

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oyavas 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu*.

Każda fiolka o objętości 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu.

Każda fiolka o objętości 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu.

Zalecenia dotyczące rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

*Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Opalizujący płyn, bezbarwny do żółtawego lub brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oyavas w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Terapia skojarzona produktem Oyavas z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), patrz punkt 5.1.

Terapia skojarzona produktem Oyavas z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Oyavas w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2, patrz punkt 5.1.

Oyavas w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Oyavas w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1).

Oyavas w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.

Oyavas w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (patrz punkt 5.1).

Oyavas w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Oyavas w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF (patrz punkt 5.1).

Oyavas, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wstrząsać fiolką.

Podawanie produktu Oyavas musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Zalecana dawka produktu Oyavas podawana w postaci infuzji dożylniej to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Rozsiany rak piersi (mBC)

Zalecane dawkowanie produktu Oyavas: 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Produkt Oyavas jest podawany jako uzupełnienie chemioterapii opartej na pochodnych platyny przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii do wystąpienia progresji choroby.

Zalecana dawka produktu Oyavas to 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

U pacjentów z NSCLC zaobserwowano korzyści kliniczne zarówno po podaniu dawki 7,5 mg/kg mc. jak i 15 mg/kg mc. (patrz punkt 5.1).

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR w skojarzeniu z erlotynibem

Badanie statusu mutacji w genie EGFR należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu Oyavas w skojarzeniu z erlotynibem. Ważne jest użycie zwalidowanej (potwierdzonej) i rzetelnej metody badania aby uniknąć oznaczeń fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.

Zalecana dawka produktu Oyavas stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem to 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia produktem Oyavas stosowanym w skojarzeniu z erlotynibem aż do wystąpienia progresji choroby.

W celu uzyskania informacji na temat dawkowania i sposobu podawania erlotynibu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego erlotynibu.

Zaawansowany i (lub) rozsiały rak nerki (ang. Metastatic Renal Cell Cancer, mRCC)

Zalecana dawka produktu Oyavas to 10 mg/kg masy ciała raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Leczenie pierwszego rzutu

Produkt Oyavas jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.

Zalecana dawka produktu Oyavas to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny

Produkt leczniczy Oyavas jest stosowany w skojarzeniu albo z karboplatiną i gemcytabiną przez 6 do 10 cykli, albo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem przez 6 do 8 cykli, a następnie w

monoterapii aż do stwierdzenia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Oyavas to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby odpornej na związki platyny

Produkt leczniczy Oyavas jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących leków – paklitakselem, topotekanem (podawany w odstępach tygodniowych) lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Zalecana dawka produktu Oyavas to 10 mg/kg masy ciała raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym. W przypadku stosowania produktu Oyavas w skojarzeniu z topotekanem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie) zalecana dawka produktu Oyavas to 15 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1, badanie MO22224).

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy Oyavas jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem.

Zalecana dawka produktu Oyavas to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale na tej podstawie nie można ustalić dawkowania.

Bewacyzumab nie ma odpowiedniego zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.

Sposób podawania

Oyavas jest przeznaczony do podawania dożylnego. Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli w przypadku 60-minutowego wlewu tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut.

Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie, patrz punkt 4.4.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Podawanego we wlewie produktu Oyavas nie należy podawać ani mieszać z roztworami glukozy. Produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki (patrz punkt 4.8)

Podczas terapii bewacyzumabem pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych bewacyzumabem z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

Pacjentki leczone bewacyzumabem z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.

Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8)

Pacjenci leczeni bewacyzumabem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Oyavas, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przelykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [wg klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania bewacyzumabu u pacjentów z innymi rodzajami przetok.

W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Oyavas.

Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8)

Bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

U chorych przyjmujących bewacyzumab zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Oyavas i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.

Nadciśnienie (patrz punkt 4.8)

Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych bewacyzumabem. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oyavas należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu bewacyzumabu w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczynania terapii.

Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Oyavas.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (patrz punkt 4.8)

Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych bewacyzumabem objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Oyavas. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem u pacjentów, u których wcześniej wystąpił PRES.

Białkomocz (patrz punkt 4.8)

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii bewacyzumabem. Istnieją dowody wskazujące, że białkomocz wszystkich stopni (NCI-CTCAE wersja 3) może być związany z dawką. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy)

był obserwowany u maksymalnie 1,4% pacjentów leczonych bewacyzumabem. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta zespołu nerczycowego (NCI-CTCAE wersja 3).

Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8)

W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Accidents, CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. Transient Ischaemic Attacks, TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarctions, MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących bewacyzumab z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Leczenie bewacyzumabem należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

Zakrzepica zatorowa żył (patrz punkt 4.8)

U pacjentów leczonych bewacyzumabem może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej.

Pacjentki leczone bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył.

U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE wersja 3), należy przerwać stosowanie produktu Oyavas. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3. lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCI-CTCAE wersja 3).

Krwotoki

U pacjentów przyjmujących bewacyzumab występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Produkt Oyavas należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE wersja 3) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych bewacyzumabu w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia produktem Oyavas powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii bewacyzumabem, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i bewacyzumabu (NCI-CTCAE wersja 3).

Krwotok płucny/krwiopłucie

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących bewacyzumab istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, a w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwiopłucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopłuciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Oyavas.

Tętniaki i rozwarstwienia tętnic

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Oyavas należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure, CHF) (patrz punkt 4.8)

W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Oyavas pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE wersja 3) (patrz punkt 4.8).

Neutropenia i infekcje (patrz punkt 4.8)

U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z bewacyzumabem obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.8)

Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu (w tym wstrząsu anafilaktycznego). Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi, należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

Martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz punkt 4.8)

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej; stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Oyavas i bisfosfonianów w postaci dożylniej.

Inwazyjne procedury dentystryczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Oyavas należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Podanie do ciała szklanego gałki ocznej

Oyavas nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklanego gałki ocznej.

Zaburzenia oka

Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklanego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklanego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklanego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklanego oka

Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklanego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklanego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej.

Niewydolność jajników/płodność

Bewacyzumab może upośledzać płodność kobiety (patrz punkty 4.6 i 4.8). Dlatego też przed zastosowaniem bewacyzumabu u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiołce to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę bewacyzumabu

Na podstawie analiz farmakokinetyki w badanej populacji nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu podawanej jednocześnie chemioterapii na farmakokinetykę bewacyzumabu. Nie występowała ani istotna statystycznie, ani znacząca klinicznie różnica w klirensie bewacyzumabu przyjmowanego w monoterapii w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a, erlotynibem lub lekami stosowanymi w chemioterapii (IFL, 5-FU/LV, karboplatyna/paklitaksel, kapecytabina, doksorubicyna lub cisplatina/gemcytabina).

Wpływ bewacyzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę jednocześnie podawanego interferonu alfa-2a, erlotynibu (i jego aktywnego metabolitu OSI-420) lub chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu (i jego aktywnego metabolitu SN38), kapecytabiny, oksaliplatyny (oznaczanych za pomocą pomiaru stężenia wolnej i całkowitej platyny) oraz cisplatyny. Nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wpływu bewacyzumabu na właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny.

Skojarzenie bewacyzumabu z jabłczanem sunitynibu

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przerzutowego raka nerkowokomórkowego, odnotowano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. microangiopathic haemolytic anaemia – MAHA) u 7 z 19 pacjentów leczonych bewacyzumabem (10 mg/kg mc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu (50 mg na dobę).

MAHA jest chorobą hemolityczną, mogącą objawiać się fragmentacją erytrocytów, niedokrwistością i małopłytkowością. Ponadto, u niektórych pacjentów z MAHA może występować nadciśnienie tętnicze (z przełomem nadciśnieniowym włącznie), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i objawy neurologiczne. Wszystkie wymienione objawy były odwracalne, po zaprzestaniu przyjmowania bewacyzumabu i jabłczanu sunitynibu (patrz *nadciśnienie, białkomocz, PRES* w punkcie 4.4).

Skojarzenie ze schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany (patrz punkty 4.4 i 4.8)

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii (w tym również przypadków śmiertelnych).

Radioterapia

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania radioterapii i bewacyzumabu.

Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapii

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR nie powinny być stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii z bewacyzumabem w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wyniki randomizowanych badań fazy III, PACCE i CAIRO-2, wskazują, że stosowanie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami przeciwciał monoklonalnych anty EGFR panitumumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią związane jest ze skróceniem PFS i (lub) OS oraz ze wzrostem toksyczności w porównaniu do bewacyzumabu z chemioterapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie (i do 6 miesięcy po okresie) leczenia.

Ciąża

Brak danych z badań klinicznych dotyczących stosowania bewacyzumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym powstawanie wad płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez łożysko i zakłada się, że

bewacyzumab hamuje angiogenezę u płodu, dlatego jest prawdopodobne, że może spowodować poważne wady u dziecka, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu (patrz punkt 4.8). Stosowanie produktu Oyavas jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bewacyzumab przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, bewacyzumab może zaburzyć wzrost i rozwój dziecka (patrz punkt 5.3). Dlatego też nie wolno karmić piersią w trakcie terapii bewacyzumabem i w okresie przynajmniej sześciu miesięcy od otrzymania jego ostatniej dawki.

Płodność

W badaniach oceniających toksyczność dawki powtarzanej na modelach zwierzęcych wykazano, że bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet (patrz punkt 5.3). W ramach badania III fazy dotyczącego leczenia uzupełniającego chorych na raka jelita grubego przeprowadzono dodatkowe badanie obejmujące kobiety przed menopauzą. Wykazano w nim częstsze występowanie nowych przypadków niewydolności jajników w grupie kobiet leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u większości pacjentek. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bewacyzumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże u chorych przyjmujących bewacyzumab zgłaszano przypadki senności i omdlenia (patrz punkt 4.8, tabela 1). Pacjentom, u których występują objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 5700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.4).
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (patrz punkt 4.4).
- Tętnicza zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4).

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących bewacyzumab należały: nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii bewacyzumabem prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W Tabelach 1 i 2 przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 1 zawiera wszystkie działania niepożądane według częstości występowania, które zostały ocenione jako mające związek ze stosowaniem bewacyzumabu na podstawie:

- porównania częstości działań niepożądanych pomiędzy ramionami badań klinicznych otrzymującymi bewacyzumab (z przynajmniej 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 1-5 wg skali NCI-CTCAE lub przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE),
- badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu,
- spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych,
- badań epidemiologicznych/nieinterwencyjnych lub obserwacyjnych,
- lub na podstawie oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych.

Tabela 2 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tabela 2 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie.

W stosownych przypadkach w Tabelach 1 i 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera Tabela 3.

Działania niepożądane przedstawione poniżej w tabelach były dodawane do odpowiedniej kategorii częstości występowania według największej częstości występowania w dowolnym wskazaniu.

W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Niektóre działania niepożądane występują często podczas stosowania chemioterapii, jednakże bewacyzumab może zaostrzać te reakcje, gdy jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Przykładem jest zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowany w czasie stosowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny lub kapecytabiny, obwodowa neuropatia czuciowa w czasie stosowania paklitakselu lub oksaliplatyny, zaburzenia dotyczące paznokci i łysienie w czasie stosowania paklitakselu lub zanokcica w czasie stosowania erlotynibu.

Tabela 1. Działania niepożądane według częstości występowania

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|------------------------------------|---------------|---|----------------|--|---------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Posocznica, Ropień ^{b,d} , Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych | | Martwicze zapalenie powięzi ^a | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznaną |
|--|---|---|----------------|--|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia ^b , Małopłytkowość | Niedokrwistość, Limfopenia | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,d} | | Wstrząs anafilaktyczny | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Anoreksja, Hipomagnezemia, Hiponatremia | Odwodnienie | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Obwodowa neuropatia czuciowa ^b , Dyzartria, Ból głowy, Zaburzenie smaku | Udar mózgu, Omdlenie, Senność | | Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,d} | Encefalopatia nadciśnieniowa ^a | |
| Zaburzenia oka | Zaburzenie oka, Zwiększone łzawienie | | | | | |
| Zaburzenia serca | | Zastoinowa niewydolność serca ^{b,d} , Częstoskurcz nadkomorowy | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie ^{b,d} , Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{b,d} , Krwotok ^{b,d} , Zakrzepica żył głębokich | Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{b,d} , Krwotok ^{b,d} , Zakrzepica żył głębokich | | | | Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{a,b} , Tętniaki i rozwarstwienia tętnic |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność, Nieżyt nosa, Krwawienie z nosa, Kaszel | Krwotok płucny/ Krwiopłucie ^{b,d} , Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenie mowy ^a | | | | Nadciśnienie płucne ^a , Perforacja przegrody nosowej ^a |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Krwotok z odbytnicy, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Zaparcia, Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha | Perforacje żołądkowo-jelitowe ^{b,d} , Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe ^{d,e} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu | | | | Owrzodzenie żołądka i jelit ^a |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | Perforacja pęcherzyka żółciowego ^{a,b} |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Komplikacje w gojeniu ran ^{b,d} , Zapalenie skóry złuszczone, Sucha skóra, Przebarwienie skóry | Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---|--|---|----------------|--------|---------------|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów, Ból mięśni | Przetoka ^{b,d} , Osłabienie mięśni, Ból pleców | | | | Martwica kości szczęki ^{a,b} , Martwica kości innych niż szczęki lub żuchwy ^{a,f} |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Białkomocz ^{b,d} | | | | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niewydolność jajników ^{b,c,d} | Ból miednicy | | | | |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | | | | | | Wady rozwojowe płodu ^{a,b} |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Osłabienie, Zmęczenie, Gorączka, Ból, Zapalenie błon śluzowych | Ospałość | | | | |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie masy ciała | | | | | |

Jeżeli działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych we wszystkich stopniach nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3-5, przedstawiono działania niepożądane o największej częstości występowania u pacjentów. Dane nie są skorygowane o różnicę w czasie trwania leczenia.

^aWięcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”.

^bPojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

^cNa podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08.

^dWięcej informacji można znaleźć poniżej w części „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^ePrzetoki odbytniczo-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

^fObserwowana wyłącznie u dzieci i młodzieży.

Tabela 2. Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|-------------------------------------|--|---|----------------|------------------------|---------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Posocznica, Zapalenie tkanki łącznej, Ropień ^{a,b} , Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych | | | | Martwicze zapalenie powięzi ^c |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia ^a , Małopłytkowość | Niedokrwistość, Limfopenia | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,c} | | Wstrząs anafilaktyczny | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Odwodnienie, Hiponatremia | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|--|---|--|----------------|--------|---------------|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | Obwodowa neuropatia czuciowa ^a | Udar mózgu, Omdlenie, Senność, Ból głowy | | | | Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,c} , Encefalopatia nadciśnieniowa ^c |
| Zaburzenia serca | | Zastoinowa niewydolność serca ^{a,b} , Tachykardia nadkomorowa | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie ^{a,b} | Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{a,b} , Krwotok ^{a,b} , Zakrzepica zatorowa (żylna) ^{a,b} , Zakrzepica żył głębokich | | | | Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{b,c} , Tętniaki i rozwarstwienia tętnic |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Krwotok płucny/ Krwiopłucie ^{a,b} , Zatorowość płucna, Krwawienie z nosa, Dusznność, Niedotlenienie, | | | | Nadciśnienie płucne ^c , Perforacja przegrody nosa ^c |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha | Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe ^{c,d} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Ból odbytu | | | | Perforacje żołądkowo-jelitowe ^{a,b} , Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy ^c , Krwotok z odbytnicy |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | Perforacja pęcherzyka żółciowego ^{b,c} |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Komplikacje w gojeniu ran ^{a,b} , Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej | | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Przetoka ^{a,b} , Bóle mięśniowe, Bóle stawów, Osłabienie mięśni, Ból pleców | | | | Martwica kości szczęki ^{b,c} |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Białkomocz ^{a,b} | | | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | Ból miednicy | | | | Niewydolność jajników ^{a,b} |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | | | | | | Wady rozwojowe płodu ^{a,c} |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Oslabienie, Zmęczenie | Ból, Ospalność, Zapalenie błon śluzowych | | | | |

Tabela 2 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE.

Tabela 2 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie. Reakcje te były obserwowane w badaniach klinicznych, jednak częstość ich występowania w stopniu nasilenia 3-5 nie spełniała kryterium przynajmniej 2% różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Tabela 2 zawiera również działania niepożądane mające znaczenie kliniczne obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dlatego częstość ich występowania oraz stopień nasilenia wg skali NCI-CTCAE nie jest znany. Z tego powodu, reakcje te zostały zawarte w Tabeli 2 w kolumnie „Częstość nieznana”.

^aPojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

^bDodatkowe informacje można znaleźć poniżej w części „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^cWięcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”.

^dPrzetoki odbytniczo-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki (patrz punkt 4.4)

Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych.

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do 1,3% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, do 2,0% u chorych na rozlanego raka nerki lub raka jajnika oraz do 2,7% (w tym przetoka żołądkowo-jelitowa i ropień) u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), perforacje żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie) zgłaszano u 3,2% pacjentek. Wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy.

Występowanie tych zdarzeń różniło się w zakresie rodzaju i ciężkości, od objawu bańki powietrza widocznego na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, który ustępował bez leczenia, aż do perforacji jelitowej z ropniem w jamie brzusznej i śmierci pacjenta. W niektórych przypadkach występowało zapalenie w obrębie jamy brzusznej spowodowane chorobą wrzodową żołądka, martwicą guza, zapaleniem uchyłka lub zapaleniem jelit związanym z chemioterapią.

Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących bewacyzumab.

W badaniach klinicznych bewacyzumabu przetoki (wszystkie stopnie) w obrębie przewodu pokarmowego występowały z częstością do 2% u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz chorych na raka jajnika, jednak były również obserwowane – rzadziej – u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

W badaniu z udziałem pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym występowały z częstością 8,3% w grupie leczonej bewacyzumabem i 0,9% w grupie kontrolnej; wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy. Częstość powstawania przetok pomiędzy układem pokarmowym a pochwą była większa u pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, jeżeli wznowa nowotworu była w obrębie poddawanych radioterapii (16,7%), w porównaniu z grupą pacjentek bez wcześniejszej radioterapii i (lub) bez wznowy w polu wcześniejszego napromieniania (3,6%). W grupie kontrolnej otrzymującej wyłącznie chemioterapię częstość występowania przetok wynosiła odpowiednio 1,1% vs. 0,8%. Pacjentki, u których wystąpi przetoka pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym mogą także mieć niedrożność jelit i wymagać interwencji chirurgicznej, jak również wytworzenia stomii.

Przetoki (inne niż żółdkowo-jelitowe) (patrz punkt 4.4)

Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków przetok, z których niektóre prowadziły do zgonu.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240) u 1,8% chorych leczonych bewacyzumabem i u 1,4% chorych z grupy kontrolnej zgłaszano przetoki poza przewodem pokarmowym – pochwy, pęcherza moczowego lub dróg rodnych.

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) obserwowano przetoki, poza przewodem pokarmowym (np. oskrzelowo-opłucnowe i żółciowe), występujące w przypadku różnych wskazań. Występowanie przetok było również obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Powyższe działania niepożądane występowały w różnym momencie leczenia: od 1 tygodnia do 1 roku od rozpoczęcia podawania bewacyzumabu, przy czym większość działań wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.4)

Ponieważ bewacyzumab może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III.

W badaniach klinicznych chorych z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran, u pacjentów, którzy byli poddawani dużym zabiegom chirurgicznym w okresie od 28 do 60 dni przed rozpoczęciem podawania bewacyzumabu. W ciągu 60 dni po dużym zabiegu chirurgicznym u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w okresie wykonywania zabiegu obserwowano zwiększoną częstość występowania krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran. Częstość występowania wahała się pomiędzy 10% (4/40) a 20% (3/15).

Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu się ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami. Niektóre z tych przypadków zakończyły się śmiercią pacjenta.

W badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i miejscowymi nawrotami obserwowano powikłania gojenia ran w stopniu 3-5 u do 1,1% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w porównaniu z do 0,9% u pacjentów w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE wersja 3.0).

W badaniach klinicznych z udziałem chorych na raka jajnika obserwowano powikłania gojenia się ran w stopniu 3-5 u maksymalnie 1,8% pacjentek w grupie otrzymującej bewacyzumab oraz u 0,1% pacjentek w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE wersja 3.0).

Nadciśnienie (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badania JO25567, całkowita częstość występowania nadciśnienia (wszystkich stopni) wynosiła do 42,1% w grupach przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 14% w grupach kontrolnych. Całkowita częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 i 4 wg NCI-CTC u pacjentów przyjmujących bewacyzumab wynosiła od 0,4% do 17,9%. Nadciśnienie stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 1,0% u pacjentów przyjmujących bewacyzumab oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% u pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

W badaniu JO25567 nadciśnienie wszystkich stopni obserwowano u 77,3% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu, w porównaniu do 14,3% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nadciśnienie stopnia 3 obserwowano u

60,0% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w porównaniu do 11,7% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nie występowały przypadki nadciśnienia stopnia 4 lub 5.

Nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne i blokery kanału wapniowego. W rzadkich przypadkach nadciśnienie prowadziło do przerwania leczenia bewacyzumabem lub hospitalizacji.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem bewacyzumabu nie miało związku ze stanem początkowym pacjenta, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)

U pacjentów otrzymujących bewacyzumab rzadko opisywano objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie rzadkiego zaburzenia neurologicznego – zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES). Objawy mogą obejmować drgawki, ból głowy, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez niego. Objawy kliniczne PRES są często niespecyficzne, a zatem rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia za pomocą obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

U pacjentów, u których występuje PRES, wskazane jest wczesne zauważenie objawów i niezwłoczne leczenie określonych objawów, w tym kontrola ciśnienia tętniczego krwi (jeżeli zaburzeniu towarzyszy ciężkie niekontrolowane nadciśnienie), oprócz przerwania stosowania bewacyzumabu. Objawy zwykle ustępują lub ulegają złagodzeniu w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia, aczkolwiek u niektórych pacjentów pozostają pewne następstwa neurologiczne. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem u pacjentów, u których wcześniej wystąpił PRES.

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków PRES. W dwóch spośród tych 8 przypadków rozpoznanie nie zostało potwierdzone za pomocą MRI.

Białkomocz (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych, białkomocz był obserwowany w zakresie od 0,7% do 54,7% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab.

Białkomocz w zależności od ciężkości mógł mieć postać od klinicznie bezobjawowej, przemijającej, w postaci śladowego białkomoczu aż do zespołu nerczycowego, w większości przypadków białkomocz był stopnia 1 (NCI-CTCAE wersja 3.0). Białkomocz stopnia 3 występował z częstością do 10,9% leczonych pacjentów. Białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy) był obserwowany u maksymalnie 1,4% leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oyavas zaleca się wykonanie badania moczu na obecność białka. W większości badań klinicznych białkomocz dobowy był większy lub równy ≥ 2 g na dobę i prowadził do przerwania stosowania bewacyzumabu do powrotu do stężenia mniejszego niż 2 g na dobę.

Krwotoki (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE wersja 3.0) wynosiła od 0,4% do 6,9% chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 4,5% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), krwawienia stopnia 3-5 były opisywane u 8,3% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 4,6% w grupie chorych leczonych paklitakselem i topotekanem.

Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem (patrz poniżej) i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

Krwotoki związane z guzem (patrz punkt 4.4)

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwiopłucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do możliwych czynników ryzyka należą: płaskonabłonkowy typ histologiczny, stosowanie leków przeciwreumatycznych i (lub) przeciwzapalnych, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, wcześniej stosowana radioterapia, leczenie bewacyzumabem, miażdżycza tętnic w wywiadzie, guz zlokalizowany centralnie oraz powstawanie jam w obrębie guza podczas leczenia. Jedynymi czynnikami wskazującymi na statystycznie istotną zależność z występowaniem krwawień były leczenie bewacyzumabem oraz rak płaskonabłonkowy. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stwierdzonym płaskonabłonkowym typem histologicznym lub mieszanym typem komórek z przewagą typu płaskonabłonkowego byli wyłączani z dalszych badań fazy III, zaś pacjenci bez weryfikacji histologicznej nowotworu byli włączani do badań.

W grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z wyjątkiem pacjentów z rakiem z przewagą komórek typu płaskonabłonkowego, obserwowano incydenty wszystkich stopni z częstością do 9,3% w grupie leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 5% w grupie pacjentów otrzymujących tylko samą chemioterapię. Reakcje stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do < 1% u otrzymujących tylko samą chemioterapię (NCI-CTCAE wersja 3.0). Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwiopłucie mogą wystąpić nagle i w prawie dwóch trzecich przypadków ciężkiego krwotoku płucnego nastąpił zgon pacjenta.

U pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy obserwowano krwotoki z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki z odbytnicy oraz smołowate stolce, zakwalifikowane jako krwotoki związane z guzem.

Krwotoki związane z guzem były również rzadko obserwowane w innych nowotworach, wliczając w to przypadki krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych, z przerzutami do OUN (patrz punkt 4.4).

Przypadki krwawienia do OUN u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do OUN otrzymujących bewacyzumab nie były oceniane prospektywnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W analizie retrospektywnej danych z 13 zakończonych randomizowanych badań klinicznych u pacjentów z różnymi typami guzów, u 3 z 91 (3,3%) z przerzutami do mózgu leczonych bewacyzumabem wystąpiło krwawienie do OUN (wszyscy 4 stopień) w porównaniu do 1 przypadku (stopień 5) z 96 pacjentów (1%) nie poddanych leczeniu bewacyzumabem. W dwóch kolejnych badaniach u leczonych pacjentów z przerzutami do OUN (w których uczestniczyło około 800 pacjentów), w cząstkowej analizie bezpieczeństwa, zgłoszono jeden przypadek krwawienia stopnia 2. w grupie 83 pacjentów leczonych bewacyzumabem (1,2%) (NCI-CTCAE wersja 3.0).

We wszystkich badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. w/g NCI-CTCAE wersja 3.0, które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania bewacyzumabu. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że występowanie mniejszych krwotoków z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa) może być zależne od dawki leku.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

Zakrzepica zatorowa (patrz punkt 4.4)

Zakrzepica zatorowa tętnic

U pacjentów przyjmujących bewacyzumab we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 2,1% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe [w tym przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA)] wystąpiły u nie więcej niż 2,7% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u nie więcej niż 1,4% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

Do jednego badania klinicznego, oceniającego bewacyzumab w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, AVF2192g, włączono pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, którzy nie zostali zaklasyfikowani do leczenia irynotekaniem. W tym badaniu działań niepożądanych o charakterze zakrzepicy z zatorami obserwowano u 11% pacjentów (11/100), w porównaniu do 5,8% (6/104) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Zakrzepica zatorowa żył

W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnych zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących bewacyzumab w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych.

Działania niepożądane o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 (NCI-CTCAE wersja 3.0) obserwowano maksymalnie u 7,8% pacjentów poddawanych chemioterapii wraz z bewacyzumabem, w porównaniu do 4,9% w grupie kontrolnej pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię (we wskazaniach z wyłączeniem przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy).

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), żylnie epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 były opisywane u 15,6% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu do 7,0% pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną.

Pacjenci, u których wystąpił epizod żylnych zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF)

W badaniach klinicznych bewacyzumabu, zastoinową niewydolność serca (CHF) obserwowano we wszystkich badanych dotychczas wskazaniach, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W czterech badaniach klinicznych III fazy (AVF2119g, E2100, BO17708 i

AVF3694g) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami zgłaszano zastoinową niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego (NCI-CTCAE wersja 3.0) u maksymalnie 3,5% pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do maksymalnie 0,9% w ramionach kontrolnych. U pacjentów uczestniczących w badaniu AVF3694g, którzy byli leczeni równocześnie antracyklinami i bewacyzumabem, zastoinowa niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego występowała w grupie otrzymującej bewacyzumab i w grupie kontrolnej z podobną częstością jak w innych badaniach z udziałem pacjentów z rozsianym rakiem piersi: 2,9% w grupie leczonej antracyklinami i bewacyzumabem oraz 0% w grupie otrzymującej antracykliny i placebo. Dodatkowo w badaniu AVF3694g częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem (6,2%) była podobna do tej zaobserwowanej w grupie leczonej antracykliną z placebo (6,0%).

U większości pacjentów, u których wystąpiła CHF w czasie badania klinicznego w populacji chorych z rozsianym rakiem piersi, obserwowano poprawę w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Z większości badań klinicznych bewacyzumabu wykluczono pacjentów z istniejącą wcześniej CHF wg NYHA (New York Heart Association) stopnia II-IV. Dlatego też nie ma dostępnych informacji na temat ryzyka występowania CHF w tej populacji.

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

U badaniu klinicznym z udziałem chorych na chłoniaka rozlanego dużych komórek B obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem i doksorubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m². W badaniu III fazy porównano rytuksymab/cyklofosfamid/dokсорubicyna/winkrystyna/prednizon (R-CHOP) plus bewacyzumab z leczeniem wyłącznie schematem R-CHOP. Jakkolwiek częstość występowania CHF była w obydwu ramionach badania wyższa niż uprzednio obserwowana po zastosowaniu dokсорubicyny, CHF częściej występowała u pacjentów otrzymujących R-CHOP z bewacyzumabem. Uzyskane dane wskazują na konieczność ścisłego monitorowania klinicznego z odpowiednią oceną funkcji serca u pacjentów leczonych dokсорubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m² w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.4 i „Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu” poniżej)

W niektórych badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz anafilakoidalne występowały częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią niż otrzymujących jedynie chemioterapię. W niektórych badaniach reakcje te występowały często (do 5% w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab).

Zakażenia

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), zgłaszano infekcje stopnia 3-5 u 24% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitakselem i topotekanem.

Niewydolność jajników/płodność (patrz punkty 4.4 i 4.6)

W badaniu III fazy NSABP C-08, dotyczącym stosowania bewacyzumabu jako leczenia uzupełniającego u chorych na raka jelita grubego, częstość występowania niewydolności jajników, zdefiniowanej jako brak miesiączki trwający przez 3 lub więcej miesięcy, stężenie FSH ≥ 30 mili j.m./ml oraz negatywny wynik testu ciążowego β -HCG w surowicy, oceniono u 295 kobiet przed menopauzą. Nowe przypadki wystąpienia niewydolności jajników odnotowano u 2,6% pacjentek w grupie leczonej wyłącznie mFOLFOX-6 i u 39% w grupie leczonej schematem

mFOLFOX-6 w skojarzeniu z bewacyzumabem. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u 86,2% kobiet poddanych ocenie. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba leukocytów i obecność białka w moczu mogą być związane z leczeniem bewacyzumabem.

We wszystkich badaniach klinicznych, następujące nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3 i 4 (NCI-CTCAE wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów z częstością różniącą się o co najmniej 2% w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych: hiperglikemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększony znormalizowany współczynnik międzynarodowy (INR).

Badania kliniczne wykazały, że przejściowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wzrost w zakresie 1,5-1,9 razy stężenie wyjściowe), z towarzyszącą proteinurią lub bez proteinurii, związany jest ze stosowaniem bewacyzumabu. Obserwowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy nie był związany z częstszym występowaniem objawowych zaburzeń czynności nerek u pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W randomizowanych badaniach klinicznych wiek > 65 lat był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej, wliczając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA), przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA), zawały mięśnia sercowego (MI). Do innych działań niepożądanych występujących z większą częstością u pacjentów powyżej 65 lat należały leukopenia stopnia 3-4 i trombocytopenia (NCI-CTCAE wersja 3.0); neutropenia każdego stopnia, biegunka, nudności, ból głowy oraz zmęczenie u chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów ≤ 65 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8 *Zakrzepica zatorowa*). W jednym badaniu klinicznym częstość nadciśnienia stopnia ≥3 była dwukrotnie większa w grupie pacjentów > 65 lat, w porównaniu z młodszymi pacjentami (< 65 lat). W badaniu z udziałem pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika opornym na związki platyny zgłaszano łysienie, zapalenie błon śluzowych, obwodową neuropatię czuciową, białkomocz i tętnicze nadciśnienie, które występowały z częstością co najmniej 5% wyższą w grupie CT + BT w przypadku pacjentek w wieku ≥ 65 lat leczonych bewacyzumabem, w porównaniu do pacjentek w wieku < 65 lat leczonych bewacyzumabem.

W grupie chorych w podeszłym wieku (> 65 lat), w porównaniu do chorych w wieku ≤ 65 lat, którzy otrzymywali bewacyzumab, nie obserwowano wzrostu częstości występowania innych reakcji, w tym perforacji żołądkowo-jelitowych, powikłań w gojeniu ran, zastoinowej niewydolności serca i krwotoków.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

W badaniu BO25041 bewacyzumab dołączono do radioterapii pooperacyjnej z jednoczesną adjuwantową terapią temozolomidem u dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku – nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu obserwowanego w innych typach guzów u dorosłych leczonych bewacyzumabem.

W badaniu BO20924 dotyczącym stosowania bewacyzumabu w połączeniu z obecnym leczeniem standardowym u pacjentów z rozsianym mięśniakomięśniakiem prądkowanokomórkowym i

nieprążkowanokomórkowym profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych bewacyzumabem był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Produkt Oyavas nie jest zatwierdzony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. W opublikowanych raportach donoszono o przypadkach martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych bewacyzumabem.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC) | Reakcje (częstość*) |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki (rzadko) (patrz także punkt 4.4). |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (często); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty (patrz również punkt 4.4 i <i>Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu</i> powyżej). Wstrząs anafilaktyczny (rzadko) (patrz także punkt 4.4). |
| Zaburzenia układu nerwowego | Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) (patrz również punkt 4.4 oraz <i>Nadciśnienie</i> w punkcie 4.8) Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (rzadko) (patrz również punkt 4.4) |
| Zaburzenia naczyniowe | Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nieznana) niezależnie od jednoczesnego stosowania sunitynibu. Więcej informacji o białkomoczu w punkcie 4.4 oraz <i>Białkomocz</i> w punkcie 4.8. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Perforacja przegrody nosa (nieznana) Nadciśnienie płucne (nieznana) Dysfonia (często) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nieznana) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Perforacja pęcherzyka żółciowego (nieznana) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej (patrz punkt 4.4) Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u dzieci i młodzieży leczonych bewacyzumabem (patrz punkt 4.8, <i>dzieci i młodzież</i>). |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu (patrz punkt 4.6). |

* tam gdzie zostały podane, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największe dawki podawane ludziom (20 mg/kg mc., dożylnie co 2 tygodnie) powodowały u niektórych pacjentów ciężką migrenę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FG01

Oyavas jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Bezpieczeństwo i skuteczność zalecanej dawki (5 mg/kg masy ciała, co dwa tygodnie) w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami było badane w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą, w skojarzeniu z chemioterapią pierwszego rzutu opartą na pochodnych fluoropirymidyny. Bewacyzumab był skojarzony z dwoma schematami leczenia:

- AVF2107g: schemat dawkowania raz w tygodniu o składzie: irynotekan/5-fluorouracyl (bolus)/kwas folinowy (IFL) ogółem przez 4 tygodnie w każdym cyklu 6-tygodniowym (Saltz).
- AVF0780g: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) w postaci bolusa ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park).
- AVF2192g: w skojarzeniu z bolusem 5-FU/FA ogółem przez 6 tygodni w każdym cyklu 8-tygodniowym (Roswell Park) u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu.

Przeprowadzono trzy dodatkowe badania dotyczące stosowania bewacyzumabu u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami: w leczeniu pierwszego rzutu (NO16966), drugiego rzutu bez poprzedniego leczenia bewacyzumabem (E3200) i drugiego rzutu, po uprzednim leczeniu bewacyzumabem, po wystąpieniu progresji w pierwszym rzucie (ML18147). W tych badaniach bewacyzumab podawano w następujących schematach w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 (5-fluorouracyl/leukoworyna/oksaliplatyna) i XELOX (kapecytabina/oksaliplatyna) oraz fluoropirymidyną/irynotekaniem i fluoropirymidyną/oksaliplatyną:

- NO16966: bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z kapecytabiną podawaną doustnie i oksaliplatyną podawaną dożylnie (XELOX) lub bewacyzumab 5 mg/kg co 2 tygodnie w skojarzeniu z leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, następnie 5-fluorouracylem we wlewie i oksaliplatyną podawaną dożylnie (FOLFOX-4).
- E3200: bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, następnie 5-fluorouracylem we wlewie i oksaliplatyną dożylnie (FOLFOX-4) u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni bewacyzumabem.
- ML18147: bewacyzumab 5,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z fluoropirymidyną/irynotekaniem lub fluoropirymidyną/oksaliplatyną u pacjentów, u których po zastosowaniu bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby. Zamiennie stosowano schemat z użyciem irynotekanu lub oksaliplatyny w zależności od tego, który z tych produktów stosowano w pierwszym rzucie.

AVF2107g

Było to randomizowane badanie kliniczne trzeciej fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z IFL jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. 813 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących IFL + placebo (Grupa 1) lub IFL + bewacyzumab (5 mg/kg, co dwa tygodnie, Grupa 2). Trzecia grupa licząca 110 pacjentów otrzymała 5-FU (bolus)/FA + bewacyzumab (Grupa 3). Rekrutację do grupy 3 przerwano, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, gdy bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem IFL zostało określone i uznane za możliwe do zaakceptowania. Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Średnia wieku ogółem wynosiła 59,4 lat; u 56,6% pacjentów sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 0, u 43% osiągała wartość 1, a u 0,4% – wartość 2. 15,5% pacjentów otrzymywało wcześniej radioterapię i 28,4% otrzymywało wcześniej chemioterapię.

Głównym kryterium skuteczności w badaniu był całkowity czas przeżycia. Dodanie bewacyzumabu do schematu IFL spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, czasu bez progresji choroby oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (patrz Tabela 4). Kliniczne korzyści, mierzone jako wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, były widoczne we wszystkich opisanych wcześniej podgrupach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów.

Wyniki oceny skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią IFL zostały przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności dla badania AVF2107g

| | AVF2107g | |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| | Grupa 1 IFL + placebo | Grupa 2 IFL + bewacyzumab ^a |
| Liczba pacjentów | 411 | 402 |
| Całkowity czas przeżycia | | |
| Mediana (w miesiącach) | 15,6 | 20,3 |
| 95% CI | 14,29-16,99 | 18,46-24,18 |
| Współczynnik ryzyka ^b | 0,660 (wartość p = 0,00004) | |
| Czas wolny od progresji | | |
| Mediana (w miesiącach) | 6,2 | 10,6 |
| Współczynnik ryzyka | 0,54 (wartość p <0,0001) | |
| Całkowity współczynnik odpowiedzi | | |
| Współczynnik (w procentach) | 34,8 | 44,8 |
| | (wartość p = 0,0036) | |

^a5 mg/kg co 2 tygodnie^bW stosunku do grupy kontrolnej

Wśród 110 pacjentów przydzielonych losowo do Grupy 3 (5-FU/FA + bewacyzumab), przed zamknięciem tej grupy, mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 18,3 miesiący a mediana czasu przeżycia bez progresji choroby – 8,8 miesiący.

AVF2192g

Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami u pacjentów, którzy nie byli optymalnymi kandydatami do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem irynotekanu. 105 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy 5-FU/FA + placebo, a 104 pacjentów do grupy 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg, co dwa tygodnie). Wszystkie rodzaje leczenia były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg, co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego czasu przeżycia bez progresji, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA.

AVF0780g

Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z jawną próbą i aktywną kontrolą, oceniające zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z 5-FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Mediana wieku wynosiła 64 lata. 19% pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię i 14% otrzymywało wcześniej radioterapię. 71 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 5-FU/FA w postaci bolusa lub 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg, co dwa tygodnie). Trzecia grupa licząca 33 pacjentów otrzymywała 5-FU/FA (bolus) + bewacyzumab (10 mg/kg, co dwa tygodnie). Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby. Głównymi punktami końcowymi badania były: obiektywny współczynnik odpowiedzi i czas przeżycia bez progresji. Dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg, co dwa tygodnie do schematu 5-FU/FA prowadziło do uzyskania wyższych obiektywnych współczynników odpowiedzi, znacząco dłuższego czasu przeżycia bez progresji, z tendencją do dłuższego okresu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią 5-FU/FA (patrz Tabela 5). Wspomniane parametry skuteczności były zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniu AVF2107g.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach AVF0780g i AVF2192g, oceniających zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/FA zostały w skrócie przedstawione w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności dla badań AVF0780g i AVF2192g

| | AVF0780g | | | AVF2192g | |
|-----------------------------------|------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| | 5-FU/FA | 5-FU/FA + bewacyzumab ^a | 5-FU/FA + bewacyzumab ^b | 5-FU/FA + placebo | 5-FU/FA + bewacyzumab |
| Liczba pacjentów | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| Całkowity czas przeżycia | | | | | |
| Mediana (w miesiącach) | 13,6 | 17,7 | 15,2 | 12,9 | 16,6 |
| 95% CI | | | | 10,35 - 16,95 | 13,63 - 19,32 |
| Współczynnik ryzyka ^c | - | 0,52 | 1,01 | | 0,79 |
| Wartość p | | 0,073 | 0,978 | | 0,16 |
| Czas wolny od progresji | | | | | |
| Mediana (w miesiącach) | 5,2 | 9,0 | 7,2 | 5,5 | 9,2 |
| Współczynnik ryzyka | | 0,44 | 0,69 | | 0,5 |
| Wartość p | - | 0,0049 | 0,217 | | 0,0002 |
| Całkowity współczynnik odpowiedzi | | | | | |
| Odsetek (w procentach) | 16,7 | 40,0 | 24,2 | 15,2 | 26 |
| 95% CI | 7,0 - 33,5 | 24,4 - 57,8 | 11,7 - 42,6 | 9,2 - 23,9 | 18,1 - 35,6 |
| Wartość p | | 0,029 | 0,43 | | 0,055 |
| Czas trwania odpowiedzi | | | | | |
| Mediana (w miesiącach) | NO | 9,3 | 5,0 | 6,8 | 9,2 |
| 25-75 percentyl (w miesiącach) | 5,5 - NO | 6,1 - NO | 3,8 - 7,8 | 5,59 - 9,17 | 5,88 - 13,01 |

^a5 mg/kg co 2 tygodnie

^b10 mg/kg co 2 tygodnie

^cW stosunku do grupy kontrolnej

NO = nie osiągnięto

NO16966

Było to randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślełą próbą (dla bewacyzumabu) dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg w skojarzeniu z kapecytabiną podawaną doustnie i oksaliplatiną *iv.* (XELOX), w schemacie dawkowania co 3 tygodnie; lub w dawce 5 mg/kg w skojarzeniu z leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, a następnie 5-fluorouracyl we wlewie i oksaliplatiną *iv.* (FOLFOX-4), w schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Badanie składało się z dwóch części: początkowo pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup terapeutycznych: XELOX oraz FOLFOX-4, nie stosując przy tym ślepej próby (część I), a następnie przydzielano ich do czterech grup terapeutycznych: XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bewacyzumab, FOLFOX-4 + bewacyzumab (część II, prowadzona w schemacie 2x2). W części II stosowano zasadę podwójnie ślepej próby w odniesieniu do bewacyzumabu.

W drugiej części badania do każdej z 4 grup przydzielono ok. 350 osób.

Tabela 6. Schematy leczenia w badaniu NO16966 (rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami)

| | Leczenie | Dawka początkowa | Schemat |
|--|----------------------------|---|--|
| FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + bewacyzumab | oksaliplatyna | 85 mg/m ² dożylnie 2 godz. | oksaliplatyna w dniu 1. |
| | leukoworyna | 200 mg/m ² dożylnie 2 godz. | leukoworyna w dniu 1. i 2. |
| | 5-fluorouracyl | 400 mg/m ² bolus dożylnie, 600 mg/m ² dożylnie 22 godz. | 5-fluorouracyl <i>iv.</i> w bolusie / we wlewie w dniu 1. i 2. |
| | Placebo lub bewacyzumab | 5 mg/kg <i>iv.</i> przez 30- 90 min. | dzień 1., przed rozpoczęciem chemioterapii FOLFOX-4, co 2 tygodnie |
| XELOX lub XELOX + bewacyzumab | oksaliplatyna | 130 mg/m ² dożylnie 2 godz. | oksaliplatyna w dniu 1. |
| | kapecytabina | 1000 mg/m ² doustnie 2 razy na dobę | kapecytabina doustnie 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień bez leczenia) |
| | Placebo lub bewacyzumab | 7,5 mg/kg <i>iv.</i> przez 30- 90 min. | dzień 1., przed rozpoczęciem chemioterapii XELOX, co 3 tygodnie |
| 5- fluorouracyl: wstrzyknięcie <i>iv.</i> w bolusie natychmiast po podaniu leukoworyny | | | |

W badaniu tym pierwszorzędownym parametrem skuteczności był czas przeżycia bez progresji. Badanie miało dwa główne cele: wykazanie, że schemat chemioterapii XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 oraz wykazanie przewagi leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX w stosunku do leczenia samą chemioterapią. Oba główne cele badania zostały osiągnięte:

- W badaniu wykazano, że schemat chemioterapii XELOX nie jest gorszy od schematu chemioterapii FOLFOX-4 na podstawie ogólnego porównania przeżycia bez progresji oraz całkowitego przeżycia pacjentów spełniających kryteria włączenia, należących do populacji „per protocol”.
- Na podstawie ogólnego porównania przeżycia bez progresji w badanej populacji ITT („intention to treat”) wykazano przewagę ramion, w których stosowano bewacyzumab w stosunku do ramion z samą chemioterapią (tabela 7).

Wtórne analizy PFS (przeżycia bez progresji) oparte na ocenie odpowiedzi w czasie leczenia potwierdziły istotną klinicznie przewagę bewacyzumabu w zakresie korzyści klinicznych (analizy przedstawione w tabeli 7). Analizy zbiorcze również wykazały istotne statystycznie korzyści.

Tabela 7. Wartości głównych parametrów skuteczności dla analizy przewagi leku (populacja ITT, badanie NO16966)

| Punkt końcowy (miesiące) | FOLFOX-4 lub XELOX + placebo (n = 701) | FOLFOX-4 lub XELOX + bewacyzumab (n = 699) | Wartość p |
|---|---|---|------------------|
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | | |
| Mediana PFS** | 8,0 | 9,4 | 0,0023 |
| Współczynnik ryzyka (97,5% CI) ^a | 0,83 (0,72 - 0,95) | | |
| Drugorzędowe punkty końcowe | | | |
| Mediana PFS (w trakcie leczenia)** | 7,9 | 10,4 | <0,0001 |
| Współczynnik ryzyka (97,5% CI) | 0,63 (0,52 - 0,75) | | |
| Całkowity współczynnik odpowiedzi (ocena badacza)** | 49,2% | 46,5% | |
| Mediana całkowitego przeżycia* | 19,9 | 21,2 | 0,0769 |
| Współczynnik ryzyka (97,5% CI) | 0,89 (0,76 - 1,03) | | |

* Analiza całkowitego przeżycia, ustalana na podstawie parametrów klinicznych z dnia 31 stycznia 2007 r.

** Analiza pierwszorazowa ustalana na podstawie parametrów klinicznych z dnia 31 stycznia 2006 r.

^a w porównaniu do grupy kontrolnej

W podgrupie pacjentów leczonych według schematu FOLFOX mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 8,6 miesiąca w grupie otrzymującej placebo oraz 9,4 miesiąca w grupie otrzymującej bewacyzumab, HR = 0,89, 97,5% CI = [0,73 ; 1,08]; p = 0,1871, podczas gdy w podgrupie pacjentów leczonych według schematu XELOX wartości te wynosiły odpowiednio 7,4 vs. 9,3 miesiąca, HR = 0,77, 97,5% CI = [0,63; 0,94]; p = 0,0026.

W podgrupie pacjentów leczonych według schematu FOLFOX mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 20,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo oraz 21,2 miesiąca w grupie otrzymującej bewacyzumab, HR = 0,94, 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p = 0,4937, podczas gdy w podgrupie pacjentów leczonych według schematu XELOX wartości te wynosiły odpowiednio 19,2 vs. 21,4 miesiąca, HR = 0,84, 97,5% CI = [0,68 ; 1,04]; p = 0,0698.

Badanie ECOG E3200

Było to otwarte, randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z leukoworyną, 5-fluorouracylem (początkowo w bolusie, następnie we wlewie) oraz oksaliplatyną dożylną (FOLFOX-4) w schemacie dawkowania co 2 tygodnie u uprzednio leczonych pacjentów (leczenie drugiego rzutu) z zaawansowanym rakiem okrężnicy lub odbytnicy. W ramionach badania, w których stosowana była chemioterapia, w ramach cyklu FOLFOX-4 stosowano takie same dawki leków i takie same schematy dawkowania jak w badaniu NO16966 (przedstawione w tabeli 6).

W badaniu tym pierwszorzędowym parametrem skuteczności było całkowity czas przeżycia, definiowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Osiemset dwudziestu dziewięciu pacjentów losowo przydzielono do grup leczenia (292 pacjentów – FOLFOX-4; 293 – bewacyzumab + FOLFOX-4; 244 – bewacyzumab w monoterapii). Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia FOLFOX-4 powodowało znaczące statystycznie wydłużenie przeżycia. Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie przeżycia bez progresji i odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (patrz tabela 8).

Tabela 8. Wartości parametrów skuteczności dla badania E3200

| | E3200 | |
|---|-------------------------------|---|
| | FOLFOX-4 | FOLFOX-4 + bewacyzumab^a |
| Liczba pacjentów | 292 | 293 |
| Całkowity czas przeżycia | | |
| Mediana (miesiące) | 10,8 | 13,0 |
| 95% CI | 10,12 - 11,86 | 12,09 - 14,03 |
| Współczynnik ryzyka ^b | 0,751 (wartość p = 0,0012) | |
| Czas wolny od progresji | | |
| Mediana (miesiące) | 4,5 | 7,5 |
| Współczynnik ryzyka | 0,518 (wartość p <0,0001) | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie | | |
| Odsetek | 8,6% | 22,2% |
| | (wartość p <0,0001) | |

^a10 mg/kg co 2 tygodnie

^bW stosunku do grupy kontrolnej

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie całkowitego czasu przeżycia pacjentów otrzymujących bewacyzumab w monoterapii oraz pacjentów leczonych w schemacie FOLFOX-4. Przeżycie bez progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi były mniejsze w grupie monoterapii bewacyzumabem niż w grupie terapii FOLFOX-4.

ML18147

Było to otwarte randomizowane, kontrolowane badanie III fazy dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 5,0 mg/kg co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w porównaniu z samą chemioterapią opartą na fluoropirymidynie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których po zastosowaniu bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby.

Pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których wystąpiła progresja choroby, losowo przydzielono do grupy przyjmującej chemioterapię fluoropirymidyna/oksalipłatyna lub fluoropirymidyna/irynotekan (wybór w zależności od typu chemioterapii stosowanej w pierwszym rzucie), z zastosowaniem bewacyzumabu lub bez niego, w stosunku 1:1 w okresie 3 miesięcy od zakończenia leczenia bewacyzumabem jako lekiem pierwszego rzutu. Leczenie prowadzono aż do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym było całkowite przeżycie zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny.

Randomizacji poddano w sumie 820 pacjentów. Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na fluoropirymidynie spowodowało statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których po zastosowaniu bewacyzumabu jako leku pierwszego rzutu wystąpiła progresja choroby (ITT = 819) (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki badania ML18147 dotyczące skuteczności (populacja ITT)

| | ML18147 | |
|---|---|---|
| | Chemioterapia na bazie fluoropirymidyny/ irynotekanu lub fluoropirymidyny/ oksaliplatyny | Chemioterapia na bazie fluoropirymidyny/ irynotekanu lub fluoropirymidyny/ oksaliplatyny+bewacyzumab^a |
| Liczba pacjentów | 410 | 409 |
| Całkowity czas przeżycia | | |
| Mediana (miesiące) | 9,8 | 11,2 |
| Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności) | 0,81 (0,69 - 0,94) (wartość p = 0,0062) | |
| Czas wolny od progresji | | |
| Mediana (miesiące) | 4,1 | 5,7 |
| Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności) | 0,68 (0,59 - 0,78) (wartość p <0,0001) | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. Objective Response Rate, ORR) | | |
| Pacjenci włączeni do analizy | 406 | 404 |
| Odsetek | 3,9% | 5,4% |
| | (wartość p = 0,3113) | |

^a5,0 mg/kg co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg co 3 tygodnie

Obserwowano również statystycznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był niski w obu grupach, a różnica nie była istotna.

W badaniu E3200 zastosowano dawkę bewacyzumabu odpowiadającą 5 mg/kg/tydzień u chorych, u których nie stosowano uprzednio tego leku, natomiast w badaniu ML18147 została zastosowana dawka odpowiadająca 2,5 mg/kg/tydzień bewacyzumabu u chorych uprzednio leczonych bewacyzumabem. Możliwość porównania danych skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach jest ograniczona ze względu na różnice pomiędzy badaniami, dotyczące przede wszystkim populacji pacjentów, uprzedniego zastosowania bewacyzumabu oraz schematów chemioterapii. Zarówno po zastosowaniu dawki odpowiadającej 5 mg/kg/tydzień bewacyzumabu, jak i dawki 2,5 mg/kg/tydzień, obserwowano istotną statystycznie korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (HR 0,751 w badaniu E3200; HR 0,81 w badaniu ML18147) i czasu przeżycia bez progresji (HR 0,518 w badaniu E3200; HR 0,68 w badaniu ML18147). Odnośnie bezpieczeństwa, obserwowano większą ilość zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5 w badaniu E3200, w porównaniu z badaniem ML18147.

Rozsiany rak piersi (mBC)

Przeprowadzono dwa duże badania kliniczne III fazy, w których oceniono działanie bewacyzumabu w skojarzeniu z dwoma różnymi lekami cytotoksycznymi, z oceną czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) jako pierwszorzędnym punktem końcowym. W obu tych badaniach obserwowano istotne kliniczne i znamienne statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji.

Wyniki uzyskane dla parametru PFS u chorych na rozsianego raka piersi dla poszczególnych leków cytotoksycznych zostały zestawione poniżej:

- Badanie E2100 (paklitaksel)
 - Wydłużenie mediany PFS o 5,6 mies., HR 0,421 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,343; 0,516)
- Badanie AVF3694g (kapecytabina)
 - Wydłużenie mediany PFS o 2,9 mies., HR 0,69 ($p = 0,0002$, 95% CI 0,56; 0,84)

Dalsze informacje dotyczące poszczególnych badań i ich wyniki zostały przedstawione poniżej.

ECOG E2100

Wieloośrodkowe badanie E2100 prowadzono metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie w celu oceny terapii skojarzonej paklitakselem i bewacyzumabem chorych, u których wystąpiła miejscowa wznowa lub przerzuty raka piersi i dotychczas nie stosowano chemioterapii z powodu miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworowych. Chorych losowo rozdzielono do grupy otrzymującej wyłącznie paklitaksel (90 mg/m² pc. podawane dożylnie w ciągu godziny raz w tygodniu w cyklach trzytygodniowych z jednodobną przerwą) lub paklitaksel w połączeniu z bewacyzumabem (10 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym raz na dwa tygodnie). Akceptowano udział chorych, którzy uprzednio otrzymywali leczenie hormonalne z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. W badaniu mogli również brać udział chorzy, u których stosowano leczenie uzupełniające taksanami co najmniej 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania. U większości (90%) z 722 chorych biorących udział w badaniu nie występowała ekspresja receptora HER2. U niewielkiej liczby chorych o nieznanym (8%) lub potwierdzonej (2%) ekspresji HER2 w przeszłości stosowano leczenie trastuzumabem lub ustalono brak wskazań do stosowania tego leku. Ponadto 65% chorych otrzymało w przeszłości chemioterapię adiuwantową (19% przy użyciu taksanów, a 49% — antracyklin). Z badania wykluczono chorych ze stwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w tym chorych, u których zastosowano leczenie farmakologiczne lub resekcję ognisk w obrębie mózgu.

Chorzy w badaniu E2100 otrzymali leczenie do czasu progresji choroby. Jeżeli konieczne było przedwczesne przerwanie chemioterapii, kontynuowano monoterapię bewacyzumabem do czasu progresji choroby. Charakterystyka chorych w obu badanych grupach była podobna. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji (PFS), na podstawie którego, badacze oceniali progresję choroby. Dodatkowo przeprowadzono niezależną ocenę pierwotnego punktu końcowego. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki badania E2100 dotyczące skuteczności

| Czas wolny od progresji | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | Ocena badacza* | | Ocena niezależnych ekspertów | |
| | Paklitaksel (n = 354) | Paklitaksel/bewacyzumab (n = 368) | Paklitaksel (n = 354) | Paklitaksel/bewacyzumab (n = 368) |
| Mediana PFS (miesiące) | 5,8 | 11,4 | 5,8 | 11,3 |
| HR (95% CI) | 0,421 (0,343; 0,516) | | 0,483 (0,385; 0,607) | |
| Wartość p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Współczynnik odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą) | | | | |
| | Ocena badacza | | Ocena niezależnych ekspertów | |
| | Paklitaksel (n = 273) | Paklitaksel/bewacyzumab (n = 252) | Paklitaksel (n = 243) | Paklitaksel/bewacyzumab (n = 229) |
| % pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie | 23,4 | 48,0 | 22,2 | 49,8 |
| Wartość p | <0,0001 | | <0,0001 | |

* analiza pierwotna

| Całkowity czas przeżycia | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | Paklitaksel (n = 354) | Paklitaksel/bewacyzumab (n = 368) |
| Mediana OS (miesiące) | 24,8 | 26,5 |
| HR (95% CI) | 0,869 (0,722; 1,046) | |
| Wartość p | 0,1374 | |

Korzyść kliniczną działania bewacyzumabu ocenianą na podstawie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji stwierdzono we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych (wyodrębnionych ze względu na okres wolny od objawów choroby, liczbę ognisk przerzutowych, poprzednie leczenie chemioterapią adiuwantową oraz status receptorów estrogenowych).

AVF3694g

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie fazy III (AVF3694g), randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z lekiem z grupy chemioterapeutyków w porównaniu do chemioterapeutyku w skojarzeniu z placebo w pierwszym rzucie leczenia pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami lub z miejscową wznową.

Wyboru chemioterapii dokonywał badacz przed randomizacją w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej chemioterapię plus bewacyzumab lub chemioterapię plus placebo. Wybór schematów chemioterapii obejmował: kapecytabinę, taksany (związany z białkiem paklitaksel, docetaksel), schematy oparte na antracyklinach (doksorubicyna/cyklofosfamid, epirubicyna/cyklofosfamid, 5-fluorouracyl/doksorubicyna/ cyklofosfamid, 5-fluorouracyl/ epirubicyna/cyklofosfamid) stosowane, co 3 tygodnie. Bewacyzumab lub placebo były stosowane w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie.

Badanie składało się z zaślepionej fazy leczenia, opcjonalnej fazy po progresji, prowadzonej metodą otwartej próby i fazy dalszej obserwacji przeżycia. W czasie zaślepionej fazy leczenia pacjenci otrzymywali chemioterapię i produkt badany (bewacyzumab lub placebo) co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, toksyczności uniemożliwiającej dalsze leczenie lub zgonu pacjenta. Pacjent z potwierdzoną progresją choroby, który brał udział w otwartej opcjonalnej fazie badania, mógł otrzymywać bewacyzumab bez zaślepienia wraz z wieloma możliwymi terapiami w ramach drugiej linii leczenia.

Analiza statystyczna była przeprowadzona niezależnie dla 1) pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo; 2) pacjentów otrzymujących taksan lub antracyklinę w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza. Dodatkowo, ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona przez niezależnych ekspertów (ang. IRC – Independent Review Committee).

Wyniki badania uzyskane po przeprowadzeniu końcowych analiz zdefiniowanych w protokole dla parametru PFS i odsetka odpowiedzi dla niezależnej, odpowiednio licznej kohorty z kapecytabiną w badaniu AVF3694g zostały przedstawione w Tabeli 11. Zaprezentowano także wyniki analizy eksploracyjnej ogólnego przeżycia, która obejmuje dodatkowe 7 miesięcy obserwacji (około 46% pacjentów zmarło). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali bewacyzumab w fazie bez zaślepienia wynosił 62,1% w grupie kapecytabina + placebo i 49,9% w grupie kapecytabina + bewacyzumab.

Tabela 11. Wyniki badania AVF3694g dotyczące skuteczności – kapecytabina^a i bewacyzumab/placebo (Cap + bewacyzumab/PI)

| Czas przeżycia wolny od progresji ^b | | | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Ocena badacza | | Ocena IRC | |
| | kapecytabina + placebo (n= 206) | kapecytabina + bewacyzumab (n = 409) | kapecytabina + placebo (n= 206) | kapecytabina + bewacyzumab (n = 409) |
| Mediana PFS (miesiące) | 5,7 | 8,6 | 6,2 | 9,8 |
| Współczynnik ryzyka vs. grupa otrzymująca placebo (95% CI) | 0,69 (0,56; 0,84) | | 0,68 (0,54; 0,86) | |
| Wartość p | 0,0002 | | 0,0011 | |
| Współczynnik odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą) ^b | | | | |
| | kapecytabina + placebo (n= 161) | | kapecytabina + bewacyzumab (n = 325) | |
| % pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie | 23,6 | | 35,4 | |
| Wartość p | 0,0097 | | | |
| Przeżycie całkowite ^b | | | | |
| HR (95% CI) | 0,88 (0,69; 1,13) | | | |
| wartość P (eksploracyjna) | 0,33 | | | |

^a1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni podawane co 3 tygodnie

^bAnaliza po stratyfikacji, zawierająca wszystkie zdarzenia progresji lub zgonu, z wykluczeniem zdarzeń u pacjentów, u których przed udokumentowaną progresją włączono terapię inną niż w protokole (ang. Non-Protocol Therapy, NPT) – u tych pacjentów oceniano dane w czasie ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem terapii innych niż w protokole (NPT).

Analiza PFS (w ocenie badacza) bez stratyfikacji została przeprowadzona bez cenzurowania danych z terapii niezawartych w protokole przed progresją choroby. Wyniki tej analizy były bardzo podobne do analizy pierwotnej wyników PFS.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) oceniano w badaniach E4599 i BO17704. Korzyść dotyczącą przeżycia całkowitego wykazano w badaniu E4599 stosując dawkę bewacyzumabu 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Badanie BO17704 wykazało, że zarówno 7,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie jak i 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie wydłużały okres bez progresji choroby zwiększając odpowiedź na leczenie.

E4599

Wieloośrodkowe badanie E4599 prowadzono metodą otwartej próby z randomizacją i aktywną kontrolą, badając bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb z nowotworowym wysiękiem opłucnowym), rozsiałym lub nawracającym NSCLC o typie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy.

Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (paklitaksel 200 mg/m² i karboplatyna – pole pod krzywą stężeń – AUC = 6,0, oba leki podawane drogą wlewu dożylnego) (PC) podawane w pierwszym dniu 3 tygodniowego cyklu przez okres do 6 cykli lub do grupy PC w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym podawanym w pierwszym dniu każdego 3 tygodniowego cyklu. Po zakończeniu 6 cykli

chemioterapii karboplatiną i paklitakselem lub po wcześniejszym przerwaniu stosowania chemioterapii, pacjenci w grupie leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem nadal otrzymywali bewacyzumab jako jedyny lek co 3 tygodnie do progresji choroby. Do tych dwóch grup włączono losowo 878 pacjentów.

W czasie badania, wśród pacjentów którzy otrzymali w badaniu leczenie, 32,2% (136/422) pacjentów otrzymało 7-12 dawek bewacyzumabu i 21,1% (89/422) pacjentów otrzymało 13 i więcej dawek bewacyzumabu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była długość czasu przeżycia. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki badania E4599 dotyczące skuteczności

| | Grupa 1 Karboplatyna/Paklitaksel | Grupa 2 Karboplatyna/Paklitaksel + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie |
|-----------------------------------|---|--|
| Liczba pacjentów | 444 | 434 |
| Całkowity czas przeżycia | | |
| Mediana (miesiące) | 10,3 | 12,3 |
| Współczynnik ryzyka | 0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93) | |
| Czas wolny od progresji | | |
| Mediana (miesiące) | 4,8 | 6,4 |
| Współczynnik ryzyka | 0,65 (p<0,0001) 95% CI (0,56; 0,76) | |
| Całkowity współczynnik odpowiedzi | | |
| Odsetek (w procentach) | 12,9 | 29,0 (p<0,0001) |

We wstępnej analizie wpływ bewacyzumabu na czas przeżycia całkowitego był mniej widoczny w podgrupie pacjentów z rakiem o typie histologicznym innym niż gruczolakorak.

BO17704

Randomizowane badanie kliniczne trzeciej fazy BO17704 prowadzono z podwójnie ślepą próbą, badając bewacyzumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną vs. placebo, cisplatyna i gemcytabina u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych lub nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym), rozsiałym lub nawracającym, niepłaskonabłonkowym NSCLC, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji, drugorzędowy punkt końcowy badania zawiera całkowity czas przeżycia.

Pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny, cisplatyna 80 mg/m² we wlewie dożylnym w pierwszym dniu i gemcytabina 1250 mg/m² we wlewie dożylnym w dniu 1 i 8, 3 tygodniowego cyklu przez okres do 6 cykli (CG) z placebo lub do grupy CG z bewacyzumabem w dawce 7,5 lub 15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym podawanym w pierwszym dniu każdego 3 tygodniowego cyklu. W ramionach badania zawierających bewacyzumab pacjenci mogli otrzymywać bewacyzumab jako jedyny lek co 3 tygodnie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Wyniki badań wykazują, że 94% (277/296) kwalifikujących się pacjentów otrzymywało bewacyzumab jako pojedynczy lek w cyklu 7. Duży odsetek pacjentów (około 62%) otrzymał różne nieobjęte protokołem badania leki przeciwnowotworowe, co może mieć wpływ na badania przeżycia całkowitego.

Wyniki badania dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki badania BO17704 dotyczące skuteczności

| | Cisplatyna/ Gemcytabina + placebo | Cisplatyna/ Gemcytabina + bewacyzumab 7,5 mg/kg co 3 tygodnie | Cisplatyna/ Gemcytabina + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie |
|---|--|--|---|
| Liczba pacjentów | 347 | 345 | 351 |
| Czas wolny od progresji | | | |
| Mediana (miesiące) | 6,1 | 6,7 (p = 0,0026) | 6,5 (p = 0,0301) |
| Współczynnik ryzyka | | 0,75 [0,62; 0,91] | 0,82 [0,68; 0,98] |
| Współczynnik najlepszej całkowitej odpowiedzi ^a | 20,1% | 34,1% (p<0,0001) | 30,4% (p = 0,0023) |

^apacjenci z mierzalną chorobą na początku badania

| Całkowity czas przeżycia | | | |
|--------------------------|------|----------------------|----------------------|
| Mediana (miesiące) | 13,1 | 13,6 (p = 0,4203) | 13,4 (p = 0,7613) |
| Współczynnik ryzyka | | 0,93 [0,78; 1,11] | 1,03 [0,86, 1,23] |

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR w skojarzeniu z erlotynibem

JO25567

Badanie JO25567 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym II fazy przeprowadzonym w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja L858R eksonu 21), którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia systemowego w stopniu IIIB/IV lub chorobie nawrotowej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) na podstawie niezależnej oceny. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia całkowitego, wskaźnik odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo.

Status mutacji w genie EGFR określano u każdego pacjenta przed włączeniem do badania; 154 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej erlotynib + bewacyzumab (erlotynib doustnie 150 mg/dobę + bewacyzumab [15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie]) lub erlotynib w monoterapii (doustnie 150 mg/dobę) do czasu progresji choroby (PD) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Zgodnie z protokołem badania, w przypadku braku PD, przerwanie przyjmowania jednego badanego leku w grupie przyjmującej erlotynib + bewacyzumab nie prowadziło do przerwania przyjmowania drugiego badanego leku.

Wyniki badania dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki badania JO25567 dotyczące skuteczności

| | Erlotynib N = 77[#] | Erlotynib + bewacyzumab N = 75[#] |
|---|---|---|
| Czas przeżycia wolny od progresji [^] (miesiące) | | |
| Mediana | 9,7 | 16,0 |
| HR (95% CI) | 0,54 (0,36; 0,79) | |
| Wartość p | 0,0015 | |
| Całkowity współczynnik odpowiedzi | | |
| Odsetek (n) | 63,6% (49) | 69,3% (52) |
| Wartość p | 0,4951 | |
| Czas przeżycia całkowitego* (miesiące) | | |
| Mediana | 47,4 | 47,0 |
| HR (95% CI) | 0,81 (0,53; 1,23) | |
| Wartość p | 0,3267 | |

[#]Ogółem zrandomizowano 154 pacjentów (stan sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG). Jednakże dwóch spośród zrandomizowanych pacjentów przerwało udział w badaniu przed rozpoczęciem przyjmowania jakiegokolwiek badanego leku.

[^] Zaslepiena niezależna ocena (analiza pierwszorzędowa zaplanowana w protokole).

* Analiza eksploracyjna: ostateczne wyniki analizy czasu przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych 31 października 2017 r., około 59% pacjentów zmarło.

CI, przedział ufności, HR, współczynnik ryzyka z niestratyfikowanej analizy regresji Coxa, NR, nieosiągnięty.

Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki (ang. Metastatic Renal Cell Cancer, mRCC)

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki (BO17705)

W randomizowanym badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem (IFN) alfa-2a w porównaniu do samego interferonu alfa-2a stosowanych jako leczenie pierwszego rzutu w mRCC. 649 zrandomizowanych do badania pacjentów (641 leczonych) miało ocenianą sprawność wg skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Status, KPS), która wynosiła $\geq 70\%$, nie występowały u nich przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego a sprawność poszczególnych narządów była zadowalająca. Z powodu pierwotnego raka jasnokomórkowego nerki pacjentów poddano nefrektomii. Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. był podawany raz na dwa tygodnie do czasu progresji choroby. Interferon alfa-2a był podawany do 52 tygodnia lub do czasu progresji choroby w zalecanej dawce 9 mln j.m. 3 razy na tydzień, z możliwością redukcji dawki do 3 mln j.m. 3 razy na tydzień w 2 etapach. Pacjenci byli poddani stratyfikacji ze względu na kraj i wskaźnik prognostyczny Motzera. Ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem czynników prognostycznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite, z drugorzędowym punktem końcowym dla tego badania zawierającym czas przeżycia bez progresji choroby. Dodanie bewacyzumabu do INF alfa-2a znacząco zwiększyło czas przeżycia bez progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS) oraz odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie. Wyniki te zostały potwierdzone przez niezależną ocenę radiologiczną. Jednakże wzrost przeżycia całkowitego o 2 miesiące w pierwszorzędowym punkcie końcowym nie był znaczący (HR= 0,91). Duży odsetek pacjentów (w przybliżeniu 63% IFN/placebo; 55% bewacyzumab/IFN) otrzymał różne niespecyficzne leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu badania, włączając leki przeciwnowotworowe, które mogą mieć wpływ na analizę przeżycia całkowitego.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki badania BO17705 dotyczące skuteczności

| | BO17705 | |
|---|---|--|
| | Placebo+ IFN^a | BV^b+ IFN^a |
| Liczba pacjentów | 322 | 327 |
| Czas wolny od progresji | | |
| Mediana (miesiące) | 5,4 | 10,2 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,63 0,52, 0,75 (wartość p <0,0001) | |
| Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (%) w grupie pacjentów ze zmianami mierzalnymi | | |
| n | 289 | 306 |
| Współczynnik odpowiedzi | 12,8% | 31,4% |
| | (wartość p <0,0001) | |

^aInterferon alfa-2a 9 mln j.m. 3 x na tydzień

^bBewacyzumab 10 mg/kg co 2 tygodnie

| | | |
|------------------------------|--|------|
| Całkowity czas przeżycia | | |
| Mediana (miesiące) | 21,3 | 23,3 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,91 0,76, 1,10 (wartość p = 0,3360) | |

Wieloczynnikowy model badawczy regresji Coxa, wykorzystujący selekcję wsteczną wykazał, że niezależnie od rodzaju leczenia następujące wyjściowe czynniki prognostyczne były silnie związane z czasem przeżycia: płeć, liczba białych krwinek, liczba płytek krwi, zmniejszenie masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, liczba miejsc przerzutowania, suma najdłuższych średnic zmian, wynik w skali Motzera. Po uwzględnieniu tych wyjściowych czynników ryzyka uzyskano współczynnik ryzyka 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], p = 0,0219), wskazujący na 22% zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów w grupie badania otrzymującej bewacyzumab + IFN alfa-2a w porównaniu z grupą otrzymującą IFN alfa-2a.

Dziewięćdziesięciu siedmiu (97) pacjentom w grupie otrzymującej interferon alfa-2a i 131 pacjentom w grupie otrzymującej bewacyzumab zmniejszono dawkę interferonu alfa-2a z 9 mln j.m. do 6 mln j.m. lub 3 mln j.m. 3 razy na tydzień, jak to było ustalone na wstępie w protokole. Zmniejszenie dawki interferonu alfa-2a nie miało wpływu na skuteczność skojarzenia bewacyzumabu i interferonu alfa-2a, w oparciu o odsetek występowania przeżyć do progresji choroby (PFS) w czasie, jak wykazano to w analizie podgrup badania. 131 pacjentów w grupie otrzymującej bewacyzumab + interferon alfa-2a, którym zmniejszono dawkę i pozostawiali leczeni dawką interferonu alfa-2a wynoszącą 6 mln j.m. lub 3 mln j.m. w czasie badania odznaczało się odsetkiem czasu do progresji choroby w 6, 12 i 18 miesiącu, wynoszącym odpowiednio: 73, 52 i 21%, w porównaniu do 61, 43 i 17% w całej populacji pacjentów otrzymujących bewacyzumab z interferonem alfa-2a.

AVF2938

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy porównujące bewacyzumab 10 mg/kg mc. w dwutygodniowym schemacie podawania z tą samą dawką bewacyzumabu w skojarzeniu z dawką 150 mg erlotynibu na dobę w grupie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z przerzutami. W badaniu zrandomizowano do leczenia 104 pacjentów. 53 pacjentów otrzymywało bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie razem z placebo, a 51 – bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie razem z erlotynibem 150 mg na dobę. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazała różnicy między ramionami bewacyzumab + placebo i bewacyzumab + erlotynib (mediana czasu wolnego od progresji 8,5 vs. 9,9 miesięcy). Siedmiu pacjentów w każdym z ramion wykazało obiektywna odpowiedź. Dodanie erlotynibu do bewacyzumabu nie spowodowało poprawy czasu przeżycia całkowitego – OS (HR =

1,764; $p = 0,1789$), długości czasu występowania obiektywnej odpowiedzi (6,7 vs. 9,1 miesiąca) czy czasu do progresji objawów ($HR = 1,172$; $p = 0,5076$).

AVF0890

To randomizowane badanie II fazy zaprojektowano by porównać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu vs. placebo. Ogólnie do badania przydzielono losowo 116 pacjentów, 39 ($n = 39$) otrzymywało bewacyzumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 37 ($n = 37$) bewacyzumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie a 40 ($n = 40$) placebo. Analiza w trakcie badania wykazała, że w grupie otrzymującej 10 mg/kg mc. bewacyzumabu w porównaniu z grupą placebo wystąpiła mała różnica dotycząca wydłużenia czasu do progresji choroby (współczynnik ryzyka, 2,55; $p < 0,001$). Zaobserwowano również graniczną znamienność między czasem do progresji choroby w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. bewacyzumabu w porównaniu do grupy placebo (współczynnik ryzyka względnego, 1,26; $p = 0,053$). Cztero pacjentów wykazało obiektywną (częściową) odpowiedź na leczenie, a wszyscy, którzy otrzymali bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. odznaczyli się współczynnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie dawką 10 mg/kg wynoszącym 10%.

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika

Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej były przedmiotem dwóch badań fazy III (GOG-0218 i BO17707), w których oceniano bewacyzumab dodany do schematu zawierającego karboplatynę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatyną z paklitaksellem.

GOG-0218

Badanie GOG-0218 było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem fazy III, z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, prowadzonym w trzech grupach. W badaniu tym oceniano bewacyzumab dodany do zatwierdzonej chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) u chorych na zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO, wersja z 1988 r.) raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Z badania zostały wyłączone pacjentki leczone uprzednio bewacyzumabem lub otrzymujące leczenie systemowe z powodu raka jajnika (np. chemioterapię, terapię przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitorami kinazy tyrozynowej lub terapię hormonalną) oraz pacjentki poddawane naświetlaniom jamy brzusznej lub miednicy.

Łącznie zrandomizowano 1873 pacjentek w równych proporcjach do leczenia według następujących schematów:

- Grupa CPP: pięć cykli placebo (początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitaksellem (175 mg/m^2) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitaksellem (175 mg/m^2) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15+: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6) i paklitaksellem (175 mg/m^2) przez 6 cykli, a następnie bewacyzumab (15 mg/kg raz na trzy tygodnie) w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.

Większość chorych włączonych do badania należała do rasy białej (87% we wszystkich trzech ramionach); mediana wieku wynosiła 60 lat w grupach CPP i CPB15 oraz 59 w grupie CPB15+; 29% pacjentów w grupach CPP i CPB15 i 26% w grupie CPB15+ było w wieku powyżej 65 lat. Ogółem około 50% pacjentów stan ogólny (PS) wg GOG wyniósł 0 w punkcie wyjścia, u 43% – 1, a u

7% – 2. Najczęściej u chorych występował rak nabłonkowy jajnika (ang. Epithelial Ovarian Cancer, EOC) (82% w grupach CPP i CPB15, 85% w grupie CPB15+), następnie pierwotny rak otrzewnej (ang. Primary Peritoneal Cancer, PPC) – u 16% chorych w grupie CPP, u 15% w grupie CPB15, 13% w grupie CPB15+, raka jajowodu – odpowiednio u 1%, 3% i 2% chorych w grupach CPP, CPB15 i CPB15+. Typem histologicznym stwierdzanym u większości pacjentek był gruczolakorak surowiczy (85% w grupach CPP i CPB15, 86% w CPB15+). Ogółem, u około 34% chorych stwierdzono III stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO i przeprowadzono optymalny zabieg cytoredukcyjny z makroskopową chorobą resztkową, u 40% pacjentek z zaawansowaniem choroby III przeprowadzono suboptymalną cytoredukcję guza, u 26% pacjentek w badaniu stopień zaawansowania choroby wynosił IV.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oparty na ocenie badacza progresji choroby na podstawie skanów radiologicznych lub poziomów CA-125, lub nasilenia objawów zgodnie z protokołem. Ponadto przeprowadzono wstępnie określoną analizę cenzurowania danych dla zdarzeń progresji CA-125, a także niezależny przegląd PFS określony na podstawie badań radiologicznych.

Badanie spełniło pierwszorzędowny punkt końcowy w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W porównaniu z pacjentkami otrzymującymi wyłącznie chemioterapię w pierwszej linii leczenia (karboplatyna i paklitaksel), w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab w dawce 15 mg/kg raz na trzy tygodnie łącznie z chemioterapią a następnie bewacyzumab w monoterapii (CPB15+), obserwowano znaczące klinicznie oraz istotne statystycznie wydłużenie PFS.

W grupie chorych otrzymujących bewacyzumab wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią, bez kontynuacji bewacyzumabu w monoterapii (CPB15), nie obserwowano istotnego klinicznie wydłużenia czasu wolnego od progresji.

Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Wyniki badania GOG-0218 dotyczące skuteczności

| Czas wolny od progresji ¹ | | | |
|--|------------------|----------------------|----------------------|
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,6 | 11,6 | 14,7 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ² | | 0,89 (0,78, 1,02) | 0,70 (0,61, 0,81) |
| wartość p ^{3,4} | | 0,0437 | <0,0001 |
| Współczynnik obiektywnych odpowiedzi ⁵ | | | |
| | CPP (n = 396) | CPB15 (n = 393) | CPB15+ (n = 403) |
| % pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie | 63,4 | 66,2 | 66,0 |
| Wartość p | | 0,2341 | 0,2041 |
| Całkowity czas przeżycia ⁶ | | | |
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| Mediana OS (miesiące) | 40,6 | 38,8 | 43,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ² | | 1,07 (0,91, 1,25) | 0,88 (0,75, 1,04) |
| wartość p ³ | | 0,2197 | 0,0641 |

¹Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza według protokołu GOG (niecenzurowana dla progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem (NPT) przed progresją choroby) z datą odcięcia danych 25 lutego 2010.

²Zależny od grupy kontrolnej; stratyfikowany współczynnik ryzyka.

³Wartość p w jednostronnym teście log-rank.

⁴Graniczna wartość p = 0,0116.

⁵Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.

⁶Ostateczne wyniki analizy całkowitego czasu przeżycia przeprowadzonej w chwili, gdy 46,9% pacjentek zmarło.

W prospektywnie zaplanowanej analizie PFS, z datą odcięcia danych 29 września 2009 uzyskano następujące wyniki:

- W przewidzianej w protokole badania analizie PFS według oceny badaczy (bez cenzurowania progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 10,4 miesiąca w grupie CPP i 14,1 miesiąca w grupie CPB15+, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, wartość p w jednostronnym teście log-rank <0,0001).
- W głównej analizie PFS według oceny badaczy (z cenzurowaniem progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 12,0 miesiąca w grupie CPP i 18,2 miesiąca w grupie CPB15+, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, wartość p w jednostronnym teście log-rank <0,0001).
- W analizie PFS określonej przez niezależną komisję oceniającą (z cenzurowaniem terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 13,1 miesiąca w grupie CPP i 19,1 miesiąca w grupie CPB15+, wykazano stratyfikowany współczynnik ryzyka wynoszący 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, wartość p w jednostronnym teście log-rank <0,0001).

Wyniki analizy PFS w podgrupach chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby i różnym stopniu cytoredukcji zostały przedstawione w Tabeli 17. Wyniki te stanowią potwierdzenie danych dotyczących czasu wolnego od progresji przedstawionych w Tabeli 16.

Tabela 17. Wyniki badania GOG-0218 dotyczące PFS¹ u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby i stopniem cytoredukcji

| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i optymalną cytoredukcją ^{2,3} | | | |
|---|------------------|----------------------|----------------------|
| | CPP (n = 219) | CPB15 (n = 204) | CPB15+ (n = 216) |
| Mediana PFS (miesiące) | 12,4 | 14,3 | 17,5 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,81 (0,62, 1,05) | 0,66 (0,50, 0,86) |
| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i suboptymalną cytoredukcją ³ | | | |
| | CPP (n = 253) | CPB15 (n = 256) | CPB15+ (n = 242) |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,1 | 10,9 | 13,9 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,93 (0,77, 1,14) | 0,78 (0,63, 0,96) |
| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby IV | | | |
| | CPP (n = 153) | CPB15 (n = 165) | CPB15+ (n = 165) |
| Mediana PFS (miesiące) | 9,5 | 10,4 | 12,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,90 (0,70, 1,16) | 0,64 (0,49, 0,82) |

¹Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza według protokołu GOG (niecenzurowana dla progresji CA-125 i terapii nieobjętej protokołem (NPT) przed progresją choroby) z datą odcięcia danych 25 lutego 2010.

²Z makroskopową chorobą resztkową.

³U 3,7% wszystkich randomizowanych chorych stopień zaawansowania choroby wyniósł IIIb.

⁴W porównaniu z grupą kontrolnej.

BO17707 (ICON7)

W wielośrodkowym randomizowanym kontrolowanym, otwartym badaniu fazy III BO17707, prowadzonym w dwóch grupach, porównano wpływ dołączenia bewacyzumabu do schematu zawierającego karboplatynę i paklitaksel w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium I lub IIA wg klasyfikacji FIGO (wyłącznie stopień 3 lub jasnokomórkowy typ histologiczny; n = 142), lub stadium IIB–IV wg klasyfikacji FIGO (wszystkie stopnie i typy histologiczne, n = 1386); chore były uprzednio operowane. W tym badaniu używano klasyfikacji FIGO w wersji z 1988 r.

Z badania zostały wyłączone pacjentki leczone uprzednio bewacyzumabem lub otrzymujące leczenie systemowe z powodu raka jajnika (np. chemioterapię, terapię przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitorami kinazy tyrozynowej lub terapię hormonalną) oraz pacjentki poddawane naświetlaniom jamy brzusznej lub miednicy.

Łącznie zrandomizowano 1528 pacjentek w równych proporcjach do leczenia w następujących grupach:

- Grupa CP: Karboplatyna (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) przez sześć 3-tygodniowych cykli.
- Grupa CPB7.5+: karboplatyna (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m²) przez sześć 3-tygodniowych cykli oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg raz na trzy tygodnie) przez maksymalnie 12 miesięcy (podawanie bewacyzumabu rozpoczęto w 2 cyklu chemioterapii, jeśli leczenie rozpoczęto w okresie 4 tygodni od operacji lub w 1 cyklu, jeśli leczenie rozpoczęto po upływie 4 tygodni od operacji).

Większość chorych włączonych do badania należała do rasy białej (96%), mediana wieku wynosiła 57 lat w obu grupach badanych, 25% chorych w każdej z grup było w wieku 65 lat lub powyżej. U około 50% pacjentów stopień sprawności według klasyfikacji ECOG wynosił 1, a u 7% chorych w każdej z grup leczenia stopień sprawności wg ECOG wynosił 2. Najczęściej u pacjentów występował EOC (87,7%), drugi pod względem częstości był PPC (6,9%), trzeci – rak pęcherzykowy tarczycy (ang. Follicular Thyroid Cancer, FTC) (3,7%) a najrzadsza (1,7%) była kombinacja tych trzech przyczyn. Najczęściej u pacjentów występował III stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO (w obu ramionach 68%), a następnie IV stopień zaawansowania (13% i 14%), II stopień zaawansowania (10% i 11%) i I stopień zaawansowania (9% i 7%). U większości chorych w obu ramionach badania (74% i 71%) stwierdzano wyjściowo niskie zróżnicowanie guza pierwotnego (stopień złośliwości G3). Występowanie poszczególnych typów histologicznych guzów było podobne w obu grupach badania; typem histologicznym stwierdzanym u 69% chorych w obu grupach był gruczolakorak surowicy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez badacza w oparciu o kryteria RECIST.

Badanie spełniło pierwszorzędowny punkt końcowy w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię (karboplatyna i paklitaksel) w pierwszej linii leczenia, u pacjentek leczonych bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg raz na trzy tygodnie, początkowo w skojarzeniu z chemioterapią a następnie kontynuowanym w monoterapii, przez maksymalnie 18 cykli, obserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji.

Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Wyniki badania BO17707 (ICON7) dotyczące skuteczności

| Czas wolny od progresji | | |
|--|---|----------------------|
| | CP (n = 764) | CPB7.5+ (n = 764) |
| Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) ² | 16,9 | 19,3 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ² | 0,86 [0,75; 0,98] (wartość p = 0,0185) | |
| Współczynnik obiektywnych odpowiedzi ¹ | | |
| | CP (n = 277) | CPB7.5+ (n = 272) |
| Współczynnik odpowiedzi | 54,9% | 64,7% |
| | (wartość p = 0,0188) | |
| Całkowity czas przeżycia ³ | | |
| | CP (n = 764) | CPB7.5+ (n = 764) |
| Mediana (miesiące) | 58,0 | 57,4 |
| Współczynnik ryzyka [95% CI] | 0,99 [0,85; 1,15] (wartość p = 0,8910) | |

¹Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.

²Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza z datą odcięcia danych 30 listopada 2010.

³Ostateczna analiza całkowitego czasu przeżycia przeprowadzona w chwili, gdy 46,7% pacjentek zmarło z datą odcięcia danych 31 marca 2013.

W analizie czasu wolnego od progresji ocenianego przez badacza z datą odcięcia danych 28 lutego 2010 wartość niestratyfikowanego współczynnika ryzyka wyniosła 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, wartość p w dwustronnym teście log-rank 0,0010) z medianą PFS 16,0 miesięcy w grupie pacjentek leczonych CP i 18,3 miesiąca w grupie CPB7.5+.

Wyniki analizy PFS w podgrupach chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby i różnym stopniu cytoredukcji zostały przedstawione w Tabeli 19. Wyniki te stanowią potwierdzenie pierwotnej analizy parametru PFS przedstawionej w Tabeli 18.

Tabela 19. Wyniki badania BO17707 (ICON7) dotyczące PFS¹ u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby i stopniem cytoredukcji

| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i optymalną cytoredukcją ^{2,3} | | |
|---|-----------------|----------------------|
| | CP (n = 368) | CPB7.5+ (n = 383) |
| Mediana PFS (miesiące) | 17,7 | 19,3 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,89 (0,74, 1,07) |
| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i suboptymalną cytoredukcją ³ | | |
| | CP (n = 154) | CPB7.5+ (n = 140) |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,1 | 16,9 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,67 (0,52, 0,87) |
| Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby IV | | |
| | CP (n = 97) | CPB7.5+ (n = 104) |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,1 | 13,5 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴ | | 0,74 (0,55, 1,01) |

¹Analiza czasu wolnego od progresji oceniana przez badacza z datą odcięcia danych 30 listopada 2010.

²Z lub bez makroskopowej choroby resztkowej.

³U 5,8% wszystkich zrandomizowanych chorych stwierdzano stopień zaawansowania choroby IIIB.

⁴W porównaniu z grupą kontrolnej.

Nawrotowy rak jajnika

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej badano w trzech badaniach III fazy (AVF4095g, MO2224 i GOG-0213): w różnych populacjach pacjentek oraz w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii.

- W badaniu AVF4095g oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną, oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
- W badaniu GOG-0213 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
- W badaniu MO2224 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentów z opornym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Badanie AVF4095g

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii z powodu nawrotu choroby ani też nie stosowano wcześniej bewacyzumabu, oceniano w randomizowanym badaniu fazy III z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej (badanie AVF4095g). W badaniu porównywano wyniki leczenia za pomocą bewacyzumabu dodanego do chemioterapii (karboplatyna i gemcytabina), a następnie kontynuowanego w monoterapii aż do wystąpienia progresji choroby, z wynikami zastosowania tylko karboplatyny i gemcytabiny.

Do badania włączano tylko pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, u których wystąpił nawrót choroby > 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, którzy nie otrzymywali chemioterapii z powodu nawrotu choroby i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Ogółem 484 pacjentów z mierzalnymi zmianami nowotworowymi przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup otrzymujących:

- Karboplatynę (AUC 4, dzień 1.) i gemcytabinę (1000 mg/m² w dniu 1. i 8.) wraz z placebo co 3 tygodnie przez 6 do 10 cykli, a następnie wyłącznie placebo (co trzy tygodnie) aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania.
- Karboplatynę (AUC 4, dzień 1.) i gemcytabinę (1000 mg/m² w dniu 1. i 8.) wraz z bewacyzumabem (15 mg/kg w dniu 1.) co 3 tygodnie przez 6 do 10 cykli, a następnie wyłącznie bewacyzumab (15 mg/kg co 3 tygodnie) aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania.

Głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza zgodnie z kryteriami zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, całkowity czas przeżycia i bezpieczeństwo leczenia. Przeprowadzono również niezależną ocenę głównego punktu końcowego.

Podsumowanie wyników tego badania przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Wyniki badania AVF4095g dotyczące skuteczności

| Czas wolny od progresji | | | | |
|--|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | Ocena badacza | | Ocena IRC | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | bewacyzumab + C/G (n = 242) | Placebo+ C/G (n = 242) | bewacyzumab + C/G (n = 242) |
| <i>Bez cenzurowania dla NPT</i> | | | | |
| Mediana PFS (miesiące) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,524 [0,425, 0,645] | | 0,480 [0,377, 0,613] | |
| Wartość p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| <i>Z cenzurowaniem dla NPT</i> | | | | |
| Mediana PFS (miesiące) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,484 [0,388, 0,605] | | 0,451 [0,351, 0,580] | |
| Wartość p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie | | | | |
| | Ocena badacza | | Ocena IRC | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | bewacyzumab + C/G (n = 242) | Placebo+ C/G (n = 242) | bewacyzumab + C/G (n = 242) |
| % pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie | 57,4% | 78,5% | 53,7% | 74,8% |
| Wartość p | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Całkowity czas przeżycia | | | | |
| | Placebo+ C/G (n = 242) | | bewacyzumab + C/G (n = 242) | |
| Mediana OS (miesiące) | 32,9 | | 33,6 | |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,952 [0,771, 1,176] | | | |
| Wartość p | 0,6479 | | | |

Analizę PFS w podgrupach w zależności od czasu pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od czasu pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby.

| Czas pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby | Ocena badacza | |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| | Placebo + C/G (n = 242) | Bewacyzumab + C/G (n = 242) |
| 6-12 miesięcy (n = 202) | | |
| Mediana | 8,0 | 11,9 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,41 (0,29-0,58) | |
| > 12 miesięcy (n = 282) | | |
| Mediana | 9,7 | 12,4 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,55 (0,41-0,73) | |

GOG-0213

GOG-0213, randomizowane, otwarte badanie III fazy z grupą kontrolną oceniające bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w leczeniu nawrotu choroby. Wcześniejsza terapia anty-angiogenna nie była kryterium wyłączenia z badania. W badaniu oceniano wpływ dołączenia bewacyzumabu do leczenia skojarzonego karboplatyna + paklitaksel oraz kontynuowania leczenia bewacyzumabem w monoterapii, aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania, w porównaniu ze stosowaniem tylko leczenia skojarzonego karboplatyna + paklitaksel.

Łącznie 673 pacjentów zostało losowo przydzielonych w równym stosunku do następujących dwóch ramion leczenia:

- Grupa CP: leczona karboplatyną (AUC5) i paklitakselem (175 mg/m² pc. dożylnie) co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.
- Grupa CPB: leczona karboplatyną (AUC5) i paklitakselem (175 mg/m² pc. dożylnie) w skojarzeniu z bewacyzumabem (15 mg/kg mc.) co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli, a następnie bewacyzumab (15 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w monoterapii, aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania.

Większość pacjentów zarówno w grupie CP (80,4%), jak i w grupie CPB (78,9%) należała do rasy białej. Mediana wieku wyniosła 60,0 lat w grupie CP i 59,0 lat w grupie CPB. Większość pacjentów (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) było w wieku poniżej 65 lat. Na początku badania u większości pacjentów w obu ramionach leczenia stan ogólny (PS) wg GOG wyniósł 0 (CP: 82,4%, CPB 80,7%) lub 1 (CP: 16,7%, CPB 18,1%). PS 2 wg GOG na początku badania zgłoszono u 0,9% pacjentów w grupie CP i u 1,2% pacjentów w grupie CPB.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS). Głównym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22. Wyniki badania GOG-0213 dotyczące skuteczności^{1,2}

| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | |
|---|--------------------------|------------------|
| Czas przeżycia całkowitego (OS) | CP (n = 336) | CPB (n = 337) |
| Mediana OS (miesiące) | 37,3 | 42,6 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) (eCRF) ^a | 0,823 [CI: 0,680, 0,996] | |
| Wartość p | 0,0447 | |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) (formularz rejestracyjny) ^b | 0,838 [CI: 0,693, 1,014] | |
| Wartość p | 0,0683 | |
| Drugorzędowy punkt końcowy | | |
| Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) | CP (n = 336) | CPB (n = 337) |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,2 | 13,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,613 [CI: 0,521, 0,721] | |
| Wartość p | <0,0001 | |

¹Analiza końcowa

²Oceny guza i oceny odpowiedzi były dokonywane przez badaczy przy użyciu kryteriów GOG RECIST (zweryfikowane wytyczne RECIST (wersja 1.1). EUR J Cancer. 2009;45:228Y247).

^aWspółczynnik ryzyka wyliczono przy użyciu modeli proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją według długości okresu bez przyjmowania związków platyny przed włączeniem do tego badania, na podstawie zapisów w Ecler (elektronicznej karcie obserwacji klinicznej) i statusu Tak/Nie względem wtórnej operacji usuwania nowotworu (Tak = randomizacja do grupy oddawanej cytoredukcji lub randomizacja do grupy niepoddawanej cytoredukcji; Nie= pacjent nie kwalifikuje się lub nie wyraził zgody na cytoredukcję).

^bstratyfikacja według długości okresu bez leczenia przed włączeniem do tego badania na podstawie zapisów w formularzu rejestracyjnym i według statusu Tak/Nie względem wtórnej operacji cytoredukcji.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie poprawy OS. Leczenie bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) przez 6 do 8 cykli, z kontynuacją leczenia bewacyzumabem w monoterapii, aż do wystąpienia progresji choroby lub działania toksycznego niemożliwego do zaakceptowania wykazało, po odczytaniu danych otrzymanych z eCRF, klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę OS w porównaniu z leczeniem tylko karboplatyną i paklitakselem.

MO22224

W badaniu MO22224 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu u pacjentów z opornym na związki platyny nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Było to badanie III fazy, prowadzone metodą otwartej próby, randomizowane, w dwóch grupach, oceniające bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CT+BV) w porównaniu do samej chemioterapii (CT).

Do badania włączono ogółem 361 pacjentów, którym podawano wyłącznie chemioterapię (paklitaksel, topotekan, lub pegylowaną liposomalną doksorubicynę (PLD)) lub chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem:

Grupa CT (wyłącznie chemioterapia):

- Paklitaksel 80 mg/m² w postaci 1-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1, 8, 15 oraz 22 co 4 tygodnie.
- Topotekan 4 mg/m² w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1, 8 oraz 15 co 4 tygodnie. Alternatywnie można podawać dawkę 1,25 mg/m² przez 30 minut w dniach 1-5 co 3 tygodnie.
- PLD 40 mg/m² w postaci wlewu dożylnego 1 mg/min wyłącznie w 1 dniu co 4 tygodnie. Po zakończeniu 1 cyklu lek można podawać w postaci 1-godzinnego wlewu.

Grupa CT+BV (chemioterapia plus bewacyzumab):

- Wybraną chemioterapię podawano w skojarzeniu z bewacyzumabem 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego co 2 tygodnie (lub bewacyzumabem 15 mg/kg co 3 tygodnie, jeśli lek podawano w skojarzeniu z topotekaniem 1,25 mg/m² w dni 1–5 co 3 tygodnie).

Kryterium włączenia do badania był rak jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którego progresja nastąpiła w czasie < 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniego leczenia opartego na związkach platyny, składającego się z minimum 4 cykli terapii związkami platyny. Oczekiwany czas przeżycia pacjentek powinien być ≥ 12 tygodni, pacjentki nie mogły być wcześniej poddawane radioterapii miednicy mniejszej lub jamy brzusznej. U większości pacjentek stwierdzono chorobę w stopniu zaawansowania IIIC lub IV wg FIGO. Stan sprawności wg ECOG większości pacjentek w obu ramionach badania oceniono na 0 (CT: 56,4% vs. CT + BV: 61,2%). Odsetek pacjentek u których stan sprawności wg ECOG oceniono na 1 lub ≥ 2 wynosił 38,7% i 5,0% w grupie leczonej chemioterapią, a 29,8% oraz 9,0% w grupie leczonej chemioterapią i bewacyzumabem. Informacja o rasie była dostępna w przypadku 29,3% pacjentek i prawie wszystkie pacjentki były rasy białej. Średni wiek pacjentek wynosił 61,0 (zakres: 25-84) lat. Ogółem 16 pacjentek (4,4%) miało więcej niż 75 lat. Całkowita częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 8,8% w grupie leczonej chemioterapią, a 43,6% w grupie leczonej chemioterapią + bewacyzumabem (w większości z powodu działań niepożądanych 2-3 stopnia), a średni czas do przerwania leczenia w grupie chorych leczonych chemioterapią + bewacyzumabem wynosił 5,2 miesiąca, w porównaniu z 2,4 miesiąca w grupie chemioterapii. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w podgrupie pacjentek w wieku > 65 lat wynosiła 8,8% w grupie leczonej chemioterapią i 50,0% w grupie leczonej chemioterapią z bewacyzumabem. Współczynnik ryzyka dla PFS wynosił 0,47 (95% CI: 0,35, 0,62) oraz 0,45 (95% CI: 0,31, 0,67), odpowiednio, dla podgrup w wieku < 65 i ≥ 65 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz całkowity okres przeżycia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Wyniki badania MO22224 dotyczące skuteczności

| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | |
|---|----------------------------|----------------------|
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby * | | |
| | Chemioterapia (n = 182) | CT + BV (n = 179) |
| Mediana (miesiące) | 3,4 | 6,7 |
| Współczynnik ryzyka 95% CI | 0,379 [0,296; 0,485] | |
| Wartość p | <0,0001 | |
| Drugorzędowe punkty końcowe | | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ** | | |
| | Chemioterapia (n = 144) | CT + BV (n = 142) |
| % pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie | 18 (12,5%) | 40 (28,2%) |
| Wartość p | 0,0007 | |
| Całkowity czas przeżycia (analiza końcowa)*** | | |
| | Chemioterapia (n = 182) | CT + BV (n = 179) |
| Mediana OS (miesiące) | 13,3 | 16,6 |
| Współczynnik ryzyka 95% CI | 0,870 [0,678; 1,116] | |
| Wartość p | 0,2711 | |

Wszystkie analizy przedstawione w powyższej tabeli były analizami stratyfikowanymi.

* Analiza pierwotna została przeprowadzona na podstawie danych z datą odcięcia 14 listopada 2011 r.

**Pacjenci randomizowani z mierzalną chorobą na początku badania.

***Analizę końcową całkowitego czasu przeżycia przeprowadzono po odnotowaniu 266 zgonów, stanowiących 73,7% pacjentów włączonych do badania.

Badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W porównaniu do pacjentów z nawrotową chorobą oporną na związki platyny, leczonych wyłącznie chemioterapią (paklitaksel, topotekan lub PLD), u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (lub 15 mg/kg co 3 tygodnie, w przypadku stosowania w skojarzeniu z 1,25 mg/m² topotekanu w dniach 1–5 co 3 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuujących leczenie bewacyzumabem do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, obserwowano statystycznie znaczącą poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Eksploratywne analizy PFS oraz OS według kohorty zależnej od stosowanej chemioterapii (paklitaksel, topotekan i PLD) przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Eksploratywne analizy PFS oraz OS w kohortach według chemioterapii

| | Chemioterapia | CT + BV |
|------------------------------|----------------------|----------------|
| Paklitaksel | n = 115 | |
| Mediana PFS (miesiące) | 3,9 | 9,2 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,47 [0,31, 0,72] | |
| Mediana OS (miesiące) | 13,2 | 22,4 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,64 [0,41, 0,99] | |
| Topotekan | n = 120 | |
| Mediana PFS (miesiące) | 2,1 | 6,2 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,28 [0,18, 0,44] | |
| Mediana OS (miesiące) | 13,3 | 13,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 1,07 [0,70, 1,63] | |
| PLD | n = 126 | |
| Mediana PFS (miesiące) | 3,5 | 5,1 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,53 [0,36, 0,77] | |
| Mediana OS (miesiące) | 14,1 | 13,7 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,91 [0,61, 1,35] | |

Rak szyjki macicy

GOG-0240

Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekaniem) w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy oceniano w badaniu GOG-0240, randomizowanym, czteroramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III.

W badaniu uczestniczyło 452 pacjentek, zrandomizowanych do następujących schematów leczenia:

- Paklitaksel 135 mg/m² w postaci 24-godzinne wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 2, co 3 tygodnie (q3w); lub
Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinne wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub
Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinne wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)
- Paklitaksel 135 mg/m² w postaci 24-godzinne wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub
Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinne wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 2 (q3w); lub

Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i cisplatyna 50 mg/m² w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)

- Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i topotekan 0,75 mg/m² w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1-3 (q3w)
- Paklitaksel 175 mg/m² w postaci 3-godzinnego wlewu dożylnego w dniu 1 i topotekan 0,75 mg/m² w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1-3 oraz bewacyzumab 15 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w dniu 1 (q3w)

Kryterium włączenia do badania był przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy: płaskonabłonkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub gruczolakorak, który nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii. Do badania kwalifikowały się chore, które nie były wcześniej leczone bewacyzumabem ani innym inhibitorem VEGF lub lekiem działającym na receptor VEGF.

Mediana wieku wynosiła 46,0 lat (zakres: 20-83) w grupie leczonej samą chemioterapią i 48,0 lat (zakres: 22-85) w grupie leczonej chemioterapią+bewacyzumab; 9,3% pacjentek otrzymujących samą chemioterapią i 7,5% pacjentek otrzymujących chemioterapię+bewacyzumab było w wieku powyżej 65 lat.

Z 452 pacjentek zrandomizowanych w chwili rozpoczęcia badania, większość pacjentek była rasy białej (80,0% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 75,3% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała rozpoznanego raka płaskonabłonkowego (67,1% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 69,6% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała przetrwałego/nawrotowego raka (83,6% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 82,8% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała 1-2 przerzuty (72,0% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 76,2% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), miała zajęte węzły chłonne (50,2% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 56,4% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab), okres od zakończenia leczenia związkami platyny \geq 6 miesięcy (72,5% w grupie otrzymującej samą chemioterapią i 64,4% w grupie otrzymującej chemioterapię+bewacyzumab).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Wyniki z analizy pierwotnej oraz dalszych analiz dotyczących leczenia bewacyzumabem i pozostałymi lekami są przedstawione odpowiednio w Tabeli 25 i w Tabeli 26.

Tabela 25. Wyniki badania GOG-0240 dotyczące skuteczności bewacyzumabu

| | Chemioterapia (n = 225) | Chemioterapia + bewacyzumab (n = 227) |
|---|--|--|
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | |
| Całkowity czas przeżycia – Analiza pierwotna⁶ | | |
| Mediana (miesiące) ¹ | 12,9 | 16,8 |
| Współczynnik ryzyka [95% CI] | 0,74 [0,58, 0,94] (wartość p ⁵ = 0,0132) | |
| Całkowity czas przeżycia – Analiza po dłuższym czasie obserwacji⁷ | | |
| Mediana (miesiące) ¹ | 13,3 | 16,8 |
| Współczynnik ryzyka [95% CI] | 0,76 [0,62, 0,94] (wartość p ^{5,8} = 0,0126) | |
| Drugorzędowe punkty końcowe | | |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby – Analiza pierwotna⁶ | | |
| Mediana PFS (miesiące) ¹ | 6,0 | 8,3 |
| Współczynnik ryzyka [95% CI] | 0,66 [0,54, 0,81] (wartość p ⁵ <0,0001) | |
| Najlepsza całkowita odpowiedź – Analiza pierwotna⁶ | | |
| Pacjentki odpowiadające na leczenie (Współczynnik odpowiedzi ²) | 76 (33,8%) | 103 (45,4%) |
| 95% CI dla współczynników odpowiedzi ³ | [27,6%, 40,4%] | [38,8%, 52,1%] |
| Różnice współczynników odpowiedzi | 11,60% | |
| 95% CI dla różnicy we współczynnikach odpowiedzi ⁴ | [2,4%, 20,8%] | |
| Wartość p (test chi-kwadrat) | 0,0117 | |

¹estymator Kaplana-Meiera

²Pacjentki oraz procent pacjentek z najlepszą całkowitą odpowiedzią – potwierdzone CR lub PR; procent wyliczony na podstawie pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania

³95% CI dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.

⁴Około 95% CI dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi za pomocą metody Haucka-Andersona

⁵test logarytmiczny rang (ze stratyfikacją)

⁶analiza pierwotna została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową

⁷analiza po dłuższym czasie obserwacji została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 07 marca 2014

⁸wartość p dodana jest w celach opisowych

Tabela 26. Czas przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu GOG-0240 w zależności od stosowanego leczenia

| Porównanie leczenia | Inny czynnik | Całkowity czas przeżycia – Analiza pierwotna ¹ Współczynnik ryzyka (95% CI) | Całkowity czas przeżycia – Analiza po dłuższym czasie obserwacji ² Współczynnik ryzyka (95% CI) |
|--|-------------------------|---|---|
| bewacyzumab vs. bez bewacyzumabu | Cisplatyna+ Paklitaksel | 0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 miesiąca; p = 0,0609) | 0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs. 15,0 miesiące; p = 0,0584) |
| | Topotekan+ Paklitaksel | 0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 miesiące; p = 0,1061) | 0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 miesiące; p = 0,1342) |
| Topotekan+ Paklitaksel vs. Cisplatyna+ Paklitaksel | bewacyzumab | 1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 miesiące; p = 0,4146) | 1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 miesiące; p = 0,3769) |
| | bez bewacyzumabu | 1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 14,3 miesiące; p = 0,4825) | 1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs 15,0 miesiące; p = 0,6267) |

¹analiza pierwotna została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową

²analiza po dłuższym czasie obserwacji została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 07 marca 2014

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bewacyzumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży dotyczących pacjentów z rakiem piersi, rakiem gruczołowym okrężnicy lub odbytnicy, rakiem płuca (drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym rakiem płuca), rakiem nerki oraz rakiem miedniczek nerkowych (z wyłączeniem pacjentów z guzem Wilmsa, nefroblastomatozą, mięsakiem jasnokomórkowym, nerczakiem mezoblastycznym, rakiem rdzeniastym nerki, guzem rabdoidalnym nerki), rakiem jajnika (z wyłączeniem mięśniakomięsa prążkowanokomórkowego i guzów wywodzących się z komórek rozrodczych), rakiem jajowodu (z wyłączeniem mięśniakomięsa prążkowanokomórkowego i guzów wywodzących się z komórek rozrodczych) rakiem otrzewnej (z wyłączeniem blastoma i mięsaków) oraz z rakiem szyjki i trzonu macicy.

Glejak o wysokim stopniu złośliwości

Nie stwierdzono działania przeciwnowotworowego w dwóch wcześniejszych badaniach z zastosowaniem bewacyzumabu i irynotekanu u łącznie 30 dzieci w wieku > 3 lat chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (CPT-11). Brak wystarczających danych, aby określić bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u dzieci z nowo rozpoznany glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

- W jednoramiennym badaniu PBTC-022 18 dzieci chorych na glejaka o innej lokalizacji niż most, o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (włączając 8 pacjentów z glejakiem wielopostaciowym [IV stopień złośliwości wg WHO], 9 pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym [III stopień] i 1 pacjent z anaplastycznym skąpodrzewiakiem [III stopień]) było leczonych bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg w odstępie 2 tygodni, a następnie bewacyzumabem w skojarzeniu z CPT-11 (125-350 mg/m²) podawanych co 2 tygodnie do progresji choroby. Nie stwierdzono obiektywnych (częściowych lub całkowitych) odpowiedzi radiologicznych (w/g kryteriów Macdonalda). Toksyczności i działania

niepożądane obejmowały nadciśnienie tętnicze i zmęczenie oraz niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego z ostrym deficytem neurologicznym.

- W retrospektywnej analizie danych serii pacjentów leczonych w jednym ośrodku, 12 kolejnych dzieci (2005-2008) chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (3 ze stopniem złośliwości IV wg WHO, 9 ze stopniem złośliwości III) było leczonych bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z irinotekaniem (125 mg/m²) podawanych co 2 tygodnie. Nie stwierdzono całkowitych odpowiedzi, obserwowano 2 odpowiedzi częściowe (wg kryteriów MacDonalda).

W randomizowanym badaniu II fazy (BO25041) łącznie 121 pacjentów w wieku od ≥ 3 lat do <18 lat ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (ang. High-Grade Glioma, HGG) otrzymywało pooperacyjną radioterapię (RT) i adjuwantowo temozolomid (T) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu: w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie dożylnie.

Badanie nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego wykazującego znamienne wydłużenie EFS (ocenianego przez Centralną Komisję Oceny Radiologicznej (ang. Central Radiology Review Committee, CRRC)) w grupie, w której dodano bewacyzumab do leczenia RT/T w porównaniu z grupą otrzymującą tylko RT/T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Wyniki te były zgodne z wynikami uzyskanymi w różnych analizach wrażliwości oraz wynikami uzyskanymi w klinicznie istotnych podgrupach. Wyniki te były zgodne z wynikami różnych analiz wrażliwości oraz wynikami uzyskanymi w klinicznie istotnych grupach. Wyniki dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (EFS oceniany przez badacza oraz ORR i OS) były zgodne, pokazując brak poprawy związanej z dodaniem bewacyzumabu w ramieniu RT/T w porównaniu z ramieniem otrzymującym tylko RT/T.

Dodanie bewacyzumabu do leczenia RT/T nie wykazywało korzyści klinicznej w badaniu BO25041 u 60 ocenianych dzieci ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku – nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (HGG) (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Mięsak tkanek miękkich

W randomizowanym badaniu fazy II (BO20924) u 154 pacjentów w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z nowo rozpoznanym przerzutowym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym stosowane było leczenie standardowe (terapia indukcyjna IVADO/IVA +/- leczenie miejscowe, następnie leczenie podtrzymujące z zastosowaniem winorelbiny i cyklofosfamidu) w połączeniu z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (2,5 mg/kg/tydzień) przez cały okres leczenia, tj. około 18 miesięcy. W momencie końcowej analizy pierwotnej, niezależny centralny organ oceniający nie stwierdził statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (ang. Event-Free Survival, EFS), stanowiącym pierwszorzędowy punkt końcowy, pomiędzy dwoma ramionami badania, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; wartość $p = 0,72$). Różnica w ORR stwierdzona przez niezależny centralny organ oceniający pomiędzy dwoma ramionami badania wyniosła 18% (CI: 0,6%, 35,3%) u nielicznych pacjentów z guzem możliwym do oceny na początku badania i potwierdzoną odpowiedzią przed otrzymaniem jakiegokolwiek leczenia miejscowego: 27/75 pacjentów (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) w ramieniu z chemioterapią i 34/63 pacjentów (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%) w ramieniu z bewacyzumabem i chemioterapią. Analizy końcowe wyników dotyczących czasu przeżycia całkowitego (ang. Overall Survival, OS) nie wykazały znaczących korzyści klinicznych z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w tej populacji pacjentów.

W badaniu klinicznym BO20924 dodanie bewacyzumabu do leczenia standardowego nie wiązało się z uzyskaniem korzyści klinicznej u 71 ocenionych pacjentów (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z przerzutowym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym (informacje dotyczące stosowania u dzieci patrz punkt 4.2).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 i ciężkich zdarzeń niepożądanych, była podobna w obydwu ramionach badania. W żadnym z ramion nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu; wszystkie zgony były spowodowane progresją choroby. W tej populacji dzieci i młodzieży bewacyzumab stosowany w połączeniu ze złożonym leczeniem standardowym wydawał się być tolerowany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg.

Dystrybucja

Typowa objętość kompartmentu centralnego (V_c) wynosiła 2,73 l oraz 3,28 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, co stanowi zakres opisany dla IgG oraz innych przeciwciał monoklonalnych. Typowa objętość kompartmentu obwodowego (V_p) wynosiła 1,69 l oraz 2,35 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, kiedy bewacyzumab był stosowany jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość V_c była większa u mężczyzn (+20%) niż u kobiet.

Biotransformacja

Z oceny metabolizmu bewacyzumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej bewacyzumabu znakowanego izotopem ^{125}I wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF. Metabolizm i wydalanie bewacyzumabu są podobne do tych właściwych dla endogennej IgG, tj. następują głównie drogą rozkładu proteolitycznego przez organizm, w tym przez komórki śródbłonna. Nie zależą głównie od wydalania przez nerki lub wątrobę. Związanie się IgG z fragmentem Fc receptora chroni ją przez rozkładem komórkowym i wydłuża okres półtrwania.

Eliminacja

Wartość klirensu wynosiła przeciętnie 0,188 oraz 0,220 l/dobę odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała, klirens bewacyzumabu był większy u mężczyzn (+17%) niż u kobiet. Zgodnie z modelem opartym na dwóch kompartmentach, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 18 dni dla typowej kobiety oraz 20 dni dla typowego mężczyzny.

Małe stężenie albumin oraz duża masa guza są zazwyczaj wskaźnikami ciężkości choroby. Klirens bewacyzumabu był ok. 30% szybszy w przypadku pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy oraz 7% szybszy w przypadku pacjentów z dużą masą guza w porównaniu do typowych pacjentów z poziomem albumin oraz masą guza w granicach mediany.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. U dorosłych wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacyzumabu w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdyż nerki nie są głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, gdyż wątroba nie jest głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bewacyzumabu oceniano u 152 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (od 7 miesięcy do 21 lat, 5,9 do 125 kg) w czterech badaniach klinicznych, przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Wyniki tych badań wskazują, że klirens i objętość dystrybucji bewacyzumabu były porównywalne u dzieci i młodych dorosłych przy znormalizowaniu wyników uwzględniając masę ciała, przy czym odnotowano tendencję do zmniejszania się ekspozycji wraz z malejącą masą ciała. Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę bewacyzumabu, jeśli brano pod uwagę masę ciała.

Farmakokinetyka bewacyzumabu została dobrze scharakteryzowana przy użyciu modelu farmakokinetycznego w populacji pediatrycznej u 70 dzieci w badaniu BO20924 (1,4 do 17,6 lat; 11,6 do 77,5 kg) oraz u 59 pacjentów w badaniu BO25041 (1 do 17 lat; 11,2 do 82,3 kg). W badaniu BO20924 ekspozycja na bewacyzumab była zasadniczo niższa w porównaniu do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W badaniu BO25041, ekspozycja na bewacyzumab była podobna do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W obu badaniach ekspozycja na bewacyzumab wykazywała tendencję do zmniejszania się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 26 tygodni u małp cynomolgus zaobserwowano występowanie dysplazji nasad kostnych u młodych zwierząt z otwartymi płytkami wzrostowymi przy średnich stężeniach bewacyzumabu w surowicy poniżej oczekiwanego poziomu średnich stężeń terapeutycznych u ludzi. U królików bewacyzumab hamował gojenie się ran w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. Działanie na proces gojenia ran okazało się w pełni przemijające.

Badania oceniające potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze bewacyzumabu nie były prowadzone.

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu na płodność. Można jednak oczekiwać ujemnego działania na płodność u kobiet, ponieważ badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt wykazały zahamowanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych oraz zmniejszenie lub brak ciałek żółtych z towarzyszącym zmniejszeniem masy jajników i macicy, jak również zmniejszenie liczby cykli miesięczkowych.

Bewacyzumab wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u królików. Zaobserwowane zmiany obejmują zmniejszenie masy ciała u matki i płodu, zwiększoną liczbę przypadków resorpcji płodu i zwiększoną częstość występowania swoistych wad budowy i wad układu szkieletowego u płodu. Działania niepożądane na płód były obserwowane w przypadku każdej z badanych dawek, z których najmniejsza dawała średnie stężenia w surowicy około 3-krotnie większe, niż u ludzi otrzymujących lek w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie. Informacje o wadach rozwojowych płodu, obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu są zawarte w punkcie 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację i 4.8 Działania niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehalozy dwuwodnian

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Obserwowano zależny od stężenia profil rozkładu bewacyzumabu po rozcieńczeniu roztworem glukozy (5%).

6.3 Okres ważności

Fiolka (zamknięta)

36 miesięcy

Produkt leczniczy po rozcieńczeniu

Przygotowany do infuzji roztwór zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz dodatkowe 48 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialna osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C)

Nie zamrażać.

Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z kauczuku chlorobutyłowego) zawiera 100 mg bewacyzumabu

16 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z kauczuku chlorobutyłowego) zawiera 400 mg bewacyzumabu

Opakowanie zawiera 1 fiolkę

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wstrząsać fiolką.

Produkt Oyavas powinien zostać przygotowany z zachowaniem zasad aseptyki przez osobę należącą do personelu medycznego, by zapewnić jałowość roztworu przygotowanego do podania. Do przygotowania produktu Oyavas należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Wymaganą do podania dawkę bewacyzumabu należy rozcieńczyć przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Otrzymane końcowe stężenie roztworu bewacyzumabu powinno być

w zakresie od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. W większości przypadków wymaganą do podania dawkę leku Oyavas można rozcieńczyć przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do całkowitej objętości 100 ml.

Nie obserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Oyavas a polichlorkiem winylu, torbami z poliolefin lub zestawami do infuzji.

Przed parenteralnym podaniem produktów leczniczych należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Oyavas jest produktem do jednorazowego użycia ze względu na to, że nie zawiera on żadnych konserwantów. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1510/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1510/002 – 400 mg/16 ml

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Hiszpania

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires
Argentyna

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Hiszpania

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oyavas, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda fiolka zawiera 100 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trehalozy dwuwodnian; sodu diwodorofosforan jednowodny; sodu wodorofosforan; polisorbit 20;
woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 4 ml roztworu
100 mg/4 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1510/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

Oyavas, 25 mg/ml, koncentrat jałowy
bewacyzumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oyavas, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda fiolka zawiera 400 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trehalozy dwuwodnian; sodu diwodorofosforan jednowodny; sodu wodorofosforan; polisorbat 20;
woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka zawierająca 16 ml roztworu
400 mg/16 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1510/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

Oyavas, 25 mg/ml, koncentrat jałowy
bewacyzumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/16 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Oyavas, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji bewacyzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły u niego po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Oyavas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Oyavas
3. Jak stosować lek Oyavas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Oyavas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Oyavas i w jakim celu się go stosuje

Lek Oyavas zawiera jako substancję czynną bewacyzumab, która jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (rodzaj białka, które jest w normalnych warunkach produkowane przez układ immunologiczny w celu obrony przed zakażeniami i rakiem). Bewacyzumab łączy się wybiórczo z białkiem nazywanym ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (ang. Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), które jest obecne w wyściółce naczyń krwionośnych i limfatycznych w organizmie. Białko VEGF powoduje wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza, co umożliwia zaopatrzenie go w tlen i substancje odżywcze. Połączenie bewacyzumabu z VEGF, powoduje zatrzymanie wzrostu guza nowotworowego poprzez zahamowanie powstawania naczyń krwionośnych, które zaopatrują guza w tlen i substancje odżywcze.

Oyavas jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy. Jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę.

Oyavas stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na rozsiały raka piersi. Podczas leczenia chorych na raka piersi, lek podaje się jednocześnie z lekami chemioterapeutycznymi nazywanymi paklitaksel lub kapecytabina.

Oyavas stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek będzie podawany łącznie ze schematem chemioterapii obejmującym stosowanie platyny.

Oyavas stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, jeśli komórki nowotworu wykazują określone mutacje białka nazywanego receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Oyavas będzie podawany w skojarzeniu z erlotynibem.

Oyavas stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerki. Podczas leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, lek podaje się jednocześnie z lekiem o nazwie interferon.

Oyavas jest również stosowany w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. U pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej lek jest podawany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.

U dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby co najmniej po 6 miesiącach od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, lek Oyavas będzie podawany jednocześnie z karboplatiną i gemcytabiną lub z karboplatiną i paklitakselem.

U dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby przed upływem 6 miesięcy od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, produkt Oyavas będzie podawany w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Oyavas stosuje się również w leczeniu dorosłych chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Oyavas jest stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie z paklitakselem i topotekaniem u chorych którzy nie mogą być leczeni związkami platyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Oyavas

Kiedy nie stosować leku Oyavas

- jeśli pacjent ma uczulenie na bewacyzumab lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na produkty wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Oyavas należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

- Lek Oyavas może zwiększyć ryzyko wystąpienia perforacji (przeziurawienia) jelita. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta rozpoznano choroby powodujące zmiany zapalne w obrębie jamy brzusznej (np. zapalenie uchyłka, wrzody żołądka, zapalenie jelit związane z chemioterapią).
- Lek Oyavas może zwiększać ryzyko powstania nieprawidłowych połączeń pomiędzy organami lub naczyniami. Ryzyko wystąpienia połączeń pomiędzy pochwą i jakąkolwiek częścią jelit może się zwiększyć u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.
- Lek ten może zwiększyć ryzyko krwawienia po zabiegu lub zwiększyć ryzyko opóźnienia gojenia ran po zabiegu chirurgicznym. Gdy planowany jest u pacjenta zabieg chirurgiczny lub jeśli pacjent miał większy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 28 dni lub jeśli u pacjenta nie wygoiły się jeszcze rany po operacji, nie należy stosować tego leku.
- Lek Oyavas może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą, szczególnie w przypadku przeziurawienia jelita lub problemów dotyczących gojenia ran.

- Lek Oyavas może zwiększać częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Jeśli u pacjenta stwierdzono nadciśnienie (podwyższone ciśnienie krwi), które nie jest dobrze kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy skonsultować to z lekarzem, ponieważ jest istotne, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Oyavas lekarz upewnił się, czy ciśnienie tętnicze krwi jest dobrze kontrolowane.
- Jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- Lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się białka w moczu, szczególnie, jeśli pacjent choruje na nadciśnienie.
- Ryzyko wystąpienia zakrzepów w tętnicach (rodzaj naczyń krwionośnych), może być zwiększone, jeśli pacjent ma ponad 65 lat, ma cukrzycę lub występowały u niego zakrzepy w tętnicach w przeszłości. Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ zakrzepy w tętnicach mogą spowodować zawał serca i udar mózgu.
- Lek Oyavas może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów w żyłach (rodzaj naczyń krwionośnych).
- Lek ten może powodować krwawienie, zwłaszcza krwawienie związane z guzem. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występuje skłonność do problemów z krwawieniem lub z jakiegokolwiek powodu przyjmowane są leki przeciwko tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach.
- Lek ten może powodować krwawienie w mózgu i wokół niego. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta zdiagnozowano przerzut nowotworu do mózgu.
- Jest możliwe, że lek Oyavas może zwiększyć ryzyko krwawienia w płucach, łącznie z odkrztuszaniem lub płuciem krwią. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent wcześniej zauważył takie objawy.
- Lek Oyavas może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności serca. Jest ważne, aby lekarz wiedział, czy pacjent kiedykolwiek otrzymywał antracykliny (np. dokсорubicynę – specjalną chemioterapię wykorzystywaną w leczeniu niektórych nowotworów), był poddawany radioterapii klatki piersiowej lub miał chorobę serca.
- Lek ten może powodować zakażenia oraz zmniejszać liczbę neutrofilii (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed zakażeniami).
- Jest możliwe, że lek Oyavas może powodować nadwrażliwość (w tym wstrząs anafilaktyczny) i (lub) reakcje podczas wlewu (reakcje związane z wstrzyknięciem leku). Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent miał w przeszłości kłopoty po wstrzyknięciu leku, takie jak zawroty głowy/uczucie omdlenia, duszność, obrzęk lub wysypka na skórze.
- Objawy rzadkiej choroby neurologicznej zwanej zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) były powiązane z leczeniem lekiem Oyavas. Jeśli u pacjenta występują bóle głowy, zaburzenia widzenia, stany splątania lub napady drgawkowe z towarzyszącym wysokim ciśnieniem tętniczym lub bez należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych lekiem Oyavas. Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki/żuchwy, opuchlizna lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie szczęki lub żuchwy, uczucie ciężkości szczęki/żuchwy lub obłuzowania zęba mogą być objawami uszkodzenia kości

szczęki/żuchwy (martwica kości). W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza oraz stomatologa.

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, nawet jeśli powyższe stwierdzenia dotyczyły jedynie pacjenta w przeszłości.

Przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia lekiem Oyavas:

- jeżeli występuje lub w przeszłości występował u pacjenta ból w jamie ustnej lub ból zębów i (lub) szczęki/żuchwy, opuchlizna lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie szczęki lub żuchwy, uczucie ciężkości szczęki lub żuchwy lub obłuzowania zęba należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza oraz stomatologa.
- jeżeli u pacjenta planowane jest inwazyjne leczenie stomatologiczne lub operacja stomatologiczna należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Oyavas, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował także lek z grupy bisfosfonianów w postaci wstrzyknięcia do krwi.

Lekarz może zalecić pacjentowi kontrolę stomatologiczną przed rozpoczęciem leczenia lekiem Oyavas.

Lek Oyavas został wynaleziony i stworzony do leczenia chorych na raka poprzez wstrzyknięcie leku do krwiobiegu. Nie został wynaleziony ani stworzony do wstrzyknięcia do oka. W związku z tym nie jest zarejestrowany do zastosowania w ten sposób. Po podaniu leku Oyavas do oka (stosowanie niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Zakażenie lub zapalenie gałki ocznej,
- Zacerwienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka,
- Błyski światła z mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku,
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- Krwawienie wewnątrz oka.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Oyavas u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności jego stosowania w tych grupach chorych.

Inne leki i Oyavas

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jednoczesne stosowanie leku Oyavas z innym lekiem zwanym jabłczanem sunitynibu (lek stosowany z powodu raka nerki i raka przewodu pokarmowego) może powodować ciężkie objawy niepożądane. Należy omówić to z lekarzem, aby upewnić się, że nie zastosuje się jednocześnie tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje terapię opartą na lekach zawierających platynę lub taksany z powodu raka płuc lub rozlanego raka piersi. Takie leczenie w skojarzeniu z lekiem Oyavas może zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Należy poinformować lekarza, czy ostatnio otrzymywano lub otrzymuje się radioterapię.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie stosować tego leku w trakcie ciąży. Lek Oyavas może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka, ponieważ może hamować rozwój nowych naczyń krwionośnych. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta o metodach antykoncepcji w czasie terapii lekiem Oyavas i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Oyavas.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, zaszła w ciążę w trakcie terapii lekiem Oyavas lub zamierza być w ciąży w niedalekiej przyszłości.

Nie karmić piersią w trakcie terapii lekiem Oyavas i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Oyavas, ponieważ lek może negatywnie wpływać na wzrost i rozwój dziecka.

Lek Oyavas może wpłynąć niekorzystnie na płodność kobiety. W celu uzyskania dodatkowych informacji, należy skonsultować się z lekarzem.

Kobiety przed menopauzą (u których występuje cykl menstruacyjny) mogą zaobserwować nieregularne krwawienia miesięczne lub ich zaniknięcie, z możliwym zaburzeniem płodności. Jeśli pacjentka rozważa posiadanie dzieci, powinna przedyskutować tę kwestię z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie stwierdzono, żeby lek Oyavas powodował u pacjenta zmniejszenie zdolności kierowania pojazdami, posługiwania się narzędziami lub obsługi maszyn. Jednakże, u chorych przyjmujących lek Oyavas zgłaszano przypadki senności i omdlenia. Jeżeli wystąpią objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Zawartość sodu w leku Oyavas

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Oyavas

Dawkowanie i częstość podawania

Dawka leku Oyavas wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta i rodzaju nowotworu, jaki będzie leczony. Zalecana dawka to 5 mg, 7,5 mg, 10 mg lub 15 mg na kg masy ciała pacjenta. Lekarz prowadzący zaleci dawkę odpowiednią dla danego pacjenta. Lek Oyavas jest podawany co 2 lub 3 tygodnie. Ilość infuzji dożylnych podawanych pacjentowi zależy od tego, jaka jest odpowiedź na leczenie, lek powinien być podawany do momentu, gdy stwierdza się, że przestał on być skuteczny w hamowaniu wzrostu nowotworu. Kwestie te mogą być przedyskutowane z lekarzem prowadzącym.

Sposób i droga podania

Nie wstrząsać fiolką. Lek Oyavas jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. W zależności od zalecanej dawki, całość lub część zawartości fiolki będzie rozcieńczona w roztworze chlorku sodu przed podaniem pacjentowi. Lekarz lub pielęgniarka poda rozcieńczony w ten sposób lek Oyavas w formie infuzji dożylnych (kroplówka do żyły). Pierwsza infuzja będzie podawana w ciągu 90 minut. Jeżeli pacjent dobrze tolerował pierwsze podanie, druga infuzja może być podawana w ciągu 60 minut. Kolejne można podawać w ciągu 30 minut.

Podawanie leku Oyavas powinno być czasowo przerwane, jeżeli:

- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające leczenia z zastosowaniem leków obniżających ciśnienie,
- u pacjenta wystąpią problemy z gojeniem ran po zabiegu chirurgicznym,
- pacjent poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu.

Podawanie leku Oyavas powinno być zakończone, jeżeli:

- u pacjenta występują poważne przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, które nie poddaje się leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi lub, gdy wystąpi nagłe znaczne podwyższenie ciśnienia,
- u pacjenta występuje białko w moczu oraz objawy obrzęku całego ciała,
- u pacjenta występuje perforacja (dziura) w ścianach przewodu pokarmowego,
- u pacjenta występuje nieprawidłowe połączenie lub przejście w kształcie rurki między tchawicą i przełykiem, między narządami wewnętrznymi i skórą, między pochwą i jakąkolwiek częścią jelit lub między innymi tkankami, które zazwyczaj nie są ze sobą połączone (przetoka), ocenione przez lekarza jako poważne,

- u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą
- u pacjenta występują zakrzepy w tętnicach,
- u pacjenta występują zakrzepy w naczyniach krwionośnych płuc,
- u pacjenta występuje jakiegokolwiek poważne krwawienie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Oyavas

- u pacjenta może wystąpić ciężka migrena. W takim przypadku należy pilnie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Oyavas

- lekarz prowadzący podejmie decyzję, kiedy powinna być podana następna dawka leku Oyavas. Pacjent powinien omówić to z lekarzem prowadzącym.

Przerwanie stosowania leku Oyavas

Przerwanie podawania leku Oyavas może spowodować zatrzymanie wpływu na wzrost nowotworu. Nie należy przerywać stosowania leku Oyavas chyba, że zostało to uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej wymienione działania niepożądane były obserwowane, gdy lek Oyavas był stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Nie oznacza to koniecznie, że działania te były spowodowane przez lek Oyavas.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy natychmiast poinformować lekarza lub innego członka zespołu medycznego. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: trudności w oddychaniu lub ból w klatce piersiowej. Może również wystąpić rumień, nagle zaczerwienienie skóry, wysypka skórna, dreszcze i uczucie zimna, nudności lub wymioty, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca i utrata przytomności.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych działań niepożądanych.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **bardzo często** (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10) należą:

- podwyższone ciśnienie krwi,
- uczucie zdrętwienia lub mrowienia w dłoniach i stopach,
- zmniejszona liczba krwinek we krwi, włącznie z krwinkami białymi, które wspomagają zwalczanie infekcji (mogące objawiać się gorączką), oraz krwinek, które wpływają na krzepliwość krwi,
- uczucie osłabienia oraz brak energii,
- uczucie zmęczenia,
- biegunka, nudności, wymioty i ból brzucha.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób) należą:

- reakcje alergiczne (objawami mogą być: trudności w oddychaniu, zaczerwienienie twarzy, wysypka, zmniejszone lub zwiększone ciśnienie krwi, zmniejszone stężenie tlenu we krwi, ból w klatce piersiowej lub nudności/wymioty).

- perforacja jelita,
- krwawienie, w tym krwawienie w płucach u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- blokowanie tętnic przez zakrzepy,
- blokowanie żył przez zakrzepy,
- blokowanie naczyń krwionośnych płuc przez zakrzepy,
- blokowanie żył w nogach przez zakrzepy,
- niewydolność serca,
- problemy z gojeniem ran po zabiegach chirurgicznych,
- zaczerwienienie, złuszczenie, tkliwość, ból lub pęcherze na palcach lub stopach,
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi,
- osłabienie,
- zaburzenia żołądka i jelit,
- bóle mięśniowe i bóle stawów, osłabienie mięśni,
- suchość w jamie ustnej z uczuciem pragnienia i (lub) zmniejszona ilość moczu lub ciemniejsze zabarwienie moczu,
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, płuc i dróg oddechowych, układu rozrodczego i moczowego,
- owrzodzenia w jamie ustnej i przełyku, które mogą być bolesne i powodować trudności z połykaniem,
- ból, w tym ból głowy, ból pleców, ból miednicy, ból okolicy odbytu,
- miejscowe gromadzenie się ropy,
- zakażenia, w szczególności zakażenia krwi lub pęcherza moczowego,
- niedostateczna ilość krwi dostarczana do mózgu lub udar,
- senność,
- krwawienie z nosa,
- zwiększenie częstości rytmu serca (tętna),
- zaparcia w obrębie jelit,
- nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność białka w moczu),
- duszność lub małe stężenia tlenu we krwi,
- zakażenia skóry lub tkanki podskórnej,
- przetoka: nieprawidłowe połączenie lub przejście w kształcie rurki między narządami wewnętrznymi i skórą lub innymi tkankami, które zazwyczaj nie są ze sobą połączone, włączając połączenia między pochwą i jelitami u chorych z rakiem szyjki macicy.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **rzadko** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób) należą:

- nagłe, ciężkie reakcje alergiczne, w tym trudności w oddychaniu, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca i utrata przytomności (wstrząs anafilaktyczny).

Do ciężkich działań niepożądanych, których częstość występowania **jest nieznana** (ich częstość nie może zostać oceniona na podstawie dostępnych danych) należą:

- ciężkie zakażenie skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą, zwłaszcza jeśli wcześniej wystąpiły perforacje jelita lub problemy z gojeniem ran,
- szkodliwy wpływ na zdolność rozrodczą kobiet (w celu uzyskania dalszych informacji patrz akapity poniżej z wykazem działań niepożądanych),
- zaburzenie czynności mózgu objawiające się drgawkami (napady drgawkowe), bólem głowy, splątaniem oraz zaburzeniami widzenia (zwane zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii lub PRES, ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome),
- objawy sugerujące zmiany w normalnym funkcjonowaniu mózgu (ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub drgawki) i wysokie ciśnienie krwi,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy),
- zatykanie bardzo małych naczyń krwionośnych w nerkach,
- nieprawidłowo zwiększone ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych płuc, powodujące przyspieszoną pracę prawej strony serca,

- dziura w przegrodzie nosowej – płytce kostnej oddzielającej nozdrza od siebie,
- dziura w żołądku lub jelitach,
- otwarta rana lub dziura w błonie śluzowej żołądka lub jelita cienkiego (objawy mogą obejmować bóle brzucha, wzdęcia, czarne smoliste stolce lub krew w stolcu lub w wymiocinach),
- krwawienie z dolnej części jelita grubego,
- zmiany w dziąsłach z odsłonięciem kości szczęki, które nie ulegają gojeniu i mogą być związane z bólem i zapaleniem otaczających tkanek (w celu uzyskania dalszych informacji patrz akapity poniżej z wykazem działań niepożądanych),
- dziura w pęcherzyku żółciowym (objawy mogą obejmować bóle brzucha, gorączkę i nudności/wymioty).

Należy skontaktować się tak szybko jak to możliwe z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z niżej wymienionych działań niepożądanych.

Bardzo częste (dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10) działania niepożądane, które nie były określane jako ciężkie, to:

- zaparcia,
- utrata apetytu,
- gorączka,
- problemy dotyczące oczu (w tym zwiększone łzawienie),
- zmiany w mowie,
- zmiany odczuwania smaku,
- katar,
- suchość skóry, łuszczenie i zapalenie skóry, zmiany koloru skóry,
- zmniejszenie masy ciała,
- krwawienie z nosa.

Do częstych (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób) działań niepożądanych, które nie były ciężkie, można zaliczyć:

- zmiany głosu i chrypka.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat występuje zwiększone ryzyko następujących działań niepożądanych:

- zakrzepy w tętnicach mogące prowadzić do udaru mózgu lub zawału serca,
- zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz krwinek, które wpływają na krzepliwość krwi,
- biegunka,
- nudności,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- zwiększone ciśnienie krwi.

Oyavas może również powodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza, w tym: zmniejszoną liczbę białych krwinek we krwi, szczególnie neutrofilii (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed infekcjami), obecność białka w moczu, zmniejszone stężenie potasu, sodu lub fosforu (substancja mineralna) we krwi, zwiększone stężenie cukru we krwi, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (enzym), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi (stężenie białka mierzone w badaniu krwi w celu sprawdzenia, jak pracują nerki), zmniejszone stężenie hemoglobiny (substancja występująca w krwinkach czerwonych przenosząca tlen), które mogą mieć ciężki charakter.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Oyavas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialna osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2° C do 8° C, chyba że roztwór do infuzji został przygotowany w jałowym środowisku. Kiedy rozcieńczanie odbywa się w środowisku jałowym, lek Oyavas jest stabilny przez okres do 30 dni w temperaturze od 2° C do 8° C po rozcieńczeniu i przez okres do 48 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30° C.

Nie stosować leku Oyavas, jeśli zauważy się cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Oyavas

- Substancją czynną leku jest bewacyzumab. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniom w zakresie od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.
- Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 1,4 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.
- Każda fiolka o pojemności 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.
- Pozostałe składniki to: trehalozy dwuwodnian; sodu diwodorofosforan jednowodny; sodu wodorofosforan sodu; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2, „Zawartość sodu w leku Oyavas”).

Jak wygląda lek Oyavas i co zawiera opakowanie

Oyavas jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (sterylnym koncentratem). Koncentrat ma postać opalizującego płynu, o barwie od bezbarwnej do żółtawej lub brązowej, dostępnego w szklanych fiolkach zamkniętych gumowym korkiem. Jedna fiolka zawiera 100 mg bewacyzumabu w 4 ml lub 400 mg bewacyzumabu w 16 ml roztworu. Każde opakowanie leku Oyavas zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórca

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Hiszpania

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf.: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.