

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zirabev 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu*.

Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu.

Każda fiolka o pojemności 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu.

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia i inne zalecenia dotyczące postępowania z produktem, patrz punkt 6.6.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 3,0 mg sodu oraz 0,8 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka o pojemności 16 ml zawiera 12,1 mg sodu oraz 3,2 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Produkt ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zirabev w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy.

Terapia skojarzona produktu Zirabev 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 produktu Zirabev 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 Zirabev w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2, patrz punkt 5.1.

Zirabev 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.

Zirabev w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym

niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (patrz punkt 5.1).

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

Zirabev 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).

Zirabev 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 VEGF.

Zirabev 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 VEGF (patrz punkt 5.1).

Zirabev 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

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

Dawkowanie

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Zalecana dawka produktu Zirabev podawana w postaci infuzji dożylnych 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 Zirabev: 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

Zirabev 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 bewacyzumab wynosi 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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zirabev w skojarzeniu z erlotynibem należy wykonać badanie statusu mutacji w genie EGFR. Istotne jest, aby wybrać zwalidowaną (potwierdzoną) i rzetelną metodę, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich oznaczeń.

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

Zaleca się, aby leczenie produktem Zirabev w skojarzeniu z erlotynibem kontynuować do czasu progresji choroby.

W celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania erlotynibu należy zapoznać się z pełnymi drukami informacyjnymi erlotynibu.

Zaawansowany i (lub) rozsiały rak nerki (mRCC)

Zalecane dawkowanie produktu Zirabev to 10 mg/kg mc. 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: Zirabev 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 Zirabev wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny: Zirabev 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 Zirabev to 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Leczenie nawrotu choroby odpornej na związki platyny: Zirabev jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących leków – paklitakselem, topotekanem (podawany w odstępach tygodniowych) lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Zalecana dawka produktu Zirabev wynosi 10 mg/kg mc. co dwa tygodnie w postaci wlewu dożylnego. W przypadku stosowania produktu Zirabev w skojarzeniu z topotekanem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie), zalecana dawka produktu Zirabev wynosi 15 mg/kg mc. 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

Zirabev jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekaniem.

Zalecana dawka produktu Zirabev to 15 mg/kg mc. 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 w wieku ≥ 65 lat.

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

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

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.

Sposób podawania

Zirabev wskazany jest do podania 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 i w tym przypadku 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. Produktu Zirabev nie należy podawać ani mieszać z roztworami glukozy. Produktu leczniczego Zirabev nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi 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.

- Cięża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane.

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 Zirabev, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakiegokolwiek przetoka 4. stopnia [wg. klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. 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 Zirabev.

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. Terapię powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

U chorych przyjmujących Zirabev 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 Zirabev i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8)

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

Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

W większości przypadków nadciśnienie tętnicze było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia tętniczego, 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 Zirabev.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

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

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 Zirabev. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.

Białkomocz (patrz punkt 4.8)

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii bewacyzumabem. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (wg. klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. U pacjentów leczonych bewacyzumabem białkomocz o 4. stopniu nasilenia (zespół nerczycowy) obserwowano z częstością sięgającą 1,4%. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.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 produktem Zirabev tych grup pacjentów.

Leczenie 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 v.3), należy przerwać stosowanie produktu Zirabev. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3. lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCICTCAE v.3).

Krwotoki

U pacjentów przyjmujących bewacyzumabem występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, w tym krwotoków zależnych od guza. Zirabev należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii produktem Zirabev (NCI-CTCAE v.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 Zirabev powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa bewacyzumabem 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 v.3).

Krwotok płucny/krwioplucie

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

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 Zirabev 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 v.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 podczas wlewu/reakcji nadwrażliwości (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 Zirabev i bisfosfonianów w postaci dożylniej.

Inwazyjne procedury dentystyczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Zirabev 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.

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej

Zirabev nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej.

Zaburzenia oka

Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklistego 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 szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka

Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia nie dotyczące 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 produktu Zirabev u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 3,0 mg sodu na fiolkę o pojemności 4 ml, co odpowiada 0,15% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. recommended daily intake) sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 12,1 mg sodu na fiolkę o pojemności 16 ml, co odpowiada 0,61% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. recommended daily intake) sodu u osób dorosłych.

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 100 mg/4 ml oraz 3,2 mg w każdej fiole 400 mg/16 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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 cisplatyna/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 powyższych leków. 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 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 w trakcie terapii stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (także w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku).

Ciąża

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania bewacyzumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to zniekształcenia (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 podawanie bewacyzumabu podczas ciąży może spowodować poważne uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. 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 bewacyzumabu jest przeciwwskazane w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy bewacyzumab przenika do mleka kobiet karmiących. 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 ostatniej dawki bewacyzumabu.

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 fazy III 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 Tabela 1, punkt 4.8). Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjentów, u których występują objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 5 700 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 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 zaostriżyć 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		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia ^b , Małopłytkowość	Niedokrwistość, Limfopenia				
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, Reakcje poinfuzyjne ^{a,b,d}		Wstrząs anafilaktyczny ^{a,d}		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja, Hipomagnezemia, Hiponatremia	Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ^b , Dyzartria, Ból głowy, Zaburzenia smaku	Udar mózgu, Omdlenie, Senność		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,d}	Encefalopatia nadciśnieniowa ^a	
Zaburzenia oka	Zaburzenia oka, Nadmierne łzawienie					
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca ^{b,d} , Częstoskurcz nadkomorowy				
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{b,d} , Zakrzepica zatorowa (żylna) ^{b,d}	Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{b,d} , Krwotok ^{b,d} , Zakrzepica żył głębokich				Tętniak i rozwarstwienie tętnicy, Mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna) ^a , Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{a,b}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Nieżyt nosa, Krwawienie z nosa, Kaszel	Krwotok płucny/ Krwioplucie ^{b,d} , Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenia 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, Nietrątność jelita, Nietrątność jelit, Przetoki odbytniczo-pochwowe ^{d,e} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu				Owrzodzenie żołądka i jelit ^a

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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, Przebarwienia skóry	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, Ból mięśni	Przetoka ^{b,d} , Osłabienie siły mięśniowej, Ból kręgosłupa				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.

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

^b Pojęcia 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 mięśnia sercowego, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

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

^d Więcej informacji można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych”.

^e Przetoki odbytniczno-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

^f Obserwowane 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 ^{b,c}		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie, Hiponatremia				
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				Tętniak i rozwarstwienie tętnicy, Mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna) ^c , Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{b,c}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwotok płucny/ Krwioplucie ^{a,b} , Zatorowość płucna, Krwawienie z nosa, Duszność, Niedotlenienie				Nadciśnienie płucne ^c , Perforacja przegrody nosowej ^c
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczo-pochwowe ^{c,d} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Ból odbytu				Perforacja żołądkowo-jelitowa ^{a,b} , Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy ^c , Krwotok z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Perforacja pęcherzyka żółciowego ^{b,c}

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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	Osłabienie, 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”.

- ^a Pojęcia 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).
- ^b Dodatkowe informacje można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych”.
- ^c Więcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”.
- ^d Przetoki 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% 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 poddawanym 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 żołądkowo-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 ramieniu kontrolnym (NCI-CTCAE v.3).

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 v.3).

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badania JO25567, całkowita częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni) wynosiła do 42,1% w grupach przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 14% w grupach kontrolnych. Całkowita częstość występowania nadciśnienia tętniczego stopnia 3 i 4 wg. NCI-CTC u pacjentów przyjmujących bewacyzumab wynosiła od 0,4% do 17,9%. Nadciśnienie tętnicze 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 tętnicze 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 tętnicze 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 tętniczego stopnia 4 lub 5.

Nadciśnienie tętnicze było odpowiednio kontrolowane doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne i antagoniści kanału wapniowego. W rzadkich przypadkach nadciśnienie tętnicze 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. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego zastosowania bewacyzumabu u pacjentów, u których wcześniej wystąpił PRES.

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków PRES. Spośród tych 8 przypadków w dwóch 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 v.3). 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 Zirabev zaleca się wykonanie badania dotyczące białkomoczu. 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 v.3) 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, miażdżycy 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 krwotoczne 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. Krwotok płucny i (lub) krwiopłucie stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do < 1% u otrzymujących tylko samą chemioterapię (NCI-CTCAE v.3).

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwiotłucie 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 częściowej analizie bezpieczeństwa, zgłoszono jeden przypadek krwawienia stopnia 2. w grupie 83 pacjentów leczonych bewacyzumabem (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

We wszystkich badaniach, krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. wg. (NCI-CTCAE v.3), które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania bewacyzumabu. Kliniczne dane 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 irynotekanem. 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 żyłnej zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żyłnej 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 żyłnej 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 żyłnej zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 (NCI-CTCAE v.3) 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), żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 były opisywane u 15,6% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną w porównaniu do 7,0% pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatiną

Pacjenci, u których wystąpił epizod żyłnej 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 fazy III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami zgłaszano zastoinową niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego (NCI-CTCAE v.3) 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% u chorych otrzymujących antracyklinę + bewacyzumab i 0% w grupie otrzymującej antracyklinę + 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.

W większości badań klinicznych bewacyzumabu, pacjenci z CHF stopnia II-IV wg, NYHA (New York Heart Association) byli wykluczeni z badań, w związku z tym nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących ryzyka CHF w tej populacji pacjentów.

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

W 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 fazy III porównano rytuksymab/cyklofosfamid/doksorubicyna/ winkrystyna/prednison (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 doksorubicyny, 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 doksorubicyną 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 patrz poniżej)

W niektórych badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz anafilaktoidalne 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 paklitaksemem i topotekanem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitaksemem i topotekanem.

Niewydolność jajników/płodność (patrz punkty 4.4 i 4.6)

W badaniu fazy III NSABP C-08, dotyczącym stosowania bewacyzumab 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 v.3) 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 chorych

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 v.3); 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 ramieniu 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 ustalono 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 rozsiałym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym i nieprążkowanokomórkowym, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych bewacyzumabem był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Bewacyzumab 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 Działania niepożądane zgłoszone 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 Reakcje nadwrażliwości (<u>w tym wstrząs anafilaktyczny</u>)/ reakcje podczas wlewu powyżej). Wstrząs anafilaktyczny (rzadko) (patrz także punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) (patrz również punkt 4.4 oraz Nadciśnienie 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 niezależnie od jednoczesnego stosowania sunitynibu i mikroangiopatia kłębuszkowa (szklista, okluzyjna), która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nieznana). 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 nosowej (częstość nieznana) Nadciśnienie płucne (częstość 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 szczęka lub żuchwa u dzieci i młodzieży leczonych bewacyzumabem (patrz punkt 4.8, Dzieci i młodzież).
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami o działaniu embriotoksycznym (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, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FG01

Zirabev 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 śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe 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 mc., 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)/kwask 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 bolusu 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 uprzedniego 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/irynotekanem 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 mc. 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/irynotekanem 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 ślełą 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 (Ramię 1) lub IFL + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie, Ramię 2). Trzecia grupa licząca 110 pacjentów otrzymała 5-FU (bolus)/FA + bewacyzumab (Ramię 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 związane z zastosowaniem bewacyzumabu, 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	
	Ramię 1 IFL + placebo	Ramię 2 IFL + bewacyzumab ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (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 przeżycia bez progresji		
Mediana czasu (w miesiącach)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka	0,54 (wartość p < 0,0001)	
Całkowity współczynnik odpowiedzi		
Wartość (%)	34,8	44,8
	(wartość p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

^b W stosunku do ramienia kontrolnego

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

AVF2192g

Było to randomizowane badanie kliniczne drugiej fazy, z podwójnie ślełą 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 ramienia 5-FU/FA + placebo, a 104 pacjentów do ramienia 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie). Wszystkie rodzaje leczenia

były kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby. Dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg mc., 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 otwarte badanie kliniczne drugiej fazy, z 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 bolusu lub 5-FU/FA + bewacyzumab (5 mg/kg mc., co dwa tygodnie). Trzecia grupa licząca 33 pacjentów otrzymywała 5-FU/FA (bolus) + bewacyzumab (10 mg/kg mc., 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 mc., 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 przeżycia bez 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					
Współczynnik (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

^a 5 mg/kg mc., co 2 tygodnie

^b 10 mg/kg mc., co 2 tygodnie

^c W stosunku do ramienia kontrolnego

NO = nie osiągnięto

NO16966

Było to randomizowane badanie kliniczne fazy III z podwójnie ślepą próbą (dla bewacyzumabu) dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w skojarzeniu z kapecytabiną

podawaną doustnie i oksaliplatyną *iv.* (XELOX), w schemacie dawkowania co 3 tygodnie; lub w dawce 5 mg/kg mc. w skojarzeniu z leukoworyną i 5-fluorouracylem w bolusie, a następnie 5-fluorouracyl we wlewie i oksaliplatyna *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 albo FOLFOX-4 + bewacyzumab	oksaliplatyna leukoworyna 5-fluorouracyl	85 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 godz. 200 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 godz. 400 mg/m ² <i>iv.</i> w bolusie, 600 mg/m ² <i>iv.</i> przez 22 godz.	oksaliplatyna w dniu 1. leukoworyna w dniach 1. i 2. 5-fluorouracyl dożylnie w bolusie/ infuzji w dniach 1. i 2.
	placebo lub bewacyzumab	5 mg/kg mc. <i>iv.</i> przez 30–90 min	dzień 1., przed rozpoczęciem chemioterapii FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX albo XELOX + bewacyzumab	oksaliplatyna kapecytabina	130 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 godz. 1000 mg/m ² doustnie 2 razy na dobę	oksaliplatyna w dniu 1. kapecytabina doustnie 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień bez leczenia)
	placebo albo bewacyzumab	7,5 mg/kg mc. <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 pierwszorzędowym 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 odsetek odpowiedzi (ocena badacza)**	49,2%	46,5%	
Mediana całkowitego czasu 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 ramieniu otrzymującym placebo oraz 9,4 miesiąca w ramieniu otrzymującym 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 ramieniu otrzymującym placebo oraz 21,2 mies. w ramieniu otrzymującym 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.

ECOG E3200

Było to otwarte, randomizowane badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg mc. w skojarzeniu z leukoworyną, 5-fluorouracylem (początkowo w bolusie, następnie we wlewie) oraz oksaliplatyną iv. (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 w badaniu E3200

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

^a 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie

^b względem grupy kontrolnej

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi bewacyzumabem w monoterapii a pacjentami, u których stosowano schemat FOLFOX-4. W zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i odsetka odpowiedzi obiektywnych w grupie, w której stosowano bewacyzumab w monoterapii, uzyskano gorsze wyniki niż w grupie ze schematem FOLFOX-4.

ML18147

Było to otwarte badanie fazy III, z randomizacją i grupą kontrolną, dotyczące stosowania bewacyzumabu w dawce 5,0 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii opartej na pochodnych fluoropirymidyny u pacjentów z mCRC, u których w trakcie leczenia pierwszego rzutu obejmującego bewacyzumab nastąpiła progresja choroby.

Pacjentów z histologicznie potwierdzonym mCRC, u których doszło do takiej progresji, przydzielono losowo w stosunku 1:1, w okresie 3 miesięcy od przerwania stosowania bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu, do grupy poddawanej chemioterapii w schemacie pochodna fluoropirymidyny plus albo oksaliplatyna, albo irynotekan (w zależności od schematu chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu) w skojarzeniu z bewacyzumabem i grupy poddawanej tej chemioterapii bez skojarzonego stosowania bewacyzumabu. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pierwszorzędownym parametrem końcowym był całkowity czas przeżycia zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

Łącznie zrandomizowano 820 pacjentów. Dołączenie bewacyzumabu do schematu chemioterapii opartej na pochodnych fluoropirymidyny spowodowało statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów z mCRC, u których w trakcie leczenia pierwszego rzutu obejmującego bewacyzumab wystąpiła progresja choroby (populacja ITT = 819 osób) (patrz Tabela 9).

Tabela 9 Wyniki oceny skuteczności w badaniu ML18147 (populacja ITT)

	Badanie ML18147	
	Chemioterapia w schemacie opartym na fluoropirymidynie i irynotekanie albo fluoropirymidynie i oksaliplatynie	Chemioterapia w schemacie opartym na fluoropirymidynie i irynotekanie albo fluoropirymidynie i oksaliplatynie + bewacyzumab ^a
Liczba pacjentów	410	409
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (w miesiącach)	9,8	11,2
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p = 0,0062)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		
Mediana (w miesiącach)	4,1	5,7
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p < 0,0001)	
Odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR)		
Pacjenci włączeni do analizy	406	404
Odsetek	3,9%	5,4%
	(p = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie

Obserwowano również statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Odsetek odpowiedzi objektywnych w obu grupach był niski, a różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu E3200 stosowano dawkę bewacyzumabu równoważną dawce 5 mg/kg mc./tydzień u pacjentów, którzy wcześniej tego leku nie przyjmowali, natomiast w badaniu ML18147 stosowano dawkę równoważną dawce 2,5 mg/kg mc./tydzień u pacjentów uprzednio leczonych bewacyzumabem. Możliwość porównania danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych w tych badaniach jest ograniczona ze względu na różnice między nimi, szczególnie w zakresie populacji pacjentów objętych badaniem, uprzedniego stosowania bewacyzumabu oraz schematów chemioterapii. Zarówno w przypadku dawek bewacyzumabu równoważnych dawce 5 mg/kg mc./tydzień, jak i dawce 2,5 mg/kg mc./tydzień stwierdzono istotną statystycznie korzyść w zakresie całkowitego czasu przeżycia (HR wynoszący 0,751 w badaniu E3200 i 0,81 w badaniu ML18147) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR wynoszący 0,518 w badaniu E3200 i 0,68 w badaniu ML18147). Jeżeli chodzi o ocenę bezpieczeństwa, w badaniu E3200 stwierdzono większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych o 3.–5. stopniu nasilenia niż w badaniu ML18147.

Rozsiany rak piersi (mBC)

Przeprowadzono dwa duże badania kliniczne fazy III, 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 rozsialego 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

Badanie E2100 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą lek, w którym oceniano stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem w miejscowo nawracającym lub przerzutowym raku piersi u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii z powodu miejscowej wznowy ani przerzutów. Pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej paklitaksellem w monoterapii (w dawce 90 mg/m² pc. w jednogodzinnej infuzji dożylniej raz na tydzień w cyklu obejmującym trzy tygodnie i po nich tydzień przerwy) i grupy leczonej paklitaksellem w skojarzeniu z bewacyzumabem (w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej raz na dwa tygodnie). W badaniu mogli brać udział pacjenci, którzy byli uprzednio poddawani hormonoterapii z powodu przerzutów. W badaniu mogli również brać udział pacjenci poddawani wcześniej leczeniu uzupełniającemu taksanami, jednak pod warunkiem, że zostało ono ukończone co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do tego badania. Większość (90%) z 722 pacjentów biorących udział w badaniu miało ujemny status receptora HER2, a niewielka liczba nieznany (8%) lub potwierdzony dodatni (2%), i leczono ich w przeszłości trastuzumabem lub uznano, że nie kwalifikują się do leczenia tym lekiem. Ponadto 65% pacjentów było w przeszłości poddanych chemioterapii uzupełniającej (19% otrzymywało taksany, a 49% antracykliny). Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w tym ze zmianami w mózgu, które wcześniej leczono farmakologicznie lub usunięto.

Leczenie u pacjentów w badaniu E2100 kontynuowano do progresji choroby. Jeżeli konieczne było wczesne przerwanie chemioterapii, kontynuowano leczenie wyłącznie bewacyzumabem do progresji choroby. Charakterystyka pacjentów w obu badanych grupach była podobna. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), określany na podstawie oceny progresji choroby dokonywanej przez badaczy. Ponadto przeprowadzono niezależną ocenę głównego punktu końcowego. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 Wyniki oceny skuteczności w badaniu E2100

Czas przeżycia wolny od progresji choroby				
	Ocena badacza*		Ocena niezależnej komisji	
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel + bewacyzumab (n = 368)	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel + bewacyzumab (n = 368)
Mediana PFS (w miesiącach)	5,8	11,4	5,8	11,3
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Odsetek odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą)				
	Ocena badacza		Ocena niezależnej komisji	
	Paklitaksel (n = 273)	Paklitaksel + bewacyzumab (n = 273)	Paklitaksel (n = 243)	Paklitaksel + bewacyzumab (n = 229)
Procent pacjentów z odpowiedzią obiektywną	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 (w miesiącach)	24,8	26,5
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
Wartość p	0,1374	

Korzyść kliniczną ze stosowania bewacyzumabu, za miarę której przyjęto czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), stwierdzono we wszystkich określonych w protokole badania podgrupach (w tym wyodrębnionych na podstawie czasu przeżycia wolnego od objawów choroby, liczby ognisk przerzutowych, przebiegu chemioterapii uzupełniającej oraz statusu receptorów estrogenowych).

AVF3694g

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie fazy III (AVF3694g), randomizowane, 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 mc. 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. Zostały także przedstawione wyniki eksploracyjnej analizy przeżycia całkowitego, która objęła 7 miesięcy dalszej obserwacji (około 46% pacjentów zmarło). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali bewacyzumab w fazie bez zaślepienia wynosił 62,1% w ramieniu kapecytabina + placebo i 49,9% w ramieniu 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 niezależnych ekspertów (ICR)	
	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. ramię placebo (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
współczynnik 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	23,6		35,4	
współczynnik p	0,0097			
Przeżycie całkowite ^b				
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
współczynnik p (eksploracyjny)	0,33			

^a 1 000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni podawane co 3 tygodnie.

^b Analiza 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. NPT, non-protocol therapy) – 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 (NDRP)

Leczenie pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oceniano w badaniach E4599 i BO17704. Korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia wykazano w badaniu E4599 przy stosowaniu bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. W badaniu klinicznym BO17704 wykazano, że zarówno stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie, jak i w dawce 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby i zwiększa odsetek odpowiedzi.

E4599

Badanie E4599 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą lek, w którym oceniano stosowanie bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (w stadium IIIb z nowotworowym wysiękiem opłucnowym), przerzutowym lub nawrotowym NDRP o utkaniu innym niż przeważająco płaskonabłonkowe.

Pacjentów zrandomizowano do grupy poddawanej chemioterapii opartej na związkach platyny według schematu PC [paklitaksel w dawce 200 mg/m² pc. i karboplatyna (AUC = 6,0) podawane w infuzji dożylniej w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli] lub grupy

poddawanej chemioterapii według schematu PC w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. w infuzji dożylniej podawanej w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. Po zakończeniu 6 cykli chemioterapii karboplatiną i paklitaksellem lub w przypadku wcześniejszego przerwania chemioterapii pacjenci w grupie leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem kontynuowali leczenie wyłącznie bewacyzumabem podawanym raz na 3 tygodnie do progresji choroby. Do obu grup zrandomizowano 878 pacjentów.

W trakcie badania wśród pacjentów poddanych badanemu leczeniu 32,2% (136/422) otrzymało 7–12 dawek bewacyzumabu, a 21,1% (89/422) co najmniej 13 dawek bewacyzumabu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia. Wyniki te podano w Tabeli 12.

Tabela 12 Wyniki oceny skuteczności w badaniu E4599

	Grupa 1	Grupa 2
	Karboplatyna i paklitaksel	Karboplatyna i paklitaksel + bewacyzumab 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie
Liczba pacjentów	444	434
Całkowity czas przeżycia		
Mediana (w miesiącach)	10,3	12,3
Współczynnik ryzyka	0,80 (p = 0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		
Mediana (w miesiącach)	4,8	6,4
Współczynnik ryzyka	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Całkowity odsetek odpowiedzi		
Wartość (w procentach)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

W analizie eksploracyjnej korzystny wpływ stosowania bewacyzumabu na całkowity czas przeżycia był mniej wyraźny w podgrupie pacjentów z nowotworem o utkaniu innym niż gruczolakorak.

BO17704

Badanie BO17704 było badaniem klinicznym fazy III z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącym stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu ze stosowaniem placebo, cisplatyny i gemcytabiny u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (w stadium IIIB, z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych albo nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym), przerzutowym lub nawracającym niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nie byli wcześniej poddani chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby, a jednym z drugorzędowych, całkowity czas przeżycia.

Pacjentów zrandomizowano do grupy poddawanej chemioterapii opartej na związkach platyny w schemacie CG (cisplatyna w dawce 80 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w 1. dniu i gemcytabina w dawce 1250 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli) w skojarzeniu z placebo, grupy poddawanej chemioterapii według schematu CG w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej podawanej w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. lub grupy poddawanej chemioterapii według schematu CG w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. w infuzji dożylniej podawanej w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. W grupach z bewacyzumabem pacjenci mogli go otrzymywać w monoterapii raz na 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych działań toksycznych. Wyniki tego badania klinicznego wskazują, że w 7. cyklu leczenia 94% (277/296) zakwalifikowanych do badania pacjentów przeszło na leczenie bewacyzumabem w monoterapii. U znacznego odsetka pacjentów (około 62%) stosowano różne, nieobjęte protokołem badania, leki przeciwnowotworowe, co mogło mieć wpływ na wyniki analizy całkowitego czasu przeżycia.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BO17704

	Cisplatyna i gemcytabina + placebo	Cisplatyna i gemcytabina + bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie	Cisplatyna i gemcytabina + bewacyzumab 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie
Liczba pacjentów	347	345	351
Czas przeżycia wolny od progresji choroby Mediana (w miesiącach)	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]
Odsetek najlepszych odpowiedzi ogółem ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
Całkowity czas przeżycia			
Mediana (w miesiącach)	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]

^a pacjenci z mierzalną chorobą na początku badania

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

JO25567

Badanie JO25567 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu 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 byli wcześniej poddawani leczeniu systemowemu z powodu nowotworu w stopniu zaawansowania IIIB/IV lub nawrotu choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w oparciu o niezależną ocenę przeglądową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowity czas przeżycia, odsetek odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo.

Przed przeprowadzeniem badania przesiewowego u każdego pacjenta określono status mutacji w genie EGFR. 154 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej erlotynibem + bewacyzumabem [erlotynib podawany doustnie, w dawce dobowej wynoszącej 150 mg + bewacyzumab (15 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie)] lub erlotynibem w monoterapii (doustnie, w dawce dobowej wynoszącej 150 mg) aż do wystąpienia progresji choroby (ang. *disease progression*, PD) lub niedopuszczalnej toksyczności. W przypadku niewystąpienia progresji choroby przerwanie podawania jednego z produktów leczniczych stosowanych w ramach badania w grupie leczonej erlotynibem z bewacyzumabem nie prowadziło do przerwania podawania drugiego produktu wchodzącego w skład leczenia skojarzonego w tym badaniu, jak określono to w protokole badania.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu JO25567

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + bewacyzumab N = 75 [#]
PFS [^] (miesiące)		
Mediana	9,7	16,0
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
wartość p	0,0015	
Całkowity odsetek odpowiedzi		
Odsetek (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
wartość p	0,4951	
Całkowity czas przeżycia* (miesiące)		
Mediana	47,4	47,0
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
wartość p	0,3267	

[#] Ogółem zrandomizowano 154 pacjentów (ze stopniem sprawności wg klasyfikacji ECOG wynoszącym 0 lub 1). Jednakże dwóch ze randomizowanych pacjentów przerwało swój udział w badaniu przed otrzymaniem jakiegokolwiek leku stosowanego w ramach badania.

[^] Zasłепiona niezależna ocena (analiza pierwotna zdefiniowana w protokole).

* Analiza eksploracyjna: analiza końcowa OS w chwili zakończenia gromadzenia danych klinicznych w dniu 31 października 2017 r., zmarło ok. 59% pacjentów.

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR = współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*) określony na podstawie analizy regresji Coxa bez stratyfikacji; NO = nie osiągnięto

Zaawansowany i (lub) przerzutowy rak nerkowokomórkowy (mRCC)

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanego i (lub) przerzutowego raka nerkowokomórkowego (badanie BO17705)

Było to badanie kliniczne fazy III z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem (IFN) alfa-2a w porównaniu ze stosowaniem samego interferonu alfa-2a jako leczenia pierwszego rzutu mRCC. U 649 zrandomizowanych pacjentów (641 poddanych leczeniu) stopień sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS, ang. Karnofsky performance status) był na poziomie $\geq 70\%$, nie występowały przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, a narządy wewnętrzne były wydolne. Pacjentów poddano nefrektomii z powodu pierwotnego raka nerkowokomórkowego. Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano raz na dwa tygodnie do progresji choroby. Interferon alfa-2a podawano do 52. tygodnia lub do progresji choroby w zalecanej dawce początkowej 9 mln j.m. 3 razy na tydzień, z możliwością zmniejszenia dawki do 3 mln j.m. 3 razy na tydzień w 2 etapach. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na kraj i według kryteriów Motzera, a badane grupy były dobrze zrównoważone pod względem czynników prognostycznych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia, a jednym z drugorzędowych, czas przeżycia wolny od progresji choroby. Dołączenie bewacyzumabu do IFN alfa-2a spowodowało istotne wydłużenie PFS i znaczące zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych. Wyniki te zostały potwierdzone w niezależnej ocenie radiologicznej. Wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (które było pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania) o 2 miesiące okazało się jednak nieistotne statystycznie (HR = 0,91). Duży odsetek pacjentów (w przybliżeniu 63% otrzymujących IFN + placebo i 55% otrzymujących bewacyzumab + IFN) był po zakończeniu badania klinicznego poddawany różnym nieokreślonym sposobom leczenia przeciwnowotworowego, w tym otrzymywał leki przeciwnowotworowe mogące mieć wpływ na wyniki analizy całkowitego czasu przeżycia.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BO17705

	Badanie BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bewacyzumab ^b + IFN ^a
Liczba pacjentów	322	327
Czas przeżycia wolny od progresji choroby Mediana (w miesiącach) Współczynnik ryzyka 95% CI	5,4 0,63 0,52; 0,75 (p < 0,0001)	10,2
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%) u pacjentów z mierzalną chorobą N Odsetek odpowiedzi	289 12,8% (p < 0,0001)	306 31,4%
Całkowity czas przeżycia Mediana (w miesiącach) Współczynnik ryzyka 95% CI	21,3 0,91 0,76; 1,10 (p = 0,3360)	23,3

^a interferon alfa-2a 9 mln j.m. 3 razy na tydzień

^b bewacyzumab 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie

W eksploracyjnym wieloczynnikowym modelu regresji Coxa z selekcją wsteczną wykazano, że niezależnie od rodzaju leczenia następujące wyjściowe czynniki prognostyczne były silnie związane z czasem przeżycia: płeć, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, zmniejszenie masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, liczba ognisk przerzutowych, suma najdłuższych średnic docelowych zmian nowotworowych, wynik w skali Motzera.

Po uwzględnieniu wymienionych czynników wyjściowych uzyskano współczynnik ryzyka równy 0,78 (95% CI [0,63; 0,96], p = 0,0219), wskazujący na mniejsze o 22% ryzyko zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej bewacyzumab + IFN alfa-2a niż w grupie otrzymującej IFN alfa-2a w monoterapii.

U 97 pacjentów w grupie otrzymującej IFN alfa-2a i 131 w grupie leczonej bewacyzumabem zmniejszono dawkę IFN alfa-2a w sposób opisany w protokole badania z 9 mln j.m. do 6 mln j.m. albo 3 mln j.m. 3 razy na tydzień. W analizie w podgrupach na podstawie przebiegu zmian odsetka pacjentów bez zdarzeń PFS w czasie ustalono, że zmniejszenie dawki IFN alfa-2a nie miało wpływu na skuteczność skojarzonego stosowania bewacyzumabu i IFN alfa-2a. U 131 pacjentów w grupie otrzymującej bewacyzumab + IFN alfa-2a, u których dawkę IFN alfa-2a obniżono do 6 lub 3 mln j.m. i utrzymano na tym poziomie podczas badania, odsetek pacjentów bez zdarzeń PFS w 6., 12. i 18. miesiącu wyniósł odpowiednio 73%, 52% i 21%, podczas gdy w całej populacji pacjentów otrzymujących bewacyzumab + IFN alfa-2a odsetek ten w analogicznych punktach czasowych miał wartość 61%, 43% i 17%.

AVF2938

Było to badanie kliniczne fazy II z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównujące stosowanie bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie z tą samą dawką bewacyzumabu w skojarzeniu z erlotynibem w dawce 150 mg na dobę w grupie pacjentów z przerzutowym jasnokomórkowym RCC. W badaniu tym zrandomizowano ogółem 104 pacjentów: 53 do grupy otrzymującej bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie w skojarzeniu z placebo, a 51 do grupy otrzymującej bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie w skojarzeniu z erlotynibem w dawce 150 mg na dobę. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazała różnicy między grupą otrzymującą bewacyzumab + placebo a grupą otrzymującą bewacyzumab + erlotynib (mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,5 i 9,9 miesiąca). U siedmiu pacjentów w każdej z badanych grup uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie. Dołączenie erlotynibu do bewacyzumabu nie wpłynęło na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (HR = 1,764; p = 0,1789), czasu utrzymywania się odpowiedzi obiektywnej (6,7 w porównaniu z 9,1

miesiąca) ani czasu do progresji objawów (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Było to badanie kliniczne fazy II z randomizacją, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu z placebo. Łącznie 116 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej bewacyzumab w dawce 3 mg/kg mc. , raz na 2 tygodnie (n = 39), grupy otrzymującej bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie (n = 37) lub grupy otrzymującej placebo (n = 40). Wyniki analizy przeprowadzonej w trakcie badania wykazały, że w grupie otrzymującej bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. nastąpiło istotne wydłużenie czasu do progresji choroby względem grupy z placebo (współczynnik ryzyka 2,55; p < 0,001). Między grupą otrzymującą bewacyzumab w dawce 3 mg/kg mc. a grupą otrzymującą placebo stwierdzono niewielką, o granicznej istotności, różnicę w czasie do progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,26; p = 0,053). U czterech pacjentów uzyskano obiektywną (częściową) odpowiedź na leczenie. Wszyscy ci pacjenci otrzymywali bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc.; ORR dla dawki 10 mg/kg mc. wyniósł 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 karboplatinę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatiną z paklitakselem.

GOG-0218

Badanie GOG-0218 było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem fazy III, z podwójnie ślepą 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 karboplatiną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m²) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m²) przez 6 cykli, a następnie placebo w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.
- Grupa CPB15+: pięć cykli bewacyzumabu (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, początek podawania w cyklu 2) w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6) i paklitakselem (175 mg/m²) przez 6 cykli, a następnie bewacyzumab (15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie) w monoterapii, przez maksymalnie 15 miesięcy.

Większość chorych włączonych do badania należała do rasy białej (87% w trzech ramionach); mediana wieku wynosiła 60 lat w grupach CPP i CPB15 oraz 59 w grupie CPB15+; 29% pacjentów w grupach CPP lub CPB15 i 26% w grupie CPB15+ było w wieku powyżej 65 lat. Ogółem, u około 50% pacjentów sprawność według klasyfikacji GOG w czasie włączenia do badania wynosiła 0, u 43% chorych stopień sprawności wynosił 1 i u 7% - 2. U większości chorych rozpoznano raka jajnika (82% w grupach CPP i CPB15, 85% w grupie CPB15+). Pierwotnego raka otrzewnej

rozpoznano u 16% chorych w grupie CPP, u 15% w grupie CPB15, 13% w grupie CPB15+, raka jajowodu rozpoznano odpowiednio u 1%, 3% i 2% chorych w grupie 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 makrosopową chorobą resztkową, u 40% pacjentek z zaawansowaniem choroby III przeprowadzono suboptymalną cytoredukcję guza, u 26% pacjentek w badaniu stopień zaawansowania choroby wynosił IV.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza na podstawie obrazów radiologicznych lub stężenia CA-125, lub nasilenia objawów zgodnie z założeniami protokołu. Dodatkowo przeprowadzono zaplanowaną prospektywnie analizę danych z cenzurowaniem progresji stwierdzanej na podstawie CA-125, a także przeprowadzono niezależną ocenę parametru PFS na podstawie dokumentacji radiologicznej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tzn. wydłużenie czasu wolnego od progresji. W porównaniu z pacjentkami otrzymującymi wyłącznie chemioterapię w pierwszej linii leczenia (karboplatyna i paklitaksel), w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. 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 czasu wolnego od progresji (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 całkowitego czasu przeżycia (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

¹ Analiza 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.

² Zależny od grupy kontrolnej; stratyfikowany współczynnik ryzyka.

³ Wartość p w jednostronnym teście log rank.

⁴ Graniczna wartość p = 0,0116.

⁵ Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.

- ⁶ Ostateczne 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 lub terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 10,4 miesiąca w ramieniu CPP i 14,1 miesiąca w ramieniu 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 ramieniu CPP i 18,2 miesiąca w ramieniu 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 określoną przez niezależną komisję oceniającą (z cenzurowaniem terapii nieobjętej protokołem [NPT]) w porównaniu CPB15+ do CPP, gdzie mediany PFS wyniosły 13,1 miesiąca w ramieniu CPP i 19,1 miesiąca w ramieniu 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-218 dotyczące PFS¹ u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby i stopniem cytoredukcji

Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i optymalną cytoredukcją ^{2,3}			
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące)	CPP (n = 219) 12,4	CPB15 (n = 204) 14,3	CPB15+ (n = 216) 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			
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące)	CPP (n = 253) 10,1	CPB15 (n = 256) 10,9	CPB15+ (n = 242) 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			
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące)	CPP (n = 153) 9,5	CPB15 (n = 165) 10,4	CPB15+ (n = 165) 12,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ Analiza 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.

² Z makroskopową chorobą resztkową.

³ U 3,7% wszystkich chorych stopień zaawansowania choroby wynosił IIIB.

⁴ W porównaniu z grupą kontrolną.

BO17707 (ICON7)

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniu fazy III BO17707, prowadzonym w dwóch grupach, porównano wpływ dołączenia bewacyzumabu do schematu zawierającego karboplatinę 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 (NCI-CTCAE v.3). 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 mc. 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 sprawność według klasyfikacji ECOG wynosiła 1, u 7% chorych w obu grupach stopień sprawności wynosił 2. U większości chorych rozpoznano raka jajnika (87,7%), pierwotnego raka otrzewnej rozpoznano u 6,9% chorych, raka jajowodu rozpoznano u 3,7% chorych, guza o mieszanym pochodzeniu – u 1,7%. U większości pacjentów stwierdzono III stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO (w obydwu ramionach 68%), następną grupą pod względem liczebności były chore ze stopniem zaawansowania choroby IV (13% i 14%), z zaawansowaniem choroby w stopniu II (10% i 11%) i w stopniu I (9% i 7%). U większości chorych w obu ramionach badania (74% i 71%) stwierdzano wyjściowo niskie zróżnicowanie guza pierwotnego (stopień złośliwości 3). Występowanie poszczególnych typów histologicznych guzów było podobne w obu grupach badania; typem histologicznym stwierdzanym u 69% chorych w obu grupach był gruczolakorak surowiczy.

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

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tzn. wydłużenie czasu wolnego od progresji. W porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię (karboplatyna i paklitaksel) w pierwszej linii leczenia, u pacjentek leczonych bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg mc. 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		
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7,5+ (n = 764) 19,3
Współczynnik ryzyka [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (wartość p = 0,0185)	
Współczynnik obiektywnych odpowiedzi ¹		
Współczynnik odpowiedzi	CP (n = 277) 54,9%	CPB7,5+ (n = 272) 64,7%
	(wartość p = 0,0188)	
Całkowity czas przeżycia ³		
Mediana (miesiące)	CP (n = 764) 58,0	CPB7,5+ (n = 764) 57,4
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (wartość p = 0,8910)	

¹ Pacjentki z chorobą mierzalną w chwili rozpoczęcia badania.

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

³ Ostateczna 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 miesiące w grupie pacjentek leczonych CP i 18,3 miesiące 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}		
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴	CP (n = 368) 17,7	CPB7,5+ (n = 383) 19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby III i suboptymalną cytoredukcją ³		
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴	CP (n = 154) 10,1	CPB7,5+ (n = 140) 16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Randomizowani pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby IV		
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) Współczynnik ryzyka (95% CI) ⁴	CP (n = 97) 10,1	CPB7,5+ (n = 104) 13,5 0,74 (0,55, 1,01)

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

² Z lub bez makroskopowej choroby resztkowej.

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

⁴ W porównaniu z grupą kontrolną.

Nawrotowy rak jajnika

Bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej badano w trzech badaniach fazy III (AVF4095g, MO22224 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 MO22224 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.

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:

- karboplatinę (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 niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych albo
- karboplatinę (AUC 4, dzień 1.) i gemcytabinę (1000 mg/m² w dniu 1. i 8.) wraz z bewacyzumabem (15 mg/kg mc. w dniu 1.) co 3 tygodnie przez 6 do 10 cykli, a następnie wyłącznie bewacyzumab (15 mg/kg mc. co 3 tygodnie) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych.

Głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego 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 AVF4095 dotyczące skuteczności

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby				
	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

	Ocena badacza	
Czas pomiędzy zakończeniem leczenia z zastosowaniem związków platyny a nawrotem choroby	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 fazy III 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 (AUC 5) i paklitakselem (175 mg/m² pc. dożylnie) co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.
- Grupa CPB: leczona karboplatyną (AUC 5) 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 bewacyzumabem (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 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	

¹ Analiza końcowa.

² Oceny 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).

^a Współczynnik 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 eCRF (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).

- ^b Stratyfikacja 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 pierwszorzędkowy 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 zmienną 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 fazy III, 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 produkt leczniczy można podawać w postaci 1-godzinnego wlewu.
- Grupa CT+BV (chemioterapia plus bewacyzumab):
 - Wybraną chemioterapię podawano w skojarzeniu z bewacyzumabem 10 mg/kg mc. w postaci wlewu dożylnego co 2 tygodnie (lub bewacyzumab 15 mg/kg mc. 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, rak jajowodu lub pierwotny rak 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 ramieniu leczonym chemioterapią, a 29,8% i 9,0% w ramieniu leczonym chemioterapią + bewacyzumabem. Informacja o rasie była dostępna w przypadku 29,3% pacjentek i prawie wszystkie pacjentki były rasy białej. Mediana wieku pacjentek wynosiła 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 ramieniu leczonym chemioterapią, a 43,6% w ramieniu leczonym 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.

Pierwszorzędownym 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*		
	CT (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**		
	CT (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)***		
	CT (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 pierwszorzędowny 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 mc. 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 znamienne poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Eksploratywne analizy PFS oraz OS według kohorty zależnej od stosowanej chemioterapii wykazały poprawę we wszystkich kohortach (paklitaksel, topotekan i PLD) związaną z zastosowaniem bewacyzumabu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24 Eksploratywne analizy PFS oraz OS w kohortach według chemioterapii

	chemioterapia	chemioterapia+bewacyzumab
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 (paklitaksem i cisplatyną lub paklitaksem i topotekaniem) w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III z randomizacją, prowadzonym w czterech grupach (badanie GOG-0240).

Ogółem 452 pacjentki zrandomizowano do czterech grup, w których stosowano następujące schematy leczenia:

- paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 2. dniu raz na 3 tygodnie; albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 2. dniu raz na 3 tygodnie; albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu raz na 3 tygodnie
- paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 2. dniu oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie w 2. dniu raz na 3 tygodnie; albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 2. dniu oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie w 2. dniu raz na 3 tygodnie; albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie w 1. dniu raz na 3 tygodnie
- paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i topotekan w dawce 0,75 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej w dniach 1.–3. raz na 3 tygodnie
- paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu i topotekan w dawce 0,75 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej w dniach 1.–3. oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie w 1. dniu raz na 3 tygodnie.

W badaniu tym mogły wziąć udział pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii, które nie były wcześniej leczone bewacyzumabem, innymi inhibitorami VEGF ani lekami skierowanymi przeciw receptorowi VEGF.

Mediana wieku wyniosła 46,0 lat (zakres: 20–83) w grupie poddawanej wyłącznie chemioterapii i 48,0 lat (zakres: 22–85) w grupie poddawanej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem; 9,3% pacjentek poddawanych samej chemioterapii i 7,5% pacjentek poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem było w wieku powyżej 65 lat.

Większość z 452 pacjentek zrandomizowanych w chwili rozpoczęcia badania była rasy białej (80,0% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 75,3% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem). U większości pacjentek występowały: nowotwór o typie histologicznym płaskonabłonkowym (67,1% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 69,6% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem), nowotwór przetrwały lub nawrotowy (83,6% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 82,8% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem), 1 lub 2 ogniska przerzutowe (72,0% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 76,2% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem), przerzuty do węzłów chłonnych (50,2% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 56,4% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem), okres od zakończenia leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny ≥ 6 miesięcy (72,5% w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię i 64,4% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: czas przeżycia wolny od progresji choroby i odsetek odpowiedzi obiektywnych. Wyniki analizy głównej oraz analizy przeprowadzonej w okresie obserwacji dla leczenia bewacyzumabem i leczenia badanego przedstawiono odpowiednio w Tabeli 25 i w Tabeli 26.

Tabela 25 Wyniki oceny skuteczności w badaniu GOG-0240 w zależności od stosowania bewacyzumabu

	Chemioterapia (n = 225)	Chemioterapia + <u>bewacyzumab</u> (n = 227)
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>		
Całkowity czas przeżycia – analiza główna⁶		
Mediana (w miesiącach) ¹	12,9	16,8
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,74 (0,58; 0,94) (p ⁵ = 0,0132)	
Całkowity czas przeżycia – analiza przeprowadzona w okresie obserwacji⁷		
Mediana (w miesiącach) ¹	13,3	16,8
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,76 (0,62; 0,94) (p ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza główna⁶		
Mediana PFS (w miesiącach) ¹	6,0	8,3
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,66 (0,54; 0,81) (p ⁵ < 0,0001)	
Najlepsza odpowiedź ogółem – analiza główna⁶		
Pacjentki, u których uzyskano odpowiedź (odsetek odpowiedzi) ²	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% CI dla odsetków odpowiedzi ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Różnica w odsetkach odpowiedzi	11,60%	
95% CI dla różnicy w odsetkach odpowiedzi ⁴	[2,4%; 20,8%]	
Wartość p (w teście chi-kwadrat)	0,0117	

- ¹ Wartości oszacowane z zastosowaniem estymatorów Kaplana-Meiera.
- ² Liczba i odsetek pacjentek, u których najlepszą odpowiedzią ogółem była potwierdzona CR lub PR; wartości procentowe obliczone dla pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania.
- ³ 95% CI dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.
- ⁴ Około 95% CI dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi z przy metodzie Haucka-Andersona.
- ⁵ Logarytmiczny test rang (ze stratyfikacją).
- ⁶ Analiza główna została przeprowadzona z punktem odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową.
- ⁷ Analiza z okresu obserwacji została przeprowadzona z punktem odcięcia danych w dniu 7 marca 2014.
- ⁸ Wartość p przedstawiona wyłącznie w celach opisowych.

Tabela 26 Wyniki oceny całkowitego czasu przeżycia z badania GOG-0240 w zależności od schematu leczenia

Porównanie schematów leczenia	Inny czynnik	Całkowity czas przeżycia – analiza główna ¹ Współczynnik ryzyka (95% CI)	Całkowity czas przeżycia – analiza w okresie obserwacji ² Współczynnik ryzyka (95% CI)
Bewacyzumab w porównaniu ze schematem bez bewacyzumabu	Cisplatyna + paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 i 14,3 miesiąca; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 i 15,0 miesiąca; p = 0,0584)
	Topotekan + paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 i 11,9 miesiąca; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 i 12,0 miesiąca; p = 0,1342)
Topotekan + paklitaksel w porównaniu z:	Bewacyzumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 i 17,5 miesiąca; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 i 17,5 miesiąca; p = 0,3769)
Cisplatyna + paklitaksel	Schemat bez bewacyzumabu	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 i 14,3 miesiąca; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 i 15,0 miesiąca; p = 0,6267)

¹ Analiza główna została przeprowadzona z punktem odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012 i jest uważana za analizę końcową.

² Analiza z okresu obserwacji została przeprowadzona z punktem odcięcia danych w dniu 7 marca 2014; wszystkie wartości przedstawione są wyłącznie w celach opisowych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bewacyzumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem piersi, gruczolakorakiem okrężnicy lub odbytnicy, rakiem płuca (drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym), rakiem nerki i rakiem miedniczek nerkowych (z wyłączeniem guza Wilmsa, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki oraz guza rabdoidalnego nerki), rakiem jajnika (z wyłączeniem mięsaka prążkowanokomórkowego i guzów wywodzących się z komórek rozrodczych), rakiem jajowodu (z wyłączeniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego i nowotworów z pierwotnych komórek rozrodczych), nowotworami złośliwymi otrzewnej (z wyłączeniem blastomy i mięsaków) oraz z rakiem szyjki i trzonu macicy.

Glejak o wysokim stopniu złośliwości histologicznej

Nie zaobserwowano działania przeciwnowotworowego w dwóch wcześniejszych badaniach u łącznie 30 dzieci w wieku > 3 lat z nawrotowym lub postępującym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, u których stosowano bewacyzumab i irynotekan (CPT-11). Brak wystarczających danych, aby określić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bewacyzumabu u dzieci z nowo rozpoznany glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej.

- W badaniu PBTC-022 prowadzonym w grupie pojedynczej pacjentów 18 dzieci z nawrotowym lub postępującym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej zlokalizowanym poza mostem [w tym 8 pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (o IV stopniu złośliwości histologicznej według WHO), 9 pacjentów z gwiaździakiem

anaplastycznym (o III stopniu złośliwości histologicznej) i 1 pacjent ze skąpodrzewiakiem anaplastycznym (o III stopniu złośliwości histologicznej)] zostało poddanych leczeniu bewacyzumabem (w dawce 10 mg/kg mc.) w odstępie 2 tygodni, a potem bewacyzumabem w skojarzeniu z CPT-11 (w dawce 125–350 mg/m² pc.) raz na 2 tygodnie do progresji choroby. Nie uzyskano obiektywnych (ani częściowych, ani całkowitych) odpowiedzi radiologicznych (według kryteriów MacDonalda). Z działań toksycznych i działań niepożądanych wystąpiły: nadciśnienie tętnicze i zmęczenie oraz niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego z ostrym deficytem neurologicznym.

- W jednoośrodkowej retrospektywnej analizie serii przypadków, stwierdzono, że 12 kolejnych dzieci (w latach 2005–2008) z nawrotowym lub postępującym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (3 o IV stopniu złośliwości według WHO, a 9 o III stopniu złośliwości) było leczonych bewacyzumabem (w dawce 10 mg/kg mc.) w skojarzeniu z irynotekaniem (w dawce 125 mg/m² pc.) podawanych raz na 2 tygodnie. Odpowiedzi całkowitej nie uzyskano u żadnego z pacjentów, natomiast odpowiedź częściową uzyskano u dwóch pacjentów (według kryteriów MacDonalda).

W badaniu klinicznym fazy II z randomizacją (BO25041) łącznie 121 pacjentów w wieku od ≥ 3 do < 18 lat z nowo rozpoznany glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (HGG, ang. *high-grade glioma*) zlokalizowanym nadnamiotowo lub podnamiotowo w obrębie mózdzku lub konaru mózdzku było poddawanych radioterapii pooperacyjnej (RT) i leczeniu uzupełniającemu temozolomidem (T) w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie dożylnie.

W badaniu tym nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego mającego wykazać istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*) [ocenianego przez Centralną Komisję Oceny Radiologicznej (CRRC, ang. Central Radiology Review Committee)] w wyniku dodania bewacyzumabu do schematu RT+T w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie schematu RT+T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Wyniki te pokrywały się z wynikami różnych analiz wrażliwości oraz wynikami uzyskanymi w klinicznie istotnych podgrupach. Wyniki uzyskane dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (EFS oceniany przez badacza oraz ORR i OS) konsekwentnie wykazywały brak poprawy związanej z dołączeniem bewacyzumabu w grupie leczonej w schemacie RT+T w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie w schemacie RT+T.

Dołączenie bewacyzumabu do schematu RT+T nie przyczyniło się do żadnej korzyści klinicznej w badaniu BO25041 u 60 kwalifikujących się do oceny dzieci z nowo rozpoznany glejakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (HGG) zlokalizowanym nadnamiotowo lub podnamiotowo w mózdzku lub konarze mózdzku (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Mięsaki tkanek miękkich

W badaniu fazy II z randomizacją (BO20924) łącznie u 154 pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z nowo rozpoznany przerzutowym mięsakiem prążkowanