna trombotička mikroangiopatija ^{a,b} , Aneurizme i disekcije arterije

		tromboza				
Respiratorni, torakalni i mediјastinalni poremećaji	Dispneja, Rinitis, Epistaksa, Kašalj	Plućna hemoragija/ Hemoptiza ^{b,d} , Plućna embolija, Hipoksija, Disfonija ^a				Plućna hipertenzija ^a , Perforacija nosne pregrade ^a
Gastrointestinalni poremećaji	Rektalna hemoragija, Stomatitis, Konstipacija, Dijareja, Mučnina, Povraćanje, Bol u stomaku	Gastrointestinalna perforacija ^{b,d} , Perforacija creva, Ileus, Opstrukcija creva, Rekto-vaginalna fistula ^{d,e} , Gastrointestinalni poremećaj, Proktalgija				Gastrointestinalni ulkus ^a
Hepatobilijarni poremećaji						Perforacija žučne kese ^{a,b}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Komplikacije sa zarastanjem rana ^{b,d} , Eksfolijativni dermatitis, Suva koža, Promena boje kože	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziје				
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralģija, Mijalgija	Fistula ^{b,d} , Mišićna slabost, Bol u leđima				Osteonekroza vilice ^{a,b} Nemandibularna osteonekroza ^{a,f}
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Proteinurija ^{b,d}					
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Gubitak funkcije jajnika ^{b,c,d}	Bol u karlici				
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji						Fetalne anomalije ^{a,b}

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, Zamor, Pireksija, Bol, Zapaljenje sluzokože	Letargija				
Ispitivanja	Smanjenje telesne mase					

Za događaje koji su prijavljeni kao neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima svih stepena težine i stepena 3-5, prijavljena je najveća učestalost primećena kod pacijenata. Podaci nisu usklađeni u pogledu različitog trajanja lečenja.

^a Za dodatne informacije videti Tabelu 3 „Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet“.

^b Pojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema MeDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* - Medicinski rečnik za poslove regulative). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske napade i druge arterijske tromboembolijske reakcije).

^c Na osnovu podataka iz podispitivanja u okviru ispitivanja NSABP C-08 sa uključenih 295 pacijenata

^d Za dodatne informacije videti odeljak „Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim neželjenim reakcijama“ u nastavku.

^e U kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rekto-vaginalne fistule.

^f Primećeno samo u pedijatrijskoj populaciji.

Tabela 2: Ozbiljne neželjene reakcije prema učestalosti

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Sepsa, Celulitis, Apsces ^{a,b} , Infekcija, Infekcija urinarnog trakta				Nekrotizirajući fasciitis ^c
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija, Leukopenija, Neutropenija ^a , Trombocitopenija	Anemija, Limfopenija				
Poremećaji imunskog sistema						Preosetljivost, Reakcije na infuziju ^{a,b,c}
Poremećaji metabolizma i ishrane		Dehidracija, Hiponatremija				
Poremećaji nervnog sistema	Periferna senzorna neuropatija ^a	Cerebrovaskularni događaj, Sinkopa, Somnolencija ^a , Glavobolja				Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^{a,b,c} , Hipertenzivna encefalopatija ^c

Kardiološki poremećaji		Kongestivna srčana insuficijencij ^{a,b} , Supraventrikularna tahikardija				
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija ^{a,b}	Tromboembolija (arterijska) ^{a,b} , Hemoragija ^{a,b} , Tromboembolija (venska) ^{a,b} Tromboza dubokih vena				Bubrežna trombotička mikroangiopatija ^{b,c} , Aneurizma i disekcije arterije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Plućna hemoragija/ Hemoptiza ^{a,b} , Plućna embolija, Epistaksa, Dispneja, Hipoksija				Plućna hipertenzija ^c , Perforacija nosne pregrade ^c
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, Mučnina, Povraćanje, Bol u stomaku	Perforacija creva, Ileus, Opstrukcija creva, Rektovaginalna fistula ^{c,d} , Gastrointestinalni poremećaj, Stomatitis, Proktalgija				Gastrointestinalna perforacija ^{a,b} , Gastrointestinalni ulkus ^c , Rektalna hemoragija
Hepatobilijarni poremećaji						Perforacija žučne kese ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Komplikacije pri zarastanju rana ^{a,b} , Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije				
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog		Fistula ^{a,b} , Mijalgija, Artralgija, Mišićna slabost, Bol				Osteonekroza vilice ^{b,c}

tkiva		u leđima				
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Proteinurija ^{a,b}				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Bol u karlici				Gubitak funkcije jajnika ^{a,b}
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji						Fetalne anomalije ^{a,c}
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, Umor	Bol, Letargija, Zapaljenje sluzokože				

U Tabeli 2 su navedene učestalosti teških neželjenih reakcija. Teške neželjene reakcije su definisane kao neželjeni događaji stepena 3-5 prema NCI-CTCAE sa razlikom od najmanje 2% u odnosu na kontrolnu grupu u kliničkim ispitivanjima.

U Tabelu 2 su uključene i one neželjene reakcije koje nosilac dozvole za lek smatra klinički značajnim ili teškim. Ove klinički značajne neželjene reakcije su bile prijavljene u kliničkim ispitivanjima, ali reakcije stepena 3-5 nisu prošle definisani prag od najmanje 2% razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Tabela 2 takođe uključuje klinički značajne neželjene reakcije prijavljene samo nakon stavljanja leka u promet pa njihova učestalost i stepen prema NCI-CTCAE nisu poznati. Iz tog razloga, ove klinički značajne neželjene reakcije su uključene u Tabelu 2 u okviru kolone „Nepoznata učestalost“.

^a Pojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema MedDRA (Medicinski rečnik za poslove regulative). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije).

^b Za dodatne informacije videti odeljak „Opis odabranih ozbiljnih neželjenih reakcija“ u nastavku.

^c Za dodatne informacije videti Tabelu 3 „Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet“.

^d U kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rekto-vaginalne fistule.

Opis odabranih ozbiljnih neželjenih reakcija

Gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule (videti odeljak 4.4)

Bevacizumab se dovodio u vezu sa ozbiljnim slučajevima gastrointestinalnih perforacija.

Gastrointestinalne perforacije su primećene u kliničkim ispitivanjima sa incidencom manjom od 1% kod pacijenata sa neskvamoznim nemikrocelularnim kancerom pluća, do 1,3% kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, do 2,0% kod pacijenata sa metastatskim kancerom bubrega ili kod pacijenata sa kancerom ovarijuma, i do 2,7% (uključujući gastrointestinalne fistule i apscese) kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom. U kliničkoj studiji kod pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice (studija GOG-0240), GI perforacije (svih stepena) prijavljene su kod 3,2% pacijentkinja, od kojih su sve prethodno imale terapiju zračenjem karlice.

Pojava ovih reakcija varira i po tipu i po težini, i kreće se u rasponu od slobodnog vazduha koji se vidi na rendgenskom snimku adbomena, koji se povlačio bez terapije, do perforacije creva sa razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. U nekim od ovih slučajeva već je bilo prisutno intraabdominalno zapaljenje, uzrokovano ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom povezanim sa hemioterapijom.

Smrtni ishod je prijavljen kod približno jedne trećine teških slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2% i 1% svih pacijenata na terapiji bevacizumabom.

U kliničkim studijama sa bevacizumabom prijavljivane su gastrointestinalne fistule (svih stepena) sa incidencijom do 2% kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom i kancerom ovarijuma, ali su takođe ređe prijavljivane kod drugih tipova kancera.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u studiji GOG-0240

U studiji kod pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice, incidenca GI-vaginalnih fistula je iznosila 8,3% kod pacijenata na terapiji bevacizumabom i 0,9% u kontrolnoj grupi, a svi pacijenti su imali prethodno terapiju zračenjem karlice. Učestalost GI-vaginalnih fistula u grupi pacijentkinja koje su primale bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom bila je veća kod pacijentkinja sa recidivom u okviru polja prethodnog zračenja (16,7%) u poređenju sa pacijentkinjama koje nisu prethodno izložene terapiji zračenjem i/ili onih bez recidiva bolesti unutar polja prethodnog zračenja (3,6%). Odgovarajuće učestalosti u kontrolnoj grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju iznosile su redom 1,1% prema 0,8%. Pacijentkinje kod kojih se pojave GI-vaginalne fistule mogu imati i opstrukciju creva, što može zahtevati hiruršku intervenciju kao i sprovođenje stome.

Fistule van gastrointestinalnog trakta (videti odeljak 4.4)

Primena bevacizumaba povezuje se sa ozbiljnim slučajevima nastanka fistula, uključujući i reakcije sa smrtnim ishodom.

U kliničkoj studiji kod pacijenata sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice (studija GOG-240), kod 1,8% pacijentkinja na terapiji bevacizumabom i kod 1,4% pacijenata u kontrolnoj grupi prijavljena je pojava fistula u predelu vagine, mokraćne bešike ili ženskog genitalnog trakta.

Povremeno ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) su prijavljene fistule koje zahvataju delove tela i van gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleurale i bilijarne fistule) koje su primećene u različitim indikacijama. Fistule su takođe bile prijavljene u postmarketinškom periodu.

Ove reakcije su prijavljene u različitim vremenskim periodima u toku lečenja u rasponu od jedne nedelje do više od jedne godine od započinjanja terapije bevacizumabom, sa većim brojem reakcija koje su se pojavile u prvih 6 meseci terapije.

Zarastanje rane (videti odeljak 4.4)

Budući da bevacizumab može nepovoljno da utiče na zarastanje rane, pacijenti koji su bili podvrgnuti opsežnijoj hirurškoj intervenciji u prethodnih 28 dana bili su isključeni iz učestvovanja u trećoj fazi kliničkih ispitivanja.

U kliničkim ispitivanjima metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije bilo povećanog rizika od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zarastanju rana kod pacijenata koji su podvrgnuti većoj operaciji 28 do 60 dana pre započinjanja terapije bevacizumabom. Povećana incidenca postoperativne hemoragije ili komplikacija pri zarastanju rane u roku od 60 dana nakon većeg hirurškog zahva primećena je kod pacijenata na terapiji bevacizumabom u vreme tog hirurškog zahvata. Incidenca se kretala u rasponu od 10% (4/40) do 20% (3/15).

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih komplikacija pri zarastanju rana, uključujući komplikacije anastomoza, od kojih su neki imali smrtni ishod.

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg metastatskog karcinoma dojke komplikacije pri zarastanju rane stepena 3-5 primećene su kod najviše 1,1% pacijentkinja koje su primale bevacizumab, u poređenju sa najviše 0,9% pacijentkinja u kontrolnoj grupi (NCI-CTCAE v.3).

U kliničkim ispitivanjima kancera ovarijuma, komplikacije pri zarastanju rana stepena 3-5 prijavljene su kod najviše 1,8% pacijentkinja koje su primale bevacizumab, u poređenju sa 0,1% pacijentkinja u kontrolnoj grupi (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (videti odeljak 4.4)

U kliničkim studijama, sa izuzetkom studije JO25567, ukupna incidenca hipertenzije (svih stepena) se kretala do 42,1% u grupama koje su primale bevacizumab, u poređenju sa najviše 14% u kontrolnim grupama. Ukupna incidenca hipertenzije stepena 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijumu kod pacijenata koji su primali bevacizumab bila je u rasponu od 0,4% do 17,9%. Hipertenzija stepena 4 (hipertenzivna kriza) javljala se kod najviše 1,0% pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa najviše 0,2% pacijenata koji su primali samo hemioterapiju.

U studiji JO25567, hipertenzija svih stepena je primećena kod 77,3% pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa erlotinibom kao prvu liniju terapije neskvamoznog NSCLC sa EGFR aktivirajućim mutacijama, u poređenju sa 14,3% pacijenata na terapiji samo sa erlotinibom. Hipertenzija stepena 3 se javila kod 60% pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa erlotinibom u poređenju sa 11,7% pacijenata na terapiji samo sa erlotinibom. Hipertenzija stepena 4 ili 5 nije prijavljena.

Hipertenzija je po pravilu dobro kontrolisana upotrebom oralnih antihipertenziva kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, diuretici i blokatori kalcijumskih kanala. Retko je dolazilo do prekidanja terapije bevacizumabom ili hospitalizacije.

Prijavljen je veoma mali broj slučajeva hipertenzivne encefalopatije od kojih su neki imali smrtni ishod.

Rizik od hipertenzije povezane sa bevacizumabom nije bio u korelaciji sa osnovnim karakteristikama pacijenta, osnovnom bolešću ili istovremenom terapijom.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti odeljak 4.4)

Kod pacijenata na terapiji bevacizumabom prijavljeni su retki slučajevi pojave znakova i simptoma koji odgovaraju sindromu PRES, retkom neurološkom poremećaju. Simptomi mogu uključivati epileptične napade, glavobolju, izmenjeno mentalno stanje, poremećaj vida ili kortikalno slepilo, sa pratećom hipertenzijom ili bez nje. Klinički simptomi PRES često nisu specifični, pa dijagnozu PRES-a treba potvrditi rendgenskim snimanjem mozga, a preporučuje se MRI.

Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES preporučuje se rano prepoznavanje simptoma i brzo započinjanje lečenja određenih simptoma, uključujući kontrolu hipertenzije (ukoliko se javila teška nekontrolisana hipertenzija), kao i prekid terapije bevacizumabom. Simptomi se obično povuku ili poboljšaju u roku od nekoliko dana nakon prekida terapije, mada kod nekih pacijenata ostaju neke neurološke posledice. Nije poznata bezbednost ponovnog uvođenja terapije bevacizumabom kod pacijenata kod kojih se javio PRES.

U kliničkim studijama prijavljeno je 8 slučajeva PRES-a. Kod dva od osam pacijenata dijagnoza PRES nije radiološki potvrđena MRI-om.

Proteinurija (videti odeljak 4.4)

U kliničkim studijama, proteinurija je prijavljena kod 0,7% do 54,7% pacijenata koji su primali bevacizumab.

Težina proteinurije se kretala u rasponu od klinički asimptomatske, prolazne, proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, i u najvećem broju slučajeva radilo se o proteinuriji stepena 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurija stepena 3 prijavljena je kod najviše 10,9% lečenih pacijenata. Proteinurija stepena 4 (nefrotski sindrom) prijavljena je kod najviše 1,4% lečenih pacijenata. Pre uvođenja terapije lekom ALYMSYS preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih studija vrednosti belančevina u urinu $\geq 2\text{g}/24\text{sata}$ uslovile su prekid terapije bevacizumabom dok se vrednost ne vrati na $< 2\text{g}/24\text{sata}$.

Hemoragija (videti odeljak 4.4)

U kliničkim ispitivanjima, za sve indikacije, ukupna incidenca hemoragijskih reakcija stepena 3-5 prema NCI-CTCAE v.3 iznosila je od 0,4% do 6,9% kod svih pacijenata na terapiji bevacizumabom, u poređenju sa najviše 4,5% pacijenata koliko je prijavljeno u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice (GOG-240), prijavljene su hemoragijske reakcije stepena 3-5 kod najviše 8,3% pacijentkinja na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i topotekanom, u poređenju sa najviše 4,6% pacijenata koji su primali paklitaksel i topotekan.

Hemoragijske reakcije koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima predominantno su bile hemoragije povezane sa tumorom (videti u nastavku teksta) i manje mukokutane hemoragije (npr. epistaksa).

Hemoragije povezane sa tumorom (videti odeljak 4.4)

Veće ili masivne plućne hemoragije/hemoptize primećene su prvenstveno u studijama kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC). U moguće faktore rizika spadaju histološki nalaz skvamoznih ćelija, terapija antireumatskim/antiinflamatornim lekovima, terapija antikoagulansima, prethodna terapija zračenjem, terapija bevacizumabom, anamnestički podaci o aterosklerozi, centralna lokacija tumora i kavitacija tumora pre ili tokom terapije. Jedine promenljive koje su pokazale statistički značajnu korelaciju sa hemoragijom bile su terapija bevacizumabom i histologija skvamoznih ćelija. Pacijenti koji su imali NSCLC sa poznatom histologijom skvamoznih ćelija ili mešovitog tipa sa preovladavajućom histologijom skvamoznih ćelija nisu bili su uključeni u dalja ispitivanja faze III, dok su pacijenti sa tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

Kod pacijenata sa NSCLC, isključujući one sa predominantno skvamoznom histologijom, hemoragije svih stepena javljaju se sa učestalošću do 9,3% kada su na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom, u poređenju sa najviše 5% kod onih koji primaju samo hemioterapiju. Hemoragije stepena 3-5 prijavljena su kod najviše 2,3% pacijenata koji su na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa <1% onih koji su primali samo hemioterapiju (NCI-CTCAE v.3). Veće ili masivne plućne hemoragije/hemoptize mogu nastati iznenada, a do dve trećine ozbiljnih plućnih hemoragija imalo je smrtni ishod.

Gastrointestinalne hemoragije, uključujući i hemoragiju iz rektuma i melenu prijavljene su kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i procenjeno je da se radi o hemoragijama povezanim sa tumorom.

Hemoragije povezane sa tumorom prijavljene su retko i kod drugih vrsta i lokacija tumora, uključujući i slučajeve krvarenja iz centralnog nervnog sistema (CNS-a) kod pacijenata sa CNS metastazama (videti odeljak 4.4).

Incidenca krvarenja u CNS kod pacijenata sa nelečenim metastazama CNS koji su primali bevacizumab nije bila prospektivno procenjivana u randomizovanim kliničkim studijama. U istraživačkim retrospektivnim analizama podataka iz 13 završenih randomizovanih studija kod pacijenata sa različitim tipovima tumora, 3 pacijenta od njih 91 (3,3%) sa metastazama na mozgu imali su krvarenje u CNS (svi stepena 4) kada su primali bevacizumab, u poređenju sa 1 slučajem (stepena 5) od 96 pacijenata (1%) koji nisu primali bevacizumab. U dve naknadne studije u podgrupi pacijenata sa lečenim metastazama na mozgu (koje su uključile oko 800 pacijenata), prijavljen je jedan slučaj CNS hemoragije stepena 2, od ukupno 83 pacijenta na terapiji bevacizumabom (1,2%) u vreme međuanalize bezbednosti (NCI-CTCAE v.3).

Kada se sva klinička ispitivanja uzmu u obzir, mukokutane hemoragije su se pojavljivale kod najviše 50% pacijenata na terapiji bevacizumabom. Ovo su najčešće bile epistakse stepena 1 po NCI-CTCAE v.3 koje su trajale manje od 5 minuta, koje su se povukle bez medicinske intervencije i nisu iziskivale nikakve promene u terapijskom režimu bevacizumaba. Klinički podaci o bezbednosti ukazuju da incidenca manjih mukokutanih hemoragija (npr. epistaksis) može da bude dozno zavisna.

Prijavljene su i manje česte reakcije manjih mukokutanih hemoragija na drugim lokacijama kao što su krvarenje desni ili vaginalno krvarenje.

Tromboembolija (videti odeljak 4.4)

Arterijska tromboembolija

Povećana incidenca arterijskih tromboembolijskih reakcija prijavljena je kod pacijenata na terapiji bevacizumabom za sve indikacije, uključujući i cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, tranzitorni ishemijski atak i druge tromboembolijske reakcije.

U kliničkim ispitivanjima ukupna incidenca arterijskih tromboembolijskih reakcija bila je do 3,8% u grupama čija je terapija obuhvatala i bevacizumab, u poređenju sa najviše 2,1% u kontrolnim grupama koje su primale samo hemioterapiju. Smrtni ishod je prijavljen kod 0,8% pacijenata koji su primali bevacizumab u poređenju sa 0,5% onih koji su primali samo hemioterapiju. Cerebrovaskularni događaj (uključujući i tranzitorni ishemijski atak) prijavljen je kod najviše 2,7% pacijenata koji su na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom, u poređenju sa najviše 0,5% pacijenata koji su primali samo hemioterapiju. Infarkt miokarda je prijavljen kod najviše 1,4% pacijenata na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa najviše 0,7% pacijenata koji su primali samo hemioterapiju.

U jednom kliničkom ispitivanju, koje je procenjivalo primenu bevacizumaba u kombinaciji sa 5-fluorouracilom/folinskom koselinom, AVF2192g, uključeni su pacijenti sa metastatskim kolorektalnim kancerom koji nisu bili kandidati za terapiju irinotekanom. U ovom ispitivanju, arterijske tromboembolijske reakcije prijavljene su kod 11% (11/100) pacijenata u poređenju sa 5,8% (6/104) u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju.

Venska tromboembolija

Incidenca venskih tromboembolijskih reakcija u kliničkim ispitivanjima bila je slična kod pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi koji su primali samo hemioterapiju. Venske tromboembolijske reakcije uključuju trombozu dubokih vena, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima za sve indikacije ukupna incidenca venskih tromboembolijskih reakcija kretala se u rasponu od 2,8% do 17,3% kod pacijenata na terapiji bevacizumabom u poređenju sa 3,2% do 15,6% kod kontrolne grupe.

Venske tromboembolijske reakcije stepena 3-5 (NCI-CTCAE v.3) prijavljene su kod najviše 7,8% pacijenata koji su primali hemioterapiju u kombinaciji sa bevacizumabom, u poređenju sa 4,9% u kontrolnoj grupi koja je primala samo hemioterapiju (kod svih indikacija, isključujući perzistentni, rekurentni ili metastatski karcinom grlića materice).

U kliničkoj studiji kod pacijenata sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice (GOG-240), prijavljeni su venski tromboembolijski događaji stepena 3-5 kod najviše 15,6% pacijenata na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i cisplatinom, u poređenju sa najviše 7,0% pacijenata lečenih paklitakselom i cisplatinom.

Pacijenti koji su imali venske tromboembolijske reakcije mogu biti izloženi većem riziku od recidiva ako primaju bevacizumab u kombinaciji s hemioterapijom nego ako primaju samo hemioterapiju.

Kongestivna srčana insuficijencija

U kliničkim studijama sa bevacizumabom koje su do danas sprovedene, kongestivna srčana insuficijencija je prijavljena u svim studijama u kojima je kancer bio indikacija, ali najčešće kod pacijenata s metastatskim kancerom dojke. U četiri studije faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke pojava kongestivne srčane insuficijencije stepena 3 (NCI-CTCAE v.3) ili većeg prijavljena je kod najviše 3,5% pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa 0,9% pacijenata u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata u studiji AVF3694g koji su primali antracikline istovremeno sa bevacizumabom, incidenca javljanja kongestivne srčane insuficijencije stepena 3 ili većeg za grupu pacijenata koja je primala bevacuzumab i kontrolnu grupu bila je slična kao u drugim studijama sa metastatskim karcinomom dojke: 2,9% u grupi koja je primala antraciklin + bevacizumab i 0% u antraciklin + placebo grupi. Dodatno, u studiji AVF3694g incidenca pojave kongestivne srčane insuficijencije svih stepena bila je slična između grupe koja je primala antraciklin + bevacizumab (6,2%) i grupe koja je primala antraciklin + placebo (6,0%).

Većina pacijenata koji su razvili kongestivnu srčanu insuficijenciju u toku studija sa metastatskim kancerom dojke, imala je poboljšanje ovih simptoma i/ili funkcije leve komore nakon odgovarajuće terapije.

U većini kliničkih studija sa bevacizumabom, pacijenti koji su već imali CHF II-IV po klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*) bili su isključeni. Zbog toga, nema dostupnih podataka o riziku od pojave kongestivne srčane insuficijencije u ovoj populaciji.

Prethodno izlaganje antraciklinima i/ili prethodna terapija zračenjem grudnog koša mogu biti mogući faktori rizika za razvoj kongestivne srčane insuficijencije.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa difuznim limfomom velikih B-ćelija, primećeno je povećanje incidence kongestivne srčane insuficijencije kod pacijenata koji su primali bevacizumab sa kumulativnom dozom doksorubicina većom od 300 mg/m². Ta klinička studija faze III je poredila rituksimab/ciklofosamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) u kombinaciji sa bevacizumabom, sa R-CHOP protokolom bez bevacizumaba. Iako je incidenca kongestivne srčane insuficijencije bila povećana u obe grupe, što je prethodno primećeno kod terapije doksorubicinom, stopa je bila veća u grupi u kojoj je primenjivan R-CHOP protokol sa bevacizumabom. Ovi rezultati upućuju na potrebu pažljivog kliničkog praćenja uz odgovarajuću procenu srčane funkcije, kod pacijenata izloženih kumulativnim dozama doksorubicina većim od 300 mg/m² u kombinaciji sa bevacizumabom.

Reakcije preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije (videti odeljak 4.4. i Postmarketinško iskustvo u nastavku teksta)

U nekim kliničkim studijama, anafilaksa i anafilaktičke reakcije prijavljivane su češće kod pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom nego samo hemioterapiju. Incidenca ispoljavanja ovih reakcija u nekim kliničkim studijama sa bevacizumabom je česta (do 5% kod pacijenata na terapiji bevacizumabom).

Infekcije

U kliničkoj studiji kod pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim kancerom grlića materice (GOG-0240), prijavljene su infekcije stepena 3-5 kod najviše 24% pacijentkinja na terapiji bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i topotekanom, u poređenju sa najviše 13% pacijentkinja lečenih paklitakselom i topotekanom.

Disfunkcija jajnika/plodnost (videti odeljke 4.4 i 4.6)

U NSABP C-08 studiji faze III, prilikom primene bevacizumaba u adjuvantnom lečenju kod pacijenata sa kancerom kolona, incidenca novih slučajeva ovarijalne disfunkcije, definisane kao amenoreja u trajanju od 3 meseca i više, FSH nivo ≥ 30 mIU/mL i negativan serumski beta-HCG test na trudnoću, primećena je kod 295 žena u premenopauzi. Novi slučajevi ovarijalne disfunkcije su prijavljeni kod 2,6% pacijentkinja u mFOLFOX-6 grupi pacijenata u poređenju sa 39% u grupi mFOLFOX-6 + bevacizumab. Nakon prekida lečenja bevacizumabom ovarijalna funkcija se ponovo uspostavila kod 86,2% evaluiranih žena. Dugoročni efekti lečenja bevacizumabom na plodnost su nepoznati.

Laboratorijski poremećaji

Smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj leukocita i prisustvo proteina u urinu mogu se dovesti u vezu sa terapijom bevacizumabom.

Uzimajući u obzir sve sprovedene kliničke studije, poremećaji sledećih laboratorijskih nalaza stepena 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) uočeni su kod pacijenata na terapiji bevacizumabom sa razlikom od najmanje 2% u poređenju sa kontrolnim grupama: hiperglikemija, smanjenje vrednosti hemoglobina, hipokalemija, hiponatremija, smanjenje broja leukocita, povećani internacionalni normalizovani odnos (engl. *International normalized ratio*, INR).

Kliničke studije su pokazale da je prolazno povećanje kreatinina u serumu (u rasponu od 1,5 do 1,9 puta u odnosu na vrednosti na početku studije), kako sa, tako i bez pojave proteinurije, povezano sa terapijom

bevacizumabom. Ovo uočeno povećanje kreatinina u serumu nije bilo povezano sa povećanom incidencijom kliničke manifestacije oštećenja funkcije bubrega kod pacijenata na terapiji bevacizumabom.

Ostale posebne populacije

Stariji pacijenti

Podaci iz randomizovanih kliničkih studija pokazali su da pacijenti stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija uključujući i cerebrovaskularne događaje (engl. *cerebrovascular accidents, CVA*), tranzitorni ishemijski atak (TIA) i infarkt miokarda (MI). Ostale reakcije koje su prijavljene sa povećanom učestalošću kod pacijenata starijih od 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija stepena 3-4; (NCI-CTCAE v.3) kao i svi stepeni neutropenije, dijareje, mučnine, glavobolje i zamora u poređenju sa pacijentima starosti 65 godina i mlađim kada su na terapiji bevacizumabom (videti odeljke 4.4 i 4.8 pod *Tromboembolija*). U jednoj kliničkoj studiji, incidenca hipertenzije stepena ≥ 3 bila je dvostruko veća kod pacijenata starijih od 65 godina nego u grupi mlađih pacijenata (<65 godina). U ispitivanju kod pacijentkinja sa platina rezistentnim rekurentnim kancerom ovarijuma, prijavljene su i alopecija, zapaljenje sluzokože, periferna senzorna neuropatija, proteinurija i hipertenzija, a stopa njihovog pojavljivanja u grupi koja je primala hemioterapiju i bevacizumab bila je najmanje 5% veća kod pacijentkinja starosti ≥ 65 godina na terapiji bevacizumabom nego kod pacijentkinja starosti < 65 godina lečenih bevacizumabom.

Nije, međutim, pokazana povećana incidenca drugih reakcija uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zarastanju rana, kongestivnu srčanu insuficijenciju i hemoragiju kod pacijenata starijih od 65 godina koji primaju bevacizumab u poređenju sa pacijentima starosti 65 godina i mlađim koji primaju bevacizumab.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni.

U studiji BO25041 koja je ispitivala primenu bevacizumaba kao dodatak postoperativnoj radioterapiji (RT) sa konkomitantnom i adjuvantnom primenom temozolomida kod dece sa novodijagnostikovanim supratentorijalnim, infratentorijalnim, cerebralnim ili pedunkularnim gliomom visokog stepena, bezbednosni profil leka kod dece bio je uporediv sa onim kod odraslih osoba sa drugim tipovima tumora na terapiji bevacizumabom.

U studiji BO20924 koja je ispitivala primenu bevacizumaba sa standardnom terapijom za metastatski raiomiosarkom i sarkom mekog tkiva koji ne pripada tipu raiomiosarkoma, bezbednosni profil bevacizumaba kod dece bio je uporediv sa onim kod odraslih osoba na terapiji bevacizumabom.

Lek ALYMSYS nije odobren za primenu kod pacijenata mlađih od 18 godina. U objavljenim štampanim izveštajima, primećeni su slučajevi nemandibularne osteonekroze kod pacijenata mlađih od 18 godina na terapiji bevacizumabom.

Iskustva nakon stavljanja leka u promet:

Tabela 3: Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije (učestalost*)
Infekcije i infestacije	Nekrotizirajući fasciitis, koji se obično razvija sekundarno, kao posledica komplikacija prilikom zarastanja rana, gastrointestinalne perforacije ili stvaranja fistula (retko) (videti takođe odeljak 4.4)
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti i reakcije pri primeni infuzije (nepoznata učestalost) sa mogućim pratećim manifestacijama: dispneja/otežano disanje, naleti vrućine/crvenilo/osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kiseonikom, bol u grudima, rigor i mučnina/povraćanje (videti takođe odeljak 4.4 i <i>Reakcije</i>)

	<i>preosetljivosti/reakcije pri primeni infuzije, u prethodnom delu)</i>
Poremećaji nervnog sistema	Hipertenzivna encefalopatija (veoma retko) (videti takođe odeljak 4.4 i deo <i>Hipertenzija</i> u odeljku 4.8) Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (retko) (videti takođe odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	Bubrežna trombotička mikroangiopatija, koja može klinički da se manifestuje kao proteinurija (nepoznata učestalost), sa ili bez istovremene primene sunitiniba. Za dodatne informacije o proteinuriji videti odeljak 4.4 i deo <i>Proteinurija</i> u odeljku 4.8.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Perforacija nazalnog septuma (nepoznata učestalost) Plućna hipertenzija (nepoznata učestalost) Disfonija (često)
Gastrointestinalni poremećaji	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznata učestalost)
Hepatobilijarni poremećaji	Perforacija žučne kese (nepoznata učestalost)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice kod pacijenata na terapiji bevacizumabom, većinom kod pacijenata koji su imali poznate faktore rizika za nastanak osteonekroze vilice, naročito kod kojih su primenjivani intravenskim putem bisfosonati i/ili koji su u anamnezi imali oboljenje zuba koje je zahtevalo invazivnu stomatološku intervenciju (videti takođe odeljak 4.4) Slučajevi nemandibularne osteonekroze su primećeni u pedijatrijskoj populaciji lečenoj bevacizumabom (videti u odeljku 4.8. deo <i>Pedijatrijska populacija</i>)
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Primećeni su slučajevi fetalnih anomalija kod žena lečenih samo bevacizumabom ili u kombinaciji sa poznatim embriotoksičnim hemioterapeuticima (videti odeljak 4.6.)

* ako je učestalost navedena, preuzeta je iz podataka prikupljenih tokom kliničkih studija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Najveća doza koja je ispitana kod ljudi (20 mg/kg telesne mase, primenjena intravenski svake 2 nedelje) kod nekoliko pacijenata dovela je do pojave teške migrene.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori VEGF/VEGFR (faktora rasta vaskularnog endotela)

ATC šifra: L01FG01

Mehanizam dejstva

Bevacizumab se vezuje za faktor rasta vaskularnog endotela (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ključni pokretač vaskulogeneze i angiogeneze, i na taj način inhibira vezivanje VEGF za receptore, Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2), na površini endotelih ćelija. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizuje se preostala vaskularizacija tumora, inhibira se stvaranje nove tumorske vaskularizacije, i na taj način inhibira rast tumora.

Farmakodinamska dejstva

Primena bevacizumaba ili njegovog parenteralnog mišjeg antitela na ksenotransplantatnim modelima kancera kod golih miševa dovodi do ekstenzivne antitumorske aktivnosti u zloćudnim tumorima kod ljudi, uključujući kancer kolona, dojke, pankreasa i prostate. Inhibirana je metastatska progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna permeabilnost.

Klinička efikasnost i bezbednost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma (mCRC)

Bezbednost i efikasnost preporučene doze (5 mg/kg telesne mase na svake dve nedelje) kod metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ispitivani su u tri randomizovane, aktivno kontrolisane kliničke studije u kombinaciji sa hemioterapijom prve linije na bazi fluoropirimidina. Bevacizumab je kombinovan sa dva režima hemioterapije:

- AVF2107g: Nedeljna primena irinotekan/bolus 5-fluorouracil/folinska kiselina (IFL) u trajanju od ukupno 4 nedelje za svaki šestonedeljni ciklus (*Saltz-ov režim*).
- AVF0780g: U kombinaciji sa bolusom 5-fluorouracil/folinska kiselina (5-FU/FA) u trajanju od ukupno 6 nedelja za svaki osmonedeljni ciklus (*Roswell Park režim*).
- AVF2192g: U kombinaciji sa bolusom 5-fluorouracil/folinska kiselina (5-FU/FA) u trajanju od ukupno 6 nedelja za svaki osmonedeljni ciklus (*Roswell Park režim*) kod pacijenata koji nisu bili optimalni kandidati za primenu irinotekana kao prvu liniju terapije.

Tri dodatne studije sa bevacizumabom sprovedene su kod pacijenata s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma: ispitivanja u prvoj liniji terapije (NO16966), ispitivanje u drugoj liniji terapije bez prethodne primene bevacizumaba (E3200) i ispitivanje u drugoj liniji terapije sa prethodnom primenom bevacizumaba, nakon progresije bolesti u prvoj liniji (ML18147). U ovim studijama bevacizumab je primenjivan u sledećim režimima doziranja, u kombinaciji sa protokolima FOLFOX-4 (5FU/LV/oksaliplatin), XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) i fluoropirimidin/irinotekan i fluoropirimidin/oksaliplatin:

- NO16966: Bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg telesne mase na svake tri nedelje u kombinaciji sa oralno uzetim kapecitabinom i intravenski primenjenim oksaliplatinom (XELOX) ili bevacizumab u dozi 5 mg/kg na svake 2 nedelje u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-fluorouracil, posle čega sledi infuzija 5-fluorouracila, uz intravenski primenjen oksaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab u dozi od 10 mg/kg telesne mase na svake 2 nedelje u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, posle čega sledi infuzija 5-fluorouracila, uz intravenski primenjen oksaliplatin (FOLFOX-4) kod pacijenata koji nisu ranije primali bevacizumab.

- ML18147: Bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg telesne mase na svake 2 nedelje ili bevacizumab u dozi od 7,5mg/kg telesne mase na svake 3 nedelje u kombinaciji sa fluoropirimidinom/irinotekanom ili fluoropirimidinom/okalsiplatinom kod pacijenata sa progresijom bolesti nakon terapije sa bevacizumabom u prvoj liniji. Primena režima koji sadrže irinotekan ili oksaliplatin zavisila je od toga da li je u prvoj liniji terapije primenjivan oksaliplatin ili irinotekan.

AVF2107g

Ovo je bila randomizovana, dvostruko slepa aktivno kontrolisana klinička studija faze III koja je procenjivala primenu bevacizumaba u kombinaciji sa IFL hemioterapijom kao prvu liniju terapije metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Uzorak od 813 pacijenata nasumično je podeljen tako da je prva grupa dobijala IFL + placebo, a druga grupa IFL+ bevacizumab (u dozi od 5 mg/kg telesne mase na svake dve nedelje). Treća grupa od 110 pacijenata primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab. Uključivanje u treću grupu bilo je prekinuto, kako je prethodno planirano, čim je utvrđena i smatrana prihvatljivom bezbednost primene bevacizumaba u kombinaciji sa režimom IFL. Sve terapije su nastavljane do progresije bolesti. Ukupna prosečna starost iznosila je 59,4 godine; 56,6% pacijenata imalo je ECOG funkcionalni status 0 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), njih 43% status 1, dok ih je 0,4% imalo status 2. Radioterapiji je prethodno primilo 15,5% pacijenata, a 28,4% je prethodno primalo hemioterapiju.

Primarna varijabla efikasnosti za ovu studiju bila je ukupno preživljavanje. Dodavanje bevacizumaba uz IFL režim dovelo je do statistički značajnog produženja ukupnog preživljavanja, preživljavanja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora (videti Tabelu 4). Klinička korist, merena ukupnim preživljavanjem, prijavljena je u svim prethodno određenim podgrupama pacijenata, uključujući i one koji su definisani po godinama starosti, polu, funkcionalnom statusu, lokaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju metastatske boelsti.

Rezultati efikasnosti bevacizumaba u kombinaciji sa IFL-hemioterapijom prikazani su na Tabeli 4.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz studije AVF2107g

	AVF2107g	
	Prva grupa IFL + placebo	Druga grupa IFL + bevacizumab ^a
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Medijana vremena (meseci)	15,6	20,3
CI 95%	14,29-16,99	18,46 – 24,18
<i>Hazard ratio</i> ^b	0,660 p-vrednost =0,00004	
Preživljavanje bez progresije		
Medijana vremena (meseci)	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i>	0,54 p-vrednost<0,0001	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
	p-vrednost = 0,0036	
^a 5mg/kg svake dve nedelje		
^b U odnosu na kontrolnu grupu		

Kod 110 pacijenata randomizovanih u grupu 3 (5-FU/FA + bevacizumab) pre prekida uključivanja u tu grupu, medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 18,3 meseci, a medijana preživljavanja bez progresije iznosila je 8,8 meseci.

AVF2192g

Ovo je bila randomizovana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana klinička studija faze II kojom je procenjena efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa 5-FU/FA kao terapije prve linije za metastatski kolorektalni karcinom kod pacijenata koji nisu bili optimalni kandidati za terapiju irinotekanom u prvoj liniji lečenja. Ukupno 105 pacijenata je randomizovano u grupu 5-FA/FU + placebo, a 104 pacijenta u grupu 5-FA/FU + bevacizumab (5 mg/kg svake dve nedelje). Terapija kod svih pacijenata je nastavljena do progresije bolesti. Dodavanje bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg svake dve nedelje uz protokol 5-FA/FU doveo je do veće stope objektivnog odgovora, značajno dužeg preživljavanja bez progresije bolesti, i tendencije za duže preživljavanje, u poređenju sa primenom samo 5-FA/FU hemioterapije.

AVF0780g

Ovo je bila randomizovana, otvorena, aktivno kontrolisana klinička studija faze II u kojoj je ispitivana primena bevacizumaba u kombinaciji sa protokolom 5-FU/FA kao prva linija lečenja za metastatski karcinom kolona i rektuma. Medijana starosti ispitanika iznosila je 64 godine. Prethodno je hemioterapiju primalo 19% pacijenata, a 14% je prethodno primilo radioterapiju. Od njih je 71 ispitanik nasumično određen da prima bolus 5-FU/FA ili 5-FU/FA + bevacizumab (u dozi od 5 mg/kg svake dve nedelje). Treća grupa od 33 pacijenta primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (u dozi od 10 mg/kg svake dve nedelje). Pacijenti su lečeni do progresije bolesti. Primarni parametar praćenja ishoda ispitivanja bili su stopa objektivnog odgovora i preživljavanje bez progresije bolesti. Dodavanje bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg svake dve nedelje, režimu 5-FU/FA dovelo je do povećanja stope objektivnog odgovora i dužeg preživljavanja bez progresije bolesti i tendencije dužeg preživljavanja, u poređenju sa terapijom samo 5-FU/FA (videti Tabelu 5). Ovi podaci o efikasnosti su u skladu sa rezultatima ispitivanja AVF2107g.

Podaci o efikasnosti iz studija AVF0790g i AVF2192g u kojima je ispitivana primena bevacizumaba u kombinaciji sa 5-FU/FA hemioterapijom rezimirani su u Tabeli 5.

Tabela 5: Rezultati efikasnosti za studije AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Broj pacijenata	36	35	33	105	104
Ukupno preživljavanje					
Medijana vremena (meseci)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
CI 95%				10,35-16,95	13,63-19,32
Hazard ratio ^c	-	0,52	1,01		0,79
p - vrednost		0,073	0,978		0,16
Preživljavanje bez progresije					
Medijana vremena (meseci)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
p- vrednost	-	0,0049	0,217		0,0002
Ukupna stopa odgovora					
Stopa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
CI 95%	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
p -vrednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Medijana vremena (meseci)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (meseci)	5,5-ND	6,1-ND	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01
^a 5 mg/kg svake dve nedelje					
^b 10 mg/kg svake dve nedelje					
^c U odnosu na kontrolnu grupu					
ND-Nije dostignuto					

NO16966

Ovo je bila klinička, randomizovana, dvostruko slepa (za bevacizumab) studija faze III, kojom je ispitivana primena bevacizumaba u dozi 7,5 mg/kg u kombinaciji sa oralno uzetim kapecitabinom i intravenski primenjenim oksaliplatinom (XELOX), koji su primenjivani po režimu jednom u tri nedelje; ili primena bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, nakon čega je sledila infuzija 5-fluorouracila uz intravensku primenu oksaliplatina (FOLFOX-4) po režimu jednom u dve nedelje. Ova studija je imala dva dela: inicijalno, otvoreni deo sa dve grupe (deo I) u kome su pacijenti bili randomizovani u dve različite terapijske grupe (XELOX i FOLFOX-4). U sledećem delu (deo II) sastavljenom od 4 grupe prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, pacijenti su bili randomizovani u četiri terapijske grupe (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). U delu II, randomizacija pacijenata je bila dvostruko slepa u pogledu bevacizumaba.

Približno 350 pacijenata je randomizovano u svaku od četiri terapijske grupe u delu II studije.

Tabela 6: Terapijski režimi u studiji NO16966 (mCRC)

	Terapija	Početna doza	Režim
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 sata	Oksaliplatin prvog dana Leukovorin prvog i drugog dana 5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, oba dana (i prvog i drugog dana)
	Leukovorin	200 mg/m ² i.v. 2 sata	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/m ² i.v. 22 sata	
	Placebo ili bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Prvog dana pre primene protokola FOLFOX-4, na svake 2 nedelje
XELOX ili XELOX+ bevacizumab	Oksaliplatin Kapecitabin	130 mg/m ² i.v. 2 sata 1000 mg/m ² peroralno, 2 puta na dan	Oksaliplatin prvog dana Kapecitabin peroralno, dva puta na dan tokom dve nedelje (posle čega sledi jedna nedelja bez terapije)
	Placebo ili bevacizumab	7.5 mg/kg i.v. 30-90 min	Prvog dana, pre primene protokola XELOX, jednom u 3 nedelje

5-Fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah posle leukovorina

Primarni parametar efikasnosti u ovom ispitivanju bio je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). U ovoj studiji, postojala su dva primarna cilja: da se pokaže da protokol XELOX nije inferiorniji od protokola FOLFOX-4 i da se pokaže da je bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijskim protokolima FOLFOX-4 ili XELOX superiorniji od režima u kome se daje samo hemioterapija. Oba ko-primarna cilja su ispunjena:

- Neinferiornost u grupama koje su primale protokol XELOX u poređenju sa onima koje su primale protokol FOLFOX-4 pokazana je u ukupnom poređenju u smislu preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja u per-protokol populaciji.
- Superiornost grupa koje su primale bevacizumab, u poređenju sa onima koji su primali samo hemioterapiju u ukupnom poređenju pokazana je u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji ITT (engl. *intent to treat*, koja je primila bar jednu dozu ispitivanog leka (Tabela 7)).

Sekundarne analize preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu procene odgovora „na terapiji“ potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za pacijente na terapiji bevacizumabom (analize su pokazane u Tabeli 7), što je u skladu sa statistički značajnom koristi koja je primećena u objedinjenoj analizi.

Tabela 7: Ključni rezultati efikasnosti analize superiornosti (ITT populacija, studija NO16966)

Parametar praćenja (meseci)	FOLFOX-4 ili XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 ili XELOX + bevacizumab (n=699)	p-vrednost
Primarni parametar praćenja			
Medijana PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundarni parametar praćenja			
Medijana PFS (na terapiji)**	7,9	10,4	<0,0001
Hazard ratio (97,5% CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Ukupna stopa odgovora (Procena istraživača)**	49,2%	46,5%	
Medijana ukupnog preživljavanja*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analiza ukupnog preživljavanja, zaključno sa 31. januarom 2007.

** Primarna analiza zaključno sa 31. januarom 2006.

^a u odnosu na kontrolnu grupu

U terapijskoj podgrupi koja je primala FOLFOX, medijana preživljavanja bez progresije bolesti (medijana PFS) iznosila je 8,6 meseci u grupi koja je primala placebo i 9,4 meseca u grupi koja je primala bevacizumab hazard ratio (HR) = 0,89; 97,5% CI = [0,73 ; 1,08]; p-vrednost = 0,1871. U podgrupi pacijenata koja je primala XELOX medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 7,4 meseca kod pacijenata koji su primali placebo, u poređenju sa 9,3 meseca kod pacijenata lečenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63 ; 0,94]; p-vrednost = 0,0026.

Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 20,3 meseca u grupi koja je primala placebo i 21,2 meseca u grupi koja je primala bevacizumab u podgrupi FOLFOX, HR=0,94; 97,5% CI = [0,75 ; 1,16]; p-vrednost = 0,4937. U podgrupi pacijenata koji su primali XELOX, medijana ukupnog preživljavanja bila je 19,2 meseca kod pacijenata koji su primali placebo, u poređenju sa 21,4 meseca kod pacijenata koji su primali bevacizumab: HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68 ; 1,04]; p-vrednost = 0,0698.

ECOG E3200

Ovo je bila, randomizovana, aktivno kontrolisana, otvorena, klinička studija III faze u kojoj je ispitivana primena bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg u kombinaciji sa leukovorinom sa bolusom 5-fluorouracila, i potom infuzijom 5-fluorouracila sa intravenskom primenom oksaliplatinom (FOLFOX-4), što se davalo jednom u dve nedelje kod već lečenih pacijenata (druga linija terapije) sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. U hemioterapijskoj grupi, režim FOLFOX-4 je korišćen po istom režimu i u istim dozama kao što je prikazano u Tabeli 6 za studiju NO16966.

Primarni parametar efikasnosti za ovo istraživanje bilo je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS), koje se definiše kao vreme od randomizacije do smrti, nezavisno od uzroka. Randomizovano je 829 pacijenata (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za bevacizumab + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju bevacizumabom). Dodavanje bevacizumaba protokolu FOLFOX-4 dovelo je do statistički značajnog produženja preživljavanja. Primećeno je i statistički značajno poboljšanje preživljavanja bez progresije bolesti i povećanje stope objektivnog odgovora (videti Tabelu 8).

Tabela 8: Rezultati efikasnosti za studiju E3200

	E3200
--	-------

	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Broj pacijenata	292	293
Ukupno preživljavanje		
Medijana (meseći)	10,8	13,0
95% CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard ratio ^b	0,751 (p-vrednost = 0,0012)	
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijana (meseći)	4,5	7,5
Hazard ratio	0,518 (p-vrednost < 0,0001)	
Stopa objektivnog odgovora		
Stopa	8,6%	22,2%
	(p-vrednost < 0,0001)	

^a 10 mg/kg jednom u dve nedelje

^b U odnosu na kontrolnu grupu

Nije primećena značajna razlika u trajanju ukupnog preživljavanja između pacijenata koji su primali bevacizumab kao monoterapiju i onih koji su primali FOLFOX-4. Preživljavanje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u grupi koja je primala bevacizumab kao monoterapiju u poređenju sa grupom koja je primala FOLFOX-4.

ML18147

Ovo je bila randomizovana, kontrolisana, otvorena studija faze III, koja je ispitala primenu bevacizumaba u dozi od 5,0 mg/kg na svake 2 nedelje ili 7,5 mg/kg na svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina u poređenju sa primenom samo hemioterapije na bazi fluoropirimidina, kod pacijenata sa mCRC kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije terapije koja je sadržala bevacizumab.

Pacijenti sa histološki potvrđenim mCRC i progresijom bolesti, bili su, u roku od 3 meseca nakon prekida terapije prve linije sa bevacizumabom, randomizovani 1:1 da prime fluoropirimidin/oksaliplatin ili fluoropirimidin/irinotekan hemioterapiju (hemioterapija je promenjena u zavisnosti od hemioterapije u prvoj liniji) sa ili bez bevacizumaba. Terapija je primenjivana do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarni cilj je bilo ukupno preživljavanje definisano kao vreme od randomizacije do smrti, nezavisno od uzroka.

Ukupno je randomizovano 820 pacijenata. Dodatak bevacizumaba hemioterapiji na bazi fluoropirimidina pokazao je statistički značajno produženje preživljavanja kod pacijenata sa mCRC kod kojih je došlo do progresije bolesti na terapiji prve linije u čijem sastavu je bio bevacizumab (ITT = 819) (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti studije ML18147 (ITT populacija)

	ML18147	
	Hemioterapija bazirana na fluoropirimidinu/irinotekanu ili fluoropirimidinu/oksaliplatinu	Hemioterapija bazirana na fluoropirimidinu/irinotekanu ili fluoropirimidinu/oksaliplatinu + bevacizumab ^a
Broj pacijenata	410	409
<u>Ukupno preživljavanje</u>		
Medijana (meseci)	9,8	11,2
<i>Hazard ratio</i> (95% interval poverenja)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vrednost = 0,0062)	
<u>Preživljavanje bez progresije</u>		
Medijana (meseci)	4,1	5,7
<i>Hazard ratio</i> (95% interval poverenja)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vrednost < 0,0001)	
<u>Stopa objektivnog odgovora (engl. objective response rate, ORR)</u>		
Pacijenti uključeni u analizu	406	404
Stopa	3,9%	5,4%
	(p-vrednost = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg na svake 2 nedelje ili 7,5 mg/kg na svake 3 nedelje

Primećeno je i statistički značajno produženje preživljavanja bez progresije bolesti. Stopa objektivnog odgovora je bila mala u obe grupe i razlika nije bila značajna.

U studiji E3200 primenjena je doza bevacizumaba ekvivalentna doza od 5 mg/kg/nedeljno kod pacijenata koji prethodno nisu primali bevacizumab, dok je u studiji ML18147 primenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 2,5 mg/kg/nedeljno kod pacijenata koji su ranije lečeni bevacizumabom. Poređenje podataka o efikasnosti i bezbednosti je ograničeno razlikama između ovih studija, od kojih su najznačajnije razlike u populaciji pacijenata, prethodnom izlaganju bevacizumabu i hemioterapijskim režimima. Obe doze bevacizumaba ekvivalentne dozi od 5 mg/kg/nedeljno i 2,5 mg/kg/nedeljno pokazale su statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljavanju (HR 0,751 u studiji E3200; HR 0,81 u studiji ML18147) i preživljavanju bez progresije bolesti (HR 0,518 u studiji E3200; HR 0,68 u studiji ML18147). U pogledu bezbednosti, postojala je veća ukupna incidenca javljanja neželjenih događaja stepena 3-5 u studiji E3200 u odnosu na studiju ML18147.

Metastatski kancer dojke (mBC)

Dve velike studije faze III su dizajnirane da ispituju efikasnost bevacizumaba u kombinaciji sa dva pojedinačna hemioterapijska leka, primarni parametar praćenja bio je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). U obe studije primećeno je klinički i statistički značajno poboljšanje u preživljavanju bez progresije bolesti.

Sumirani rezultati za pojedinačne hemioterapijske lekove uključeni u indikacije su sledeći:

- Studija E2100 (paklitaksel)
 - Povećanje medijane preživljavanja bez progresije bolesti, koja iznosi 5,6 meseci, HR = 0,421 (p<0,0001; 95% CI = 0,343; 0,516)

- Studija AVF3694g (kapecitabin)
 - Povećanje medijane preživljavanja bez progresije bolesti, koja iznosi 2,9 meseci, HR = 0,69 (p=0,0002; 95% CI = 0,56; 0,84)

Detalji i rezultati svake studije su dati u nastavku teksta.

ECOG E2100

Studija E2100 je bila otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano, multicentrično kliničko ispitivanje u kome je ispitivana primena bevacizumaba u kombinaciji sa paklitakselom za terapiju lokalno recidivirajućeg ili metastatskog kancera dojke kod pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastatsku bolest. Pacijenti su raspoređeni u grupu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² intravenski tokom 1 sata jednom nedeljno tokom tri od četiri nedelje) ili paklitaksel u kombinaciji sa bevacizumabom (u dozi od 10 mg/kg intravenskom infuzijom na svake 2 nedelje). Prethodna hormonska terapija za lečenje metastatske bolesti bila je dozvoljena. Adjuvantna terapija taksanom bila je dozvoljena samo ako je bila završena najmanje 12 meseci pre uključivanja u studiju. Od 722 pacijenata u ovoj studiji, većina je imala HER-2 negativan oblik bolesti (90%), a za mali broj pacijenata nije bilo poznato (8%) ili su imali potvrđeni HER-2 pozitivni status (2%), koji su prethodno bili lečeni ili su smatrani neodgovarajućim za terapiju trastuzumabom. U nastavku, 65% ovih pacijenata je primalo adjuvantnu hemioterapiju uključujući 19% prethodno lečenih taksanima i 49% antraciklinima. Isključeni su svi pacijenti sa metastazama na centralnom nervnom sistemu, uključujući i one kojima su prethodno lečene ili odstranjene lezije na mozgu.

U studiji E2100 pacijenti su primali terapiju do progresije bolesti. U situaciji u kojoj je bio potreban rani prekid hemioterapije, nastavljena je monoterapija bevacizumabom sve do progresije bolesti. Karakteristike pacijenata bile su slične u svim ispitivanim grupama. Primarni parametar praćenja ovog ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), na osnovu procene progresije bolesti od strane ispitivača u studiji. Uz to, sproveden je i nezavisna procena primarnog parametra praćenja. Rezultati ove studije prikazani su u Tabeli 10.

Tabela 10: Rezultati efikasnosti studije E2100

Preživljavanje bez progresije				
	Procena ispitivača*		Procena nezavisne komisije (engl. <i>independent review facility</i> , IRF)	
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)
Medijana PFS (meseci)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (<i>Hazard ratio</i>) (95% CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-vrednost	<0,0001		<0,0001	
Stope odgovora (za pacijente sa merljivom bolešću)				
	Procena ispitivača		Procena nezavisne komisije (IRF)	
	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=252)	Paklitaksel (n=243)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=229)
% pacijenata s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrednost	<0,0001		<0,0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljavanje (OS)		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab (n=368)
Medijana OS (meseci)	24,8	26,5

HR	0,869
(95% CI)	(0,722 ; 1,046)
p-vrednost	0,1374

Klinička korist od bevacizumaba određena prema PFS (preživljavanje bez progresije bolesti) primećena je kod svih prethodno definisanih testiranih podgrupa (uključujući i interval bez bolesti, broj lokacija metastaza, prethodno primanje adjuvantne hemioterapije i status estrogenskih receptora (ER)).

AVF3694g

Studija AVF3694g je bila multicentrično, randomizovano, placebo kontrolisano ispitivanje faze III, dizajnirano da proceni efikasnost i bezbednost primene bevacizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa hemioterapijom plus placebo, kao prva linija terapije za pacijente sa HER2 negativnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim kancerom dojke.

Hemioterapija je izabrana od strane istraživača pre randomizacije pacijenata u odnosu 2:1, da primaju hemioterapiju plus bevacizumab ili hemioterapiju plus placebo. Izbor hemioterapije je uključivao kapecitabin, taksan (paklitaksel vezan za proteine, docetaksel) i lekove na bazi antraciklina (doksorubicin/ciklofosfamid, epirubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid) koji su primenjivani svake 3 nedelje (lat. *quaque 3 week*, q3w). Bevacizumab ili placebo su primenjivani u dozi od 15 mg/kg na svake 3 nedelje.

Ova studija se sastojala iz tri faze: slepe faze, opcione otvorene faze nakon progresije i faze praćenja preživljavanja. U toku slepe faze, pacijenti su primali hemioterapiju i lek (bevacizumab ili placebo) na svake 3 nedelje do progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava lečenje ili smrtnog ishoda. Pri dokumentovanoj progresiji bolesti, pacijenti koji su ušli u opcionu otvorenu fazu ispitivanja mogli su da primaju bevacizumab u kombinaciji sa širokom paletom terapija druge linije.

Statističke analize su rađene posebno za: 1) pacijente koji su primali kapecitabin u kombinaciji sa bevacizumabom ili placebo; 2) pacijente koji su primali hemioterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji sa bevacizumabom ili placebo. Primarni parametar praćenja studije je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema proceni istraživača. Dodatno, primarni parametar praćenja je bio procenjivan i od strane nezavisne komisije (engl. *independent review committee*, IRC).

U Tabeli 11 prikazani su rezultati za preživljavanja bez progresije bolesti i stope odgovora na lečenje dobijeni analizama prema konačnom protokolu za kapecitabin kohortu iz studije AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima nezavisnu statističku snagu. Takođe su prikazani i rezultati iz eksplorativne analize ukupnog preživljavanja koja je uključivala još dodatnih 7 meseci praćenja (približno kod 46% pacijenata je došlo do smrtnog ishoda). Procenat pacijenata koji su primali bevacizumab u otvorenoj fazi ispitivanja je iznosio 62,1% u grupi koja je prethodno primala kapecitabin + placebo i 49,9% u grupi koja je prethodno primala kapecitabin + bevacizumab.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti u studiji AVF3694g: - Kapecitabin^a i bevacizumab/Placebo (Kap + bevacizumab/Pl)

Preživljavanje bez progresije bolesti ^b				
	Procena ispitivača		Procena nezavisne komisije (IRC)	
	Kap + Pl (n=206)	Kap + bevacizumab (n=409)	Kap + Pl (n=206)	Kap + bevacizumab (n=409)
Medijana PFS (meseci)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard ratio u poređenju sa placebo (95% CI)	0,69 (0,56 ; 0,84)		0,68 (0,54 ; 0,86)	
p-vrednost	0,0002		0,0011	

Stope odgovora (za pacijente sa merljivom bolešću) ^b		
	Kap + PI (n=161)	Kap + bevacizumab (n=325)
% pacijenata sa objektivnim odgovorom	23,6	35,4
p-vrednost	0,0097	
Ukupno preživljavanje ^b		
HR (95% CI)	0,88 (0,69 ; 1,13)	
p-vrednost (eksploratorna)	0,33	

^a 1000 mg/m² oralno 2 puta dnevno tokom 14 dana, primenjeno svake 3 nedelje

^b Stratifikovana analiza je uključivala sve događaje progresije i smrtne ishode, osim kod onih pacijenata kod kojih je započeta terapija koja nije po protokolu (engl. *non-protocol therapy*, NPT) pre dokumentovane progresije; podaci za ove pacijente su izostavljeni na poslednjoj proceni tumora pre započinjanja terapije koja nije obuhvaćena protokolom (NPT).

Sprovedena je i nestratifikovana analiza preživljavanja bez progresije bolesti (procenjena od strane istraživača), koja nije isključila pacijente koji su pre progresije bolesti primali terapiju koja nije bila obuhvaćena protokolom. Rezultati ove analize su bili vrlo slični sa primarnim rezultatima preživljavanja bez progresije bolesti.

Nemikrocelularni kancer pluća (NSCLC)

Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba, u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, u prvoj liniji terapije pacijenata sa neskvamoznim nemikrocelularnim kancerom pluća (NSCLC), ispitivani su u studijama E4599 i BO17704. Korist za ukupno preživljavanje pokazana je u studiji E4599 sa primenom bevacizumaba u dozi od 15 mg/kg svake tri nedelje. Studija BO17704 pokazala je da bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg svake tri nedelje i u dozi od 15 mg/kg svake tri nedelje povećavaju preživljavanje bez progresije bolesti i stopu odgovora na lečenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano multicentrično kliničko ispitivanje za procenu primene bevacizumaba kao prve linije terapije za pacijente sa lokalno uznapredovalim (stadijum IIIb sa malignom pleuralnom efuzijom), metastatskim ili recidivirajućim NSCLC kada nema pretežno skvamoznu histologiju.

Pacijenti su randomizacijom podeljeni u grupe da primaju hemioterapiju na bazi platine (paklitaksel 200 mg/m²) i karboplatin PIK = 6,0, oba se primenjuju kao intravenska infuzija (PK) prvog dana svakog tronedelnog ciklusa u trajanju od najviše 6 ciklusa ili grupu koja je primala isti hemioterapijski protokol na bazi platine (PK) u kombinaciji sa bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg primenjen intravenskom infuzijom prvog dana svakog tronedelnog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa hemioterapije karboplatin-paklitaksel ili po preranom prekidu hemioterapije, pacijenti u grupi koja je primala bevacizumab + karboplatin-paklitaksel nastavili su da primaju bevacizumab kao monoterapiju svake 3 nedelje do progresije bolesti. U ove dve grupe raspoređeno je 878 pacijenata.

Tokom ove studije, od pacijenata koji su primali ispitivani lek, 32,2% (136/422) pacijenata je primilo bevacizumab 7-12 puta, a 21,1% (89/422) je primilo bevacizumab 13 ili više puta.

Primarni parametar praćenja bio je trajanje preživljavanja. Rezultati su prikazani u Tabeli 12.

Tabela 12: Rezultati efikasnosti za studiju E4599

	Prva grupa: Karboplatin/ Paklitaksel	Druga grupa: Karboplatin/ Paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg/svake 3 nedelje
Broj pacijenata	444	434
Ukupno preživljavanje		
Medijana (meseci)	10,3	12,3
<i>Hazard ratio</i>	0,80 (p=0,003) 95%CI (0,69; 0,93)	
Preživljavanje bez progresije		
Medijana (meseci)	4,8	6,4
<i>Hazard ratio</i>	0,65 (p<0,0001) 95%CI (0,56; 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (procenat)	12,9	29,0 (p<0,0001)

U jednoj eksploratornoj analizi, obim koristi od bevacizumaba za ukupno preživljavanje bio je manje izražen u podgrupi pacijenata koji histološki nisu imali adenokarcinom.

BO17704

Studija BO17704 bila je randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze III u kojoj je bevacizumab kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu upoređivan sa terapijom koja se sastojala od placeba, cisplatina i gemcitabina kod pacijenata sa lokalno uznapređovalim (stadijum IIIb sa metastazama u supraklavikularnom limfnom čvoru ili malignom pleuralnom ili perikardijalnom efuzijom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim NSCLC koji ranije nisu primali hemioterapiju. Primarni parametar praćenja bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), dok je sekundarni parametar praćenja uključivao trajanje ukupnog preživljavanja.

Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala hemioterapiju na bazi platine, i to cisplatin u dozi od 80 mg/m² primenjen intravenskom infuzijom prvog dana i gemcitabin u dozi od 1250 mg/m² primenjen intravenskom infuzijom prvog i osmog dana svakog tronedelnog ciklusa u trajanju do najviše 6 ciklusa (CG) plus placebo ili u grupu koja je primala CG u kombinaciji sa bevacizumabom u dozi od 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg primenjenim intravenskom infuzijom prvog dana svakog tronedelnog ciklusa. U grupi koja je primala bevacizumab pacijenti su mogli da primaju bevacizumab kao monoterapiju svake 3 nedelje do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da 94% (277/296) pacijenata koji su ispunjavali uslove su i nastavili da primaju monoterapiju bevacizumabom u sedmom ciklusu. Veliki procenat pacijenata (približno 62%) koji su nastavili da primaju različite antitumorske terapije, koje nisu bile predviđene protokolom, što je moglo uticati na analizu ukupnog preživljavanja.

Rezultati ispitivanja efikasnosti prikazani su u Tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati ispitivanja efikasnosti u studiji BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab (7,5 mg/kg svake 3 nedelje)	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab (15 mg/kg svake 3 nedelje)
Broj pacijenata	347	345	351
Preživljavanje bez progresije			
Medijana (meseci)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
<i>Hazard ratio</i>		0,75 (0,62; 0,91)	0,82 (0,68; 0,98)
Najbolja stopa ukupnog odgovora ^a	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)
^a pacijenti sa merljivom bolešću pre uvođenja terapije			

Ukupno preživljavanje			
Medijana (meseći)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
<i>Hazard ratio</i>		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC sa EGFR aktivnim mutacijama u kombinaciji sa erlotinibom

JO25567

Studija JO25567 je bila randomizovana, otvorena, multicentrična studija faze II sprovedena u Japanu da bi se procenila efikasnost i bezbednost bevacizumaba primenjivanog u kombinaciji sa erlotinibom kod pacijenata sa neskvamoznim NSCLC sa EGFR aktivirajućim mutacijama (egzon 19 delecija ili egzon 21 L858R mutacija) koji nisu prethodno primali sistemsku terapiju za stadijum IIIB/IV ili recidivirajuću bolest.

Primarni parametar praćenja je bio preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), nezavisno procenjeno. Sekundarni parametri praćenja su uključivali ukupno preživljavanje, stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, trajanje odgovora i bezbednost.

EGFR mutacioni status je utvrđen kod svakog pacijenta pre skrininga, nakon čega je 154 pacijenta randomizovano da prima ili erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg peroralno, jednom dnevno + bevacizumab [u dozi od 15 mg/kg intravenski, svake 3 nedelje] ili erlotinib kao monoterapiju (u dozi od 150 mg peroralno, jednom dnevno) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U odsustvu progresije bolesti, prekid jedne od ispitivanih terapija u grupi koja je primala erlotinib + bevacizumab nije doveo do prekida primene drugog leka uključenog u ispitivanje, kako je navedeno u protokolu studije.

Rezultati ispitivanja efikasnosti u ovoj studiji prikazani su u Tabeli 14.

Tabela 14: Rezultati ispitivanja efikasnosti u studiji JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]
Preživljavanje bez progresije bolesti[^] (meseći)		
Medijana	9,7	16,0
<i>Hazard ratio</i> (HR) (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrednost	0,0015	
Stopa ukupnog odgovora		
Stopa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-vrednost	0,4951	
Ukupno preživljavanje* (meseći)		
Medijana	47,4	47,0
<i>Hazard ratio</i> (HR) (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrednost	0,3267	

[#] Ukupno je randomizovano 154 pacijenta (ECOG funkcionalni status 0 od 1 - *ECOG Performans Status*). Međutim, dva od randomizovanih pacijenata su prekinula studiju pre nego što su primili bilo koju ispitivanu terapiju.

[^] Slepa nezavisna procena (*engl. Blinded independent review*) (primarna analiza definisana protokolom)

* Eksplorativna analiza: finalna OS analiza nakon kliničkog preseka 31. oktobra 2017., približno 59% pacijenata je umrlo.

CI – interval pouzdanosti; HR (*Hazard ratio*) iz nestratifikovane Cox regresione analize; ND – nije dostignuto

Uznappedovali i/ili metastatski kancer bubrega (mRCC)

Bevacizumab u kombinaciji sa Interferonom alfa-2a kao prva linija terapije za uznappedovali i/ili metastatski karcinom bubrega (BO17705)

Ovo je bilo randomizovano, dvostruko slepo kliničko ispitivanje faze III, sprovedeno da se procene efikasnost i bezbednost primene bevacizumaba u kombinaciji sa interferonom (IFN) alfa-2a u poređenju sa IFN alfa-2a monoterapijom kao prvom linijom terapije za mRCC. Randomizovano je 649 pacijenata (lečeno 641) koji su imali funkcionalni status po Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Status (KPS)*) $\geq 70\%$, bez metastaza na CNS-u i sa adekvatnom funkcijom organa. Pacijentima je prethodno bila sprovedena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrega. Bevacizumab u dozi od 10 mg/kg je primenjivan na svake dve nedelje do progresije bolesti. IFN alfa-2a je primenjivan najduže do 52 nedelje ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 miliona i.j. tri puta nedeljno, a dozvoljavalo se smanjenje doze do 3 miliona i.j. tri puta nedeljno, u dva koraka. Pacijenti su stratifikovani po zemljama i po *Motzer*-ovom skor, i pokazalo se da su terapijske grupe dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarni parametar praćenja je bio ukupno preživljavanje, dok su sekundarni parametri praćenja uključivali preživljavanje bez progresije bolesti. Dodavanje bevacizumaba interferonu (IFN) alfa-2a dovelo je do značajnog povećanja PFS i stope objektivnog odgovora tumora. Rezultati su potvrđeni nezavisnim radiološkim pregledom. Ipak, povećanje primarnog parametra praćenja ukupnog preživljavanja za 2 meseca nije bilo značajno (HR=0,91). Veliki procenat pacijenata (prosečno 63% za IFN/placebo; 55% za bevacizumab/IFN) je nakon završetka studije primao različitu nespecifičnu antitumorsku terapiju, uključujući antineoplastične lekove, što je moglo da utiče na analizu ukupnog preživljavanja.

Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 15.

Tabela 15: Rezultati efikasnosti za studiju BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	BV ^b + IFN ^a
Broj pacijenata	322	327
Preživljavanje bez progresije		
Medijana (meseci)	5,4	10,2
Hazard ratio 95% CI	0,63 0,52; 0,75 (p-vrednost < 0,0001)	
Stopa objektivnog odgovora (%) kod pacijenata sa merljivom bolešću		
N	289	306
Stopa odgovora	12,8%	31,4%
	(p -vrednost < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 miliona i.j. 3 puta nedeljno

^b Bevacizumab 10 mg/kg jednom u dve nedelje

Ukupno preživljavanje		
Medijana (meseci)	21,3	23,3
Hazard ratio 95% CI	0,91 0,76; 1,10 (p-vrednost = 0,3360)	

Eksplorativni multivarijantni *Cox*-ov model regresije, sa selekcijom unazad (engl. "*backward selection*"), pokazao je da su sledeći prognostički faktori na početku bili jako povezani sa preživljavanjem, nezavisno od terapije: pol, broj belih krvnih ćelija, trombociti, gubitak telesne mase u poslednjih 6 meseci pre ulaska u studiju, broj metastaza, zbir najdužeg prečnika ciljane lezije, *Motzer*-ov skor. Prilagodavanjem za navedene

faktore na početku dobijen je *hazard ratio* terapije od 0,78 (95% CI [0,63;0,96], $p=0,0219$), koji ukazuje da je rizik od smrtnog ishoda kod pacijenata u grupi na terapiji bevacizumabom + IFN alfa-2a bio 22% manji, nego kod pacijenata koji su primali IFN alfa-2a.

Kod 97 pacijenata u grupi koja je primala IFN alfa-2a i 131 pacijenta u grupi koja je primala bevacizumab smanjena je doza IFN alfa-2a sa 9 miliona IU na 6 ili 3 miliona IU tri puta nedeljno, kako je prethodno određeno protokolom. Analiza podgrupa pokazala je da smanjenje doze IFN alfa-2a nije uticalo na efikasnost kombinacije bevacizumaba i IFN alfa-2a na osnovu stope preživljavanja bez progresije bolesti u posmatranom vremenu. Kod 131 pacijenta koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održavana na 6 ili 3 miliona i.j. tokom studije, stopa preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 73% nakon 6, 52% nakon 12 meseci, odnosno 21% nakon 18 meseci, u poređenju sa stopama od 61%, 43% odnosno 17% u ukupnoj populaciji pacijenata koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Ovo je bila randomizovana, dvostruko slepa klinička studija faze II u kojoj je ispitivana primena bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg svake dve nedelje u poređenju sa istom dozom bevacizumaba u kombinaciji sa 150 mg erlotiniba dnevno, kod pacijenata sa metastatskim svetloćelijskim RCC. Ukupno je 104 pacijenta randomizovano u dve terapijske grupe: 53 na terapiji bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg jednom u dve nedelje, u kombinaciji sa placebo, a 51 na terapiji bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg jednom u dve nedelje u kombinaciji sa erlotinibom u dozi od 150 mg dnevno. Analiza primarnih parametara praćenja ispitivanja pokazala je odsustvo razlike između grupe koja je primala bevacizumab + placebo i grupe koja je primala bevacizumab + erlotinib (medijana PFS 8,5 u poređenju sa 9,9 meseci). Sedam pacijenata u svakoj od grupa postiglo je objektivni odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije dovelo do poboljšanja ukupnog preživljavanja (OS) (HR = 1,764; $p=0,1789$), trajanja objektivnog odgovora (6,7 prema 9,1 meseci) niti vremena do progresije simptoma (HR = 1,172; $p=0,5076$).

AVF0890

Ovo je bilo randomizovano ispitivanje II faze da se uporede efikasnost i bezbednost primene bevacizumaba u poređenju sa placebo. Ukupno je randomizovano 116 pacijenata koji primaju bevacizumab u dozi od 3 mg/kg jednom u dve nedelje ($n=39$), 10 mg/kg jednom u dve nedelje; ($n=37$), ili placebo ($n=40$). Preliminarna analiza je pokazala značajno produženje vremena do progresije bolesti u grupi koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u poređenju sa grupom koja je primala placebo (*hazard ratio* 2.55; $p<0,001$). Postojala je i mala razlika, graničnog značaja, između vremena do progresije bolesti u grupi koja je primala dozu od 3 mg/kg i grupe koja je primala placebo (*hazard ratio* 1,26; $p=0,053$). Četiri pacijenta, koja su primala bevacizumab u dozi od 10mg/kg, imala su objektivni (parcijalni) odgovor, ORR za dozu od 10 mg/kg iznosila je 10%.

Epitelijalni kancer ovarijuma, jajovoda i primarni peritonealni kancer

Prva linija terapije kancera ovarijuma

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom ispitivani su u dve studije faze III (GOG-0218 i BO17707), gde je procenjivan efekat dodavanja bevacizumaba karboplatinu i paklitakselu u poređenju sa primenom samo hemioterapije.

GOG-0218

GOG-0218 je multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija faze III, sa 3 ispitivane grupe pacijenata, koja je procenjivala efekat dodavanja bevacizumaba odobrenom hemioterapijskom režimu (karboplatina i paklitaksel) kod pacijenata sa uznapredovalim (stadijumima IIb, IIc i IV prema FIGO klasifikaciji, verzija iz 1988. godine) epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda i primarnim peritonealnim kancerom.

Pacijenti koji su prethodno primali terapiju bevacizumabom ili sistemsku antitumorsku terapiju za kancer ovarijuma (npr. hemioterapiju, terapiju monoklonskim antitelima, terapiju sa inhibitorima tirozin kinaze, ili hormonsku terapiju) ili radioterapiju abdomena ili karlice su bili isključeni iz ispitivanja.

Ukupno 1873 pacijenata bilo je randomizovano u jednakim odnosima u sledeće tri grupe:

- CPP grupa: pet ciklusa placeba (započet u drugom ciklusu) u kombinaciji sa karboplatinom (PIK 6) i paklitakselom (u dozi od 175 mg/m²) tokom 6 ciklusa, a zatim samo placebo, do ukupno 15 meseci terapije.
- CPB15 grupa: pet ciklusa primene bevacizumaba (u dozi od 15mg/kg svake 3 nedelje, započet u drugom ciklusu) u kombinaciji sa karboplatinom (PIK 6) i paklitakselom (175 mg/m²) tokom 6 ciklusa, a zatim samo placebo, do ukupno 15 meseci terapije.
- CPB15+ grupa: pet ciklusa bevacizumaba (u dozi od 15mg/kg svake 3 nedelje, započet u drugom ciklusu) u kombinaciji sa karboplatinom (PIK 6) i paklitakselom (175 mg/m²) tokom 6 ciklusa, a zatim bevacizumab kao monoterapija do ukupno 15 meseci terapije.

Većina pacijenata koji su uključeni u studiju su bili pripadnici bele rase (87% u sve tri grupe); medijana starosti je bila 60 godina u grupama CPP i CPB 15, i 59 godina u grupi CPB15+; 29% pacijenata u grupama CPP ili CPB15 i 26% u grupi CPB15+ su bili stariji od 65 godina. Uopšteno, približno 50% pacijenata je imalo GOG (engl. *Gynecologic Oncology Group*) funkcionalni status 0 (engl. *Performance Status*, PS) na početku lečenja, 43% GOG PS skor 1 i 7% GOG PS skor 2. Najveći broj pacijenata je bolovao od epitelijalnog kancera ovarijuma (82% u grupama CPP i CPB15 i 85% u grupi CPB15+), zatim od primarnog peritonealnog karcinoma (16% u grupi CPP, 15% u grupi CPB15 i 13% u grupi CPB15+) i kancera jajovoda (1% u grupi CPP, 3% u grupi CPB15 i 2% u grupi CPB15+). Većina pacijenata je imala, prema histološkom nalazu, serozni adenokarcinom (85% u grupama CPP i CPB15, 86% u grupi CPB15+). Uopšteno, približno 34% pacijenta je prema FIGO klasifikaciji imalo oboljenje u stadijumu III sa optimalno odstranjenom tumorskom masom (engl. *debulking*), ali uz veliki rezidualni tumor, 40% pacijenata je imalo oboljenje stadijuma III sa suboptimalno odstranjenom tumorskom masom, a 26% pacijenata je imalo oboljenje stadijuma IV.

Primarni parametar praćenja je bio preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) na osnovu procene istraživača o progresiji bolesti, koja se zasniva na nalazima radioloških snimanja ili vrednostima CA-125 ili pogoršanju simptoma prema protokolu. Dodatno je sprovedena i analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi sa povećanjem vrednosti CA-125, kao i nezavisna procena PFS-a koja je određena na osnovu radioloških nalaza.

Studija je postigla svoj primarni cilj poboljšanje PFS-a. U poređenju sa pacijentima koji su primali samo hemioterapiju (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji, pacijenti koju su primali bevacizumab u dozi od 15 mg/kg na 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom i zatim nastavljali da primaju samo bevacizumab (CPB15+), imali su klinički i statistički značajno poboljšanje PFS-a.

Kod pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom, ali nisu nastavili da primaju samo bevacizumab (CPB15), nije primećeno klinički značajno poboljšanje PFS-a.

Rezultati studije su prikazani u tabeli 16.

Tabela 16: Rezultati efikasnosti iz studije GOG-0218

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijana PFS (meseci)	10,6	11,6	14,7
Hazard ratio (95% CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrednost ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektivna stopa odgovora ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% pacijenata sa objektivnim	63,4	66,2	66,0

odgovorom			
p-vrednost		0,2341	0,2041
Ukupno preživljavanje (OS) ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijana (meseci)	40,6	38,8	43,8
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vrednost ³		0,2197	0,0641

¹ Istraživači su procenjivali PFS specificiran u GOG protokolu (nije bilo cenzure za povećanje vrednosti CA-125 ni za NPT pre progresije bolesti) sa poslednjim datumom 25.02.2010.

² u odnosu na kontrolnu grupu, stratifikovani *hazard ratio*

³ p-vrednost jednostranog log-rank testa

⁴ granica p-vrednosti od 0,0116

⁵ Pacijenti sa merljivom bolešću prilikom uključanja u studiju

⁶ Finalna analiza ukupnog preživljavanja je sprovedena kada je kod 46,9% pacijenata prijavljen smrtni ishod

Prethodno definisane PFS analize su izvršene sa krajnjim datumom 29. septembar 2009. Rezultati ovih analiza su sledeći:

- Protokolom definisana analiza PFS koju su procenjivali istraživači (bez cenzurisanja za povećanje vrednosti CA-125 ili terapije koja nije bila po protokolu (NPT)), pokazala je stratifikovan *hazard ratio* od 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, p-vrednost jednostranog log-rank testa <0,0001) kada je CPB15+ grupa poređena sa CPP, sa medijanom PFS 10,4 meseca u CPP grupi i 14,1 meseci u CPB15+ grupi.
- Primarna analiza PFS koju su procenjivali istraživači (cenzura za povećanje vrednosti CA-125 i NPT) pokazala je stratifikovan *hazard ratio* od 0,62 (95%CI: 0,52-0,75, p-vrednost jednostranog log-rank testa <0,0001) kada je CPB15+ grupa poređena sa CPP grupom, sa medijanom PFS 12 meseci u CPP grupi i 18,2 meseca u CPB15+ grupi.
- Analiza PFS koja je određena procenom nezavisne komisije (cenzura NPT) pokazala je stratifikovani *hazard ratio* od 0,62 (95%CI: 0,50-0,77, p-vrednost jednostranog log-rank testa <0,0001) kada je CPB15+ grupa poređena sa CPP grupom, sa medijanom PFS 13,1 mesec u CPP grupi i 19,1 mesec u CPB15+ grupi.

Analize PFS podgrupa prema stadijumima bolesti i statusu smanjenja tumorske mase (engl. *debulking*) su prikazane u Tabeli 17. Ovi rezultati pokazuju robusnost analize PFS koja je pokazana u Tabeli 16.

Tabela 17: PFS¹ rezultati prema stadijumu bolesti i *debulking* statusu iz studije GOG-0218

Randomizovani pacijenti u stadijumu III bolesti kod kojih je urađen optimalni <i>debulking</i> ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medijana PFS (meseci)	12,4	14,3	17,5
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizovani pacijenti u stadijumu III bolesti kod kojih je urađen suboptimalni <i>debulking</i>			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medijana PFS (meseci)	10,1	10,9	13,9
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizovani pacijenti u stadijumu IV bolesti			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)

Medijana PFS (meseći)	9,5	10,4	12,8
Hazard ratio (95% CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Istraživači su procenjivali PFS kako je definisano u GOG protokolu (nije bilo cenzura za povećanje vrednosti CA-125, niti cenzure za NPT pre progresije bolesti) sa poslednjim datumom 25.02.2010

² Sa velikim rezidualnim tumorom

³ 3,7% od ukupnog broja randomizovanih pacijenata je bilo u stadijumu bolesti IIIB

⁴ U odnosu na kontrolnu grupu.

BO17707 (ICON7)

BO17707 studija je bila studija faze III, multicentrična, randomizovana, kontrolisana otvorena studija na dve grupe pacijenata, koja je poredila efekat dodavanja bevacizumaba karboplatini i paklitakselu kod pacijenata obolelih od epitelijalnog karcinoma ovarijuma, jajovoda i primarnog peritonealnog kancera, sa FIGO stadijumom I ili IIA (samo stepena 3 ili sa histologijom svetloćelijskog kancera; n=142) ili FIGO stadijumom IIB-IV (svih stepena i svih histoloških tipova, n=1386), nakon hirurške intervencije (NCI-CTCAE v.3). U ovoj studiji korišćena je FIGO klasifikacija, verzija iz 1988. godine.

Pacijenti koji su prethodno primali terapiju bevacizumabom ili sistemsku antitumorsku terapiju za lečenje kancera ovarijuma (npr. hemioterapiju, terapiju monoklonskim antitelima, terapiju sa inhibitorima tirozin kinaze, ili hormonsku terapiju) ili radioterapiju abdomena ili karlice su bili isključeni iz ispitivanja.

Ukupno 1528 pacijenata bilo je randomizovano u jednakim odnosima u sledećim grupama:

- CP grupa: karboplatin (PIK 6) i paklitaksel (u dozi od 175 mg/m²) tokom 6 ciklusa na 3 nedelje
- CPB7,5+ grupa: karboplatin (PIK 6) i paklitaksel (u dozi od 175 mg/m²) tokom 6 ciklusa na 3 nedelje u kombinaciji sa bevacizumabom (u dozi od 7,5 mg/kg svake tri nedelje) do 12 meseci (primena bevacizumaba je započinjana u drugom ciklusu hemioterapije ukoliko je terapija započeta unutar 4 nedelje od hirurške intervencije ili u prvom ciklusu ukoliko je terapija započeta nakon više od 4 nedelje od hirurške intervencije).

Većina pacijenata uključenih u studiju su bili pripadnici bele rase (96%), medijana starosti je bila 57 godina u obe ispitivane grupe, 25% pacijenata u svakoj grupi je bilo starije od 65 godina, i približno 50% pacijenata je imalo ECOG PS 1; 7% pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi je imalo ECOG PS 2. Većina pacijenata je bolovala od epitelijalnog karcinoma ovarijuma (87,7%), zatim primarnog peritonealnog kancera (6,9%) i karcinoma jajovoda (3,7%), ili mešoviti karcinom sva 3 tipa (1,7%). Većina pacijenata je imala FIGO stadijum III (68% u obe grupe), zatim FIGO stadijum IV (13% i 14%), FIGO stadijum II (10% i 11%) i FIGO stadijum I (9% i 7%). Većina pacijenata u obe ispitivane grupe (74% i 71%) je imala slabo diferenciran primarni tumor u trenutku uključivanja u studiju (stepen 3). Incidenca svake histološke podgrupe epitelijalnog kancera ovarijuma bila je slična u obe ispitivane grupe: 69% pacijenata u svakoj terapijskoj grupi je bolovalo od seroznog adenokarcinoma.

Primarni parametar praćenja je bio PFS procenjen od strane istraživača uz upotrebu RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST).

Studija je postigla primarni cilj, poboljšanje PFS. U poređenju sa pacijentima lečenim samo hemioterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji, pacijenti koji su primili bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom i koji su nastavili da primaju bevacizumab do najviše 18 ciklusa, imali su statistički značajno poboljšanje PFS-a.

Rezultati studije prikazani su u Tabeli 18.

Tabela 18: Rezultati efikasnosti iz studije BO17707 (ICON7)

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)		
	CP	CPB7,5+

	(n = 764)	(n = 764)
Medijana PFS (meseći) ²	16,9	19,3
Hazard ratio [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-vrednost = 0,0185)	
Stopa objektivnog odgovora ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Stopa odgovora	54,9%	64,7%
	(p-vrednost = 0,0188)	
Ukupno preživljavanje ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medijana (meseći)	58,0	57,4
Hazard ratio [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-vrednost = 0,8910)	

¹ kod pacijenata sa merljivom bolešću prilikom uključivanja u studiju.

² PFS analiza procenjena od strane istraživača sa krajnjim datumom 30.11.2010.

³ Finalna analiza ukupnog preživljavanja je sprovedena kada je kod 46,7% pacijenata prijavljen smrtni ishod sa 31. martom 2013. kao datumom preseka.

Primarna analiza PFS-a procenjenog od strane istraživača sa krajnjim datumom 28.02.2010. pokazala je nestratifikovani hazard ratio od 0,79 (95% CI: 0,68 – 0,91, p-vrednost dvostranog log-rank testa 0,0010) sa medijanom PFS od 16,0 meseci u CP grupi i 18,3 meseca u CPB7,5+ grupi.

Analize PFS podgrupa prema stadijumima bolesti i *debulking* statusu su prikazani u Tabeli 19. Ovi rezultati pokazuju robusnost analize PFS koja je pokazana u Tabeli 18.

Tabela 19: PFS¹ rezultati prema stadijumu bolesti i *debulking* statusu iz studije BO17707 (ICON7)

Randomizovani pacijenti u stadijumu III kod kojih je urađen optimalni <i>debulking</i> ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medijana PFS (meseći)	17,7	19,3
Hazard ratio (95% CI) ⁴	0,89 (0,74; 1,07)	
Randomizovani pacijenti u stadijumu III bolesti kod kojih je urađen suboptimalni <i>debulking</i> ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medijana PFS (meseći)	10,1	16,9
Hazard ratio (95% CI) ⁴	0,67 (0,52; 0,87)	
Randomizovani pacijenti u stadijumu IV bolesti		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medijana PFS (meseći)	10,1	13,5
Hazard ratio (95% CI) ⁴	0,74 (0,55; 1,01)	

¹ PFS analiza procenjivana od strane istraživača sa krajnjim datumom 30.11.2010.

² Sa ili bez velikog rezidualnog tumora.

³ 5,8% ukupnog broja randomizovanih pacijenata je bilo u stadijumu bolesti IIIB.

⁴ U odnosu na kontrolnu grupu.

Rekurentni kancer jajnika

Bezbednost i efikasnost bevacizumaba u lečenju rekurentnog epitelijalnog kancera jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog kancera ispitivane su u tri studije faze III (AVF4095g, MO22224 i GOG-0213) sa različitim populacijama pacijentkinja i različitim hemioterapijskim protokolima.

- U studiji AVF4095g procenjujane su efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa karboplatinom i gemcitabinom, praćenih bevacizumabom kao monoterapijom kod pacijentkinja sa platina senzitivnim rekurentnim epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom.
- U studiji GOG-0213 procenjujane su efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom, praćenih bevacizumabom kao monoterapijom kod pacijentkinja sa platina senzitivnim rekurentnim epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom.
- U studiji MO22224 procenjujane su efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa paklitakselom, topotekanom ili pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom kod pacijentkinja sa platina rezistentnim rekurentnim epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom.

AVF4095g

Bezbednost i efikasnost primene bevacizumaba u terapiji pacijenata sa pojavom rekurentnog epitelijalnog kancera ovarijuma, jajovoda ili primarnog peritonealnog kancera, senzitivnog na platinu, koji nisu ranije primali hemioterapiju za rekurentnu bolest ili nisu prethodno primali bevacizumab, ispitivana je u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji faze III (AVF4095g). U studiji je poreden efekat dodavanja bevacizumaba hemioterapiji koja se sastoji od karboplatina i gemcitabina i nastavka primene bevacizumaba kao monoterapije do progresije, u odnosu na primenu samo karboplatina i gemcitabina.

U studiju su uključeni samo pacijenti sa histološki potvrđenim kancerom ovarijuma, jajovoda i primarnim peritonealnim kancerom, kod kojih se javila rekurentna bolest nakon više od 6 meseci nakon primene hemioterapije na bazi platine i koji nisu primili hemioterapiju za rekurentnu bolest, a koji takođe nisu ranije primali bevacizumab, druge VEGF inhibitore niti lekove koji deluju na VEGF receptore.

Ukupno 484 pacijenta sa bolešću koja se može pratiti bilo je randomizovano u odnosu 1:1 u dve grupe:

- Karboplatin (PIK 4, prvog dana) i gemcitabin (u dozi od 1000 mg/m² prvog i osmog dana) sa istovremenom primenom placeba na svake 3 nedelje tokom 6, a najviše 10 ciklusa, nakon čega se primenjuje samo placebo (na svake 3 nedelje) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.
- Karboplatin (PIK 4, prvog dana) i gemcitabin (u dozi od 1000 mg/m² prvog i osmog dana) sa istovremenom primenom bevacizumaba (u dozi od 15 mg/kg, prvog dana) na svake 3 nedelje tokom 6, a najviše 10 ciklusa, nakon čega se primenjuje samo bevacizumab (u dozi od 15 mg/kg na svake 3 nedelje) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Primarni parametar praćenja bio je preživljavanje bez progresije bolesti na osnovu procene istraživača upotrebom RECIST 1.0. Dodatni parametri praćenja su bili objektivan odgovor, trajanje odgovora, ukupno preživljavanje i bezbednost primene. Sprovedena je i nezavisna analiza primarnog parametra praćenja.

Rezultati studije su objedinjeni u Tabeli 20.

Tabela 20: Rezultati efikasnosti iz studije AVF4095g

<u>Preživljavanje bez progresije bolesti</u>				
	Procena istraživača		Procena nezavisne komisije (IRC)	
	Placebo+ K/G (n=242)	bevacizumab + K/G (n=242)	Placebo+ K/G (n=242)	bevacizumab + K/G (n=242)

<i>Nisu izostavljeni za terapiju koja nije po protokolu</i>				
Medijana PFS (meseći)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (95% CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p –vrednost	<0,0001		<0,0001	
<i>Izostavljeni za terapiju koja nije po protokolu</i>				
Medijana PFS (meseći)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard ratio (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p –vrednost	< 0,0001		<0,0001	
Stopa objektivnog odgovora				
	Procena istraživača		Procena nezavisne komisije (IRC)	
	Placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)	Placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)
% pacijenata sa objektivnim odgovorom	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p –vrednost	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljavanje				
	Placebo+ K/G (n = 242)		bevacizumab + K/G (n = 242)	
Medijana (meseći)	32,9		33,6	
Hazard ratio (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]			
p-vrednost	0,6479			

Analize preživljavanja bez progresije bolesti po podgrupama prema pojavi recidiva u odnosu na poslednju terapiju platinom su objedinjene u Tabeli 21.

Tabela 21: Preživljavanje bez progresije bolesti izraženo kao vreme od poslednje terapije platinom do pojave recidiva

Vreme od poslednje terapije platinom do pojave recidiva	Procena istraživača	
	Placebo+ K/G (n = 242)	bevacizumab + K/G (n = 242)
6- 12 meseci (n=202)		
Medijana	8,0	11,9
Hazard ratio (95% CI)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 meseci (n=282)		
Medijana	9,7	12,4
Hazard ratio (95% CI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

GOG-0213, randomizovana, kontrolisana, otvorena studija faze III, procenjivala je bezbednost i efikasnost bevacizumaba u terapiji pacijenata sa platina senzitivnim, rekurentnim epitelijalnim kancerom ovarijuma, jajovoda ili primarnim peritonealnim kancerom, koji nisu prethodno primali hemioterapiju za lečenje recidiva. Prethodna antiangiogena terapija nije bila kriterijum za isključivanje. Studija je procenjivala efekat dodavanja bevacizumaba terapiji karboplatinom i paklitakselom i nastavka primene bevacizumaba kao monoterapije do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti u poređenju sa terapijom koju čine samo karboplatin i paklitaksel.

Ukupno 673 pacijenta bilo je randomizovano u jednakim odnosima u sledeće dve grupe:

- CP grupa: karboplatin (PIK 5) i paklitaksel (u dozi od 175 mg/m² intravenski) svake 3 nedelje tokom 6, a najviše 8 ciklusa.

- CPB grupa: karboplatin (PIK 5) i paklitaksel (u dozi od 175 mg/m² intravenski) i istovremena primena bevacizumaba (u dozi od 15 mg/kg) svake 3 nedelje tokom 6, a najviše 8 ciklusa, i zatim bevacizumab (u dozi od 15 mg/kg svake 3 nedelje) kao monoterapija do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Većina pacijenata u obe grupe, CP (80,4%) i CPB (78,9%), bili su pripadnici bele rase. Medijana starosti je iznosila 60 godina u CP grupi i 59 godina u CPB grupi. Većina pacijenata (CP:64,6%; CPB: 68,8%) su bili u starosnoj kategoriji <65 godina. Na početku ispitivanja, većina pacijenata u obe terapijske grupe je imala GOG PS (funkcionalni status) 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) ili 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). GOG PS 2 je prijavljen na početku ispitivanja kod 0,9% pacijenata u CP grupi i 1,2% pacijenata u CPB grupi.

Primarni parametar efikasnosti je bio ukupno preživljavanje (OS). Glavni sekundarni parametar praćenja efikasnosti bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Rezultati su prikazani u Tabeli 22.

Tabela 22. Rezultati efikasnosti^{1,2} iz studije GOG-0213

Primarni parametar praćenja		
Ukupno preživljavanje (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medijana OS (meseci)	37,3	42,6
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-vrednost	0,0447	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) (registracioni formular) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1, 014]	
p-vrednost	0,0683	
Sekundarni parametar praćenja		
Preživljavanje bez progresije (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medijana PFS (meseci)	10,2	13,8
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-vrednost	<0,0001	

¹ Finalna analiza

² Procene tumora i evaluacije odgovora su procenjene od strane istraživača upotrebom GOG RECIST kriterijuma. (Revidirani RECIST vodič (verzija 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a *Hazard ratio* je određen korišćenjem Cox-ovog modela proporcionalnog rizika, stratifikovanog prema dužini trajanja intervala bez primene platine pre uključivanja u ovu studiju putem eCRF (engl. *electronic case report form*, eCRF) i statusa sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da/Ne (Da= randomizovani u grupu za citoredukciju ili randomizovani za grupu bez citoredukcije; Ne= nije pogodan kandidat ili nije dao pristanak za citoredukciju)

^b stratifikovani prema dužini trajanja intervala bez terapije pre uključivanja u ovu studiju, u skladu sa podacima u registracionom formularu i statusom sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da/Ne.

Ispitivanje je ispunilo primarni cilj - povećanje ukupnog preživljavanja. Terapija bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom (karboplatin i paklitaksel) tokom 6, do najviše 8 ciklusa, praćena bevacizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti rezultirala je, kada su prikupljeni podaci dobijeni putem eCRF, klinički važnim i statistički značajnim poboljšanjem ukupnog preživljavanja u poređenju sa terapijom samo karboplatinom i paklitakselom.

MO22224

U studiji MO22224 procenjivane su efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom za lečenje platina rezistentnog rekurentnog epitelijalnog kancera ovarijuma, jajovoda ili primarnog peritonealnog kancera. Ova studija predstavlja otvoreno, randomizovano ispitivanje faze III u dve grupe, u kojem se procenjivala primena bevacizumaba i hemioterapije (HT+BV) u odnosu na primenu samo hemioterapije (HT).

U studiju je uključena ukupno 361 pacijentkinja. Pacijentkinje su primale ili samo hemioterapiju (paklitaksel, topotekan ili pegilovani lipozomalni doksorubicin (PLD)) ili hemioterapiju u kombinaciji sa bevacizumabom:

- Grupa HT (samo hemioterapija):

- paklitaksel u dozi od 80 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije 1, 8, 15. i 22. dana svake 4 nedelje;
- topotekan u dozi od 4 mg/m² u obliku 30-minutne intravenske infuzije 1, 8. i 15. dana svake 4 nedelje. Alternativno, mogla je da se primenjuje doza od 1,25 mg/m² tokom 30 minuta od 1. do 5. dana svake 3 nedelje;
- PLD u dozi od 40 mg/m² u obliku intravenske infuzije brzinom od 1 mg/min samo 1. dana svake 4 nedelje. Nakon 1. ciklusa lek je mogao da se primenjuje u obliku jednosatne infuzije.
- Grupa HT+BV (hemioterapija i bevacizumab):
 - odabrana hemioterapija kombinovana je sa bevacizumabom primenjenim u dozi od 10 mg/kg intravenski svake 2 nedelje (ili sa bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg svake 3 nedelje ako se radilo o kombinaciji sa topotekanom u dozi od 1,25 mg/m² od 1. do 5. dana svake 3 nedelje).

Pacijentkinje koje su mogle biti uključene u ispitivanje imale su epitelijalni kancer ovarijuma, kancer jajovoda ili primarni peritonealni kancer koji je progredirao unutar < 6 meseci od prethodne terapije platinom, koja je obuhvatala najmanje 4 ciklusa terapije platinom. Pacijentkinje su morale da imaju očekivan životni vek od ≥ 12 nedelja i prethodno nisu smele da budu podvrgnute radioterapiji karlice ili abdomena. Većina pacijentkinja imala je bolest stadijuma IIIC ili stadijuma IV prema FIGO klasifikaciji. Većina pacijentkinja u obe grupe imala je ECOG funkcionalni status 0 (HT: 56,4% naspram HT+BV: 61,2%). Procenat pacijentkinja sa ECOG funkcionalnim statusom 1 odnosno ≥ 2 iznosio je 38,7% odnosno 5,0% u grupi koja je primala HT i 29,8% odnosno 9,0% u grupi koja je primala HT+BV. Podaci o rasi su dostupni za 29,3% pacijentkinja i gotovo sve su bile pripadnice bele rase. Medijana starosti pacijentkinja bila je 61,0 godinu (raspon 25-84 godine). Ukupno 16 pacijentkinja (4,4%) bilo je starije od 75 godina. Ukupna stopa prekida terapije zbog neželjenih dejstava iznosila je 8,8% u grupi HT i 43,6% u grupi HT+BV (uglavnom zbog neželjenih dejstava 2-3. stadijuma), a medijana vremena do prekida terapije u grupi HT+BV bila je 5,2 meseca u poređenju sa 2,4 meseca u grupi HT. Stope prekida terapije zbog neželjenih dejstava u podgrupi pacijentkinja starijih od 65 godina iznosile su 8,8% u grupi HT i 50,0% u grupi HT+BV. *Hazard ratio* za preživljavanje bez progresije bolesti iznosio je 0,47 (95% CI: 0,35; 0,62) za podgrupu pacijentkinja mlađih od 65 godina, odnosno 0,45 (95% CI: 0,31; 0,67) za podgrupu starosti ≥ 65 godina.

Primarni parametar praćenja bio je preživljavanje bez progresije bolesti, dok su sekundarni parametri praćenja bili stopa objektivnog odgovora i ukupno preživljavanje. Rezultati su prikazani u Tabeli 23.

Tabela 23 Rezultati efikasnosti iz studije MO22224

<u>Primarni parametar praćenja</u>		
Preživljavanje bez progresije bolesti*		
	HT (n=182)	HT+BV (n=179)
Medijana (meseći)	3,4	6,7
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-vrednost	<0,0001	
<u>Sekundarni parametri praćenja</u>		
Stopa objektivnog odgovora**		
	HT (n=144)	HT+BV (n=142)
% pacijenata sa objektivnim odgovorom	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p –vrednost	0,0007	
Ukupno preživljavanje (završna analiza)***		
	HT (n=182)	HT+BV (n=179)
Medijana ukupnog preživljavanja (meseći)	13,3	16,6
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-vrednost	0,2711	

Sve analize prikazane u ovoj tabelu spadaju u stratifikovane analize.

* Završni dan prikupljanja podataka za primarnu analizu bio je 14. novembar 2011.

** Randomizovane pacijentkinje sa merljivom bolešću na početku ispitivanja.

*** Završna analiza ukupnog preživljavanja sprovedena je nakon što je prijavljen smrtni ishod kod 266 pacijentkinja, što predstavlja 73,7% uključenih pacijentkinja.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj, produženje preživljavanja bez progresije bolesti. U poređenju sa pacijentkinjama koje su zbog platina rezistentne rekurentne bolesti lečene samo hemioterapijom (paklitaksel, topotekan ili PLD), pacijentkinje koje su primale bevacizumab u dozi od 10 mg/kg svake 2 nedelje (ili u dozi od 15 mg/kg svake 3 nedelje ako se radilo o kombinaciji sa topotekanom u dozi od 1,25 mg/m² od 1. do 5. dana svake 3 nedelje) u kombinaciji sa hemioterapijom i nastavile da primaju bevacizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti imale su statistički značajno poboljšanje preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). Eksplorativne analize PFS-a i OS-a (ukupno preživljavanje) prema hemioterapijskoj kohorti (paklitaksel, topotekan i PLD) su objedinjene u Tabeli 24.

Tabela 24: Eksploratorne analize PFS-a i OS-a prema hemioterapijskoj kohorti

	HT	HT+BV

Paklitaksel	n=115	
Medijana PFS (meseći)	3,9	9,2
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Medijana OS (meseći)	13,2	22,4
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekan	n=120	
Medijana PFS (meseći)	2,1	6,2
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medijana OS (meseći)	13,3	13,8
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n=126	
Medijana PFS (meseći)	3,5	5,1
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medijana OS (meseći)	14,1	13,7
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Karcinom grlića materice

GOG-0240

Efikasnost i bezbednost bevacizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i topotekan) u terapiji pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice bile su procenjivane u studiji GOG-0240, randomizovanoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze III, sa 4 grupe.

Ukupno 452 pacijentkinje bile su randomizovane da prime jedan od sledećih protokola:

- Paklitaksel u dozi od 135 mg/m² intravenski tokom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana, na svake 3 nedelje (q3w); ili
Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana, na svake 3 nedelje; ili
Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 1. dana, na svake 3 nedelje.
- Paklitaksel u dozi od 135 mg/m² intravenski tokom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana, na svake 3 nedelje; ili
Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana, na svake 3 nedelje; ili
Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m² intravenski 1. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana, na svake 3 nedelje.
- Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m² intravenski tokom 30 minuta od 1. do 3. dana, na svake 3 nedelje.
- Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² intravenski tokom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m² intravenski tokom 30 minuta od 1. do 3. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana, na svake 3 nedelje.

Pacijentkinje koje su mogle biti uključene u ispitivanje imale su perzistentni, rekurentni ili metastatski karcinom skvamoznih ćelija, adenoskvamozni karcinom ili adenokarcinom grlića materice koji nisu odgovorili na terapiju hirurškom intervencijom i/ili radioterapijom a koje ranije nisu lečene bevacizumabom ili drugim VEGF inhibitorima niti lekovima koji deluju na VEGF receptore.

Medijana starosti iznosila je 46,0 godina (raspon: 20-83) u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 48,0 godina (raspon: 22-85) u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab; 9,3%

pacijentkinja u grupi koja je primala samo hemioterapiju i 7,5% pacijentkinja u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab imale su preko 65 godina.

Od 452 pacijentkinje randomizovane na početku ispitivanja, većina su bile pripadnice bele rase (80,0% u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 75,3% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab), sa skvamocelularnim karcinomom (67,1% u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 69,6% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab), sa perzistentnom/rekurentnom bolešću (83,6% u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 82,8% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab), sa 1-2 metastatske lokacije (72,0% u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 76,2% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab), sa zahvaćenim limfnim čvorovima (50,2% u grupi pacijentkinja koje su primale samo hemioterapiju i 56,4% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab), i sa intervalom bez primene platine (engl. *platinum free interval*) \geq 6 meseci (72,5% u grupi pacijenata koja je primala samo hemioterapiju i 64,4% u grupi koja je primala hemioterapiju + bevacizumab).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupno preživljavanje. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali preživljavanje bez progresije bolesti i stopu objektivnog odgovora. Rezultati primarne analize i analize nakon praćenja predstavljeni su u odnosu na terapiju bevacizumabom i u odnosu na terapiju iz kliničke studije u Tabeli 25 i Tabeli 26.

Tabela 25: Rezultati efikasnosti iz studije GOG-0240 prema terapiji bevacizumabom

	Hemioterapija (n=225)	Hemioterapija + bevacizumab (n=227)
Primarni parametar praćenja		
Ukupno preživljavanje – Primarna analiza⁶		
Medijana (meseći) ¹	12,9	16,8
Hazard ratio [95% CI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrednost ⁵ = 0,0132)	
Ukupno preživljavanje – Analiza praćenja⁷		
Medijana (meseći) ¹	13,3	16,8
Hazard ratio [95% CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrednost ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundarni parametri praćenja		
Preživljavanje bez progresije – Primarna analiza⁶		
Medijana PFS (meseći) ¹	6,0	8,3
Hazard ratio [95% CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrednost ⁵ <0,0001)	
Najbolji ukupni odgovor – Primarna analiza⁶		
Pacijenti koji su odgovorili na terapiju (Stopa odgovora ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% CI za stope odgovora ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Razliku u stopama odgovora	11,60%	
95% CI za razliku u stopama odgovora ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-vrednost (Hi-kvadrat test)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier-ove procene

² Pacijenti i udeo pacijenata sa najboljim ukupnim odgovorom koji uključuje potvrđeni kompletan ili parcijalni odgovor; udeo pacijenata je računat na broj pacijenata sa merljivom bolešću na početku ispitivanja

³ 95% CI za jedan binominalni uzorak upotrebom *Pearson-Clopper*-ove metode

⁴ Približno 95% CI za razliku dva odnosa korišćenjem metode *Hauck-Anderson*

⁵ log-rank test (stratifikovan)

⁶ Primarna analiza je sprovedena sa datumom preseka 12. decembar 2012. i smatra se finalnom analizom

⁷ Analiza praćenja je sprovedena sa datumom preseka 7. mart 2014.

⁸ p-vrednost je prikazana samo u opisne svrhe

Tabela 26: Rezultati ukupnog preživljavanja iz studije GOG-0240 prema terapiji iz studije

Poređenje terapija	Drugi faktor	Ukupno preživljavanje – Primarna analiza ¹	Ukupno preživljavanje – analiza nakon praćenja ²
		<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	<i>Hazard ratio</i> (95% CI)
Terapija sa bevacizumabom u poređenju sa terapijom bez bevacizumaba	Cisplatin+ Paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs. 14,3 meseci; p=0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs. 15,0 meseci; p=0,0584)
	Topotekan+ Paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs. 11,9 meseci; p=0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs. 12,0 meseci; p=0,1342)
Topotekan+ Paklitaksel u poređenju sa Cisplatin+ Paklitaksel	sa bevacizumabom	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs. 17,5 meseci; p=0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs 17,5 meseci; p= 0,3769)
	bez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs. 14,3 meseci; p=0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 meseci; p=0,6267)

¹ Primarna analiza je sprovedena sa datumom preseka 12. decembra 2012. i smatra se finalnom analizom

² Analiza praćenja je sprovedena sa datumom preseka 7. mart 2014.; sve p-vrednosti su prikazane samo u opisne svrhe

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja bevacizumaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (mikrocelularni i nemikrocelularni karcinom) i karcinoma bubrega i bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloćelijskog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, renalnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega), karcinomu ovarijuma (osim rabdomiosarkoma i tumora germinativnih ćelija), karcinom jajovoda (osim rabdomiosarkoma i tumora germinativnih ćelija), peritonealnom karcinomu (osim blastoma i sarkoma) i karcinom grlića i tela materice.

Gliom visokog stepena

Nije primećena antitumorska aktivnost u dve ranije studije kod ukupno 30-oro dece starije od 3 godine, sa relapsnim ili progresivnim gliomom visokog stepena, kada su lečeni bevacizumabom i irinotekanom (CPT-11). Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se procenila bezbednost i efikasnost bevacizumaba kod dece sa novodijagnostikovanim gliomom velikog stepena.

- U studiji kod jedne grupe pacijenata (PBTC-022), 18-oro dece sa rekurentnim ili progresivnim gliomom velikog stepena, koji nije lociran na moždanom stablu (uključujući i 8 sa glioblastomom [SZO stepen IV], 9 sa anaplastičnim astroцитomom [stepena III] i 1 sa anaplastičnim oligodendrogliomom [stepena III]) lečeno je bevacizumabom (u dozi od 10 mg/kg) u razmaku od dve nedelje, a zatim bevacizumabom u kombinaciji sa CPT-11 (u dozi od 125 – 350 mg/m²) na svake dve nedelje do progresije bolesti. Nije bilo objektivnih (parcijalnih ili kompletnih) radioloških odgovora (prema *MacDonald* kriterijumima). Toksičnost i neželjene reakcije uključivali su arterijsku hipertenziju i umor, kao i ishemiju CNS-a sa akutnim neurološkim deficitom.
- U retrospektivnom praćenju uzorka ispitanika u okviru jedne ustanove, 12-oro dece (od 2005. do 2008.) sa relapsom ili progresivnim gliomom velikog stepena (3 sa stepenom IV, 9 sa stepenom III prema SZO), lečeno je bevacizumabom (u dozi od 10 mg/kg) i irinotekanom (u dozi od 125 mg/m²), na svake 2 nedelje. Nije bilo potpunog odgovora, a primećena su 2 parcijalna odgovora (prema *MacDonald* kriterijumima).

U randomizovanoj studiji faze II (BO25041) ukupno 121 pacijent uzrasta ≥ 3 godine do < 18 godina sa novodijagnostikovanim supratentorijalnim, infratentorijalnim cerebralnim ili pedunkularnim gliomom velikog stepena lečeno je postoperativno radioterapijom (RT) i adjuvantno temozolomidom (T) sa ili bez bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg, intravenski, svake 2 nedelje.

Studija nije postigla svoj primarni parametar praćenja, da pokaže značajno poboljšanje preživljavanja bez događaja (engl. *event free survival*, EFS), koji je procenjivala Centralna komisija za radiološku procenu (engl. *Central Radiology Review Committee (CRRC)-assessed*), u grupi koja je pored RT/T primala i bevacizumab u poređenju sa grupom koja je primala samo RT/T (HR= 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Rezultati su bili u skladu sa rezultatima iz različitih analiza osetljivosti kod klinički relevantnih podgrupa. Rezultati za sve sekundarne parametre praćenja (procena EFS od strane istraživača, stopa objektivnog odgovora-ORR i ukupno preživljavanje-OS) nisu pokazali poboljšanje u grupi koja je pored RT/T primala i bevacizumab u poređenju sa grupom koja je primala samo RT/T.

Primena bevacizumaba u kombinaciji sa RT/T, nije pokazala kliničku korist u studiji BO25041 kod 60 ispitivane dece kod kojih je novodijagnostikovani supratentorijalni, infratentorijalni cerebelarni ili pedunkularni gliom velikog stepena (videti odeljak 4.2. o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Sarkom mekih tkiva

U randomizovanoj studiji faze II (BO20924) ukupno 154 pacijenta uzrasta od ≥ 6 meseci do <18 godina sa novodijagnostikovanim metastatskim rabdomiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji ne pripada tipu rabdomiosarkoma, lečeni su standardnom terapijom (uvodno lečenje režimom IVADO/IVA+/- lokalna terapija, a nakon toga terapija održavanja vinorelbinom i ciklofosfamidom), sa ili bez bevacizumaba (2,5 mg/kg/nedeljno), tokom ukupnog trajanja terapije od približno 18 meseci. U trenutku završne primarne analize nije pokazana statistički značajna razlika između dve terapijske grupe, u odnosu na primarni parametar praćenja, preživljavanje bez događaja (eng. *event free survival*, EFS), koji je procenjivala nezavisna centralna komisija, sa HR 0,93 (95% CI: 0,61; 1,41; p-vrednost = 0,72). Na osnovu procene nezavisne komisije, razlika u stopi objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) je bila 18% (CI: 0,6% 35,3%) između dve terapijske grupe kod nekolicine pacijenata koji su pre početka terapije imali tumor koji se mogao proceniti i koji su imali potvrđen odgovor pre primene lokalne terapije: 27/75 pacijenata (36,0%; 95% CI: 25,2%, 47,9%) u grupi koja je primala hemioterapiju i 34/63 pacijenata (54,0%; 95% CI: 40,9%, 66,6%) u grupi koja je primala bevacizumab u kombinaciji sa hemioterapijom. Konačna analiza podataka o ukupnom preživljavanju (engl. *overall survival*, OS) ne ukazuje na značajnu kliničku korist dodavanja bevacizumaba hemioterapiji u ovoj populaciji pacijenata.

Dodavanje bevacizumaba standardnoj terapiji nije pokazalo kliničku korist u studiji BO20924, kod 71 pedijatrijskog pacijenta koji je mogao biti procenjen (uzrasta od 6 meseci do manje od 18 godina) sa metastatskim rabdomiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji ne pripada tipu rabdomiosarkoma (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Incidenca neželjenih događaja, uključujući i neželjene događaje stepena ≥ 3 , i ozbiljne neželjene događaje, bila je slična kod obe terapijske grupe. Ni u jednoj terapijskoj grupi nije bilo neželjenih događaja koji su doveli do smrtnog ishoda; svi smrtni slučajevi su povezani sa progresijom bolesti. Čini se da pedijatrijska populacija dobro podnosi dodavanje bevacizumaba u multimodalnoj standardnoj terapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci za bevacizumab dostupni su iz deset kliničkih studija kod pacijenata sa solidnim tumorima. U svim ovim kliničkim studijama bevacizumab je primenjen u obliku intravenske infuzije. Brzina infuzije je zavisila od podnošljivosti, gde se preporučuje inicijalno trajanje infuzije od 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba je bila linearna pri dozama u rasponu od 1 do 10 mg/kg.

Distribucija

Karakteristična vrednost volumena centralnog odeljka (V_c) je bila 2,73 L i 3,28 L za pacijente ženskog, odnosno muškog pola, što je u rasponu koji je bio opisan za IgG i druga monoklonska antitela. Karakteristična vrednost za volumen perifernog odeljka (V_p) je bila 1,69 L i 2,35 L za pacijente ženskog, odnosno muškog pola, kada je bevacizumab primenjen u kombinaciji sa drugim anti-neoplastičnim lekovima. Nakon korekcije po telesnoj masi, pacijenti muškog pola su imali veći V_c (+ 20%) u odnosu na pacijente ženskog pola.

Biotransformacija

Procene metabolizma bevacizumaba kod zečeva nakon pojedinačne intravenske doze od ¹²⁵I-bevacizumaba pokazala je da je njegov metabolički profil sličan očekivanom za nativni molekul IgG koji se ne vezuje za VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba su slični endogenom IgG, tj. primarno se odvijaju putem proteolitičkog katabolizma u telu, uključujući endotelne ćelije, i ne oslanjaju se primarno na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG za FcRn receptor dovodi do zaštite od ćelijskog metabolizma i dugog terminalnog poluvremena eliminacije.

Eliminacija

Vrednost klirensa iznosi u proseku 0,188 L/dan za žene, odnosno 0,220 L/dan za muškarce. Nakon korekcije na osnovu telesne mase, muški pacijenti su imali veći klirens bevacizumaba (+17%) u odnosu na žene. Prema dva uporediva modela, poluvreme eliminacije je 18 dana za tipično ženskog pacijenta i 20 dana za tipično muškog pacijenta.

Male vrednosti albumina i veliko tumorsko opterećenje su generalno indikativni za težinu bolesti. Klirens bevacizumaba je bio približno 30% brži kod pacijenata sa malim vrednostima serumskih albumina i 7% brži kod pacijenata sa većim tumorskim opterećenjem u poređenju sa tipičnim pacijentom sa srednjim vrednostima albumina i tumorskog opterećenja.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Populaciona farmakokinetika je analizirana kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata da se proceni dejstvo demografskih karakteristika. Kod odraslih, rezultati nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici bevacizumaba u odnosu na uzrast.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedena nijedna studija da se ispita farmakokinetika bevacizumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer bubrezi nisu glavni organ metabolizma i ekskrecije bevacizumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nije sprovedena nijedna studija da se ispita farmakokinetika bevacizumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, jer jetra nije glavni organ metabolizma i ekskrecije bevacizumaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba procenjivana je kod 152 pacijenta, dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (od 7 meseci do 21 godine, odnosno od 5,9 do 125 kg) u 4 kliničke studije koristeći populacioni farmakokinetički model. Dobijeni farmakokinetički podaci pokazuju da su klirens i volumen distribucije bevacizumaba uporedivi između pedijatrijskih i pacijenata iz grupe mladih odraslih osoba kada se koriguju za telesnu masu, sa trendom smanjenja izloženosti sa smanjenjem telesne mase. Uzrast nije povezan sa farmakokinetikom bevacizumaba, kada je telesna masa uzeta u obzir.

Farmakokinetika bevacizumaba je dobro okarakterisana pomoću pedijatrijskog populacionog farmakokinetičkog modela za 70 pacijenata u studiji BO20924 (od 1,4 do 17,6 godina; od 11,6 do 77,5 kg) i 59 pacijanata u studiji BO25041 (od 1 do 17 godina; od 11,2 do 82,3 kg). U studiji BO20924, izloženost bevacizumabu je bila manja u poređenju sa odraslim pacijentima pri istoj dozi. U studiji BO25041, izloženost bevacizumabu je bila slična onoj kod odraslih pacijenata pri istoj dozi. U obe studije postojao je trend smanjivanja izloženosti bevacizumabu sa smanjenjem telesne mase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama koje su trajale do 26 nedelja kod cinomolgus majmuna, fizealna displazija je primećena kod mladih životinja kod kojih postoji otvorena zona rasta kosti, pri prosečnim koncentracijama bevacizumaba u serumu ispod očekivanih terapijskih koncentracija u serumu čoveka. Kod kunića, bevacizumab je pokazao inhibiranje zarastanja rana u dozama manjim od preporučene kliničke doze. Dejstvo na zarastanje rana pokazalo se potpuno reverzibilnim.

Nisu sprovedena ispitivanja za procenu mutagenog i karcinogenog potencijala bevacizumaba.

Nisu sprovedene ni specifične studije na životinjama za procenu dejstva na plodnost. Neželjeno dejstvo na plodnost žena se može očekivati jer su ponovljene studije ispitivanja toksičnosti doza na životinjama pokazale inhibiciju maturacije ovarijalnih folikula i smanjenje/odsustvo žutog tela i prateće smanjenje mase ovarijuma i materice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Pokazalo se da bevacizumab ima embriotoksično i teratogeno dejstvo kada se daje kunićima. Prijavljena dejstva uključuju smanjenje telesne mase majke i fetusa, povećani broj fetusnih resorpcija i povećanu incidenciju specifičnih makro i skeletnih fetusnih malformacija. Neželjeni fetusni ishod je prijavljen pri svim ispitivanim dozama, od kojih je najmanja doza dovela do prosečnih koncentracija u serumu koje su oko 3 puta veće od doza kada su ljudi primali dozu od 5 mg/kg svake dve nedelje. Informacije o malformacijama fetusa, koje su primećene nakon stavljanja leka u promet, navedene su u odeljcima 4.6. i 4.8.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Alfa, alfa-trehaloza-dihidrat
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat
Dinatrijum-fosfat, bezvodni
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Profil razgradnje bevacizumaba koji zavisi od koncentracije uočen je kada se bevacizumab razblažuje rastvorima glukoze (5%).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

30 meseci.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog leka dokazana je tokom 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i još dodatnih 48 sati na temperaturi ne višoj od 30°C u sterilnom rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne smeju trajati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je rastvaranje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

ALYMSYS, 100 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa čepom (hlorobutilna guma) koja sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju (1 x 4 mL) i Uputstvo za lek.

ALYMSYS, 400 mg/16 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa čepom (hlorobutilna guma) koja sadrži 400 mg bevacizumaba u 16 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju (1 x 16 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek ALYMSYS treba da priprema zdravstveni radnik u aseptičnim uslovima, kako bi se osigurala sterilnost pripremljenog rastvora. Za pripremu leka ALYMSYS moraju se upotrebiti sterilna igla i špric.

Izvući potrebnu količinu bevacizumaba i razblažiti sterilnim rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) do potrebne zapremine za primenu. Koncentraciju finalnog rastvora bevacizumaba treba održavati u rasponu od 1,4 mg/mL do 16,5 mg/mL. U većini slučajeva potrebna količina leka ALYMSYS može biti razblažena sterilnim rastvorom natrijum-hlorida 0,9% do ukupne zapremine od 100 mL.

Nisu primećene inkompatibilnosti između leka ALYMSYS i polivinil-hloridnih ili poliolefinskih kesa ili setova za infuziju.

Lekove za parenteralnu primenu treba vizuelno prekontrolisati pre primene na prisustvo čestica i promenu boje.

Lek ALYMSYS je namenjen za jednokratnu upotrebu i ne sadrži konzervanse.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Milentija Popovića 5V, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ALYMSYS, 100 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-03769-21-001

ALYMSYS, 400 mg/16 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-03771-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.11.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2022.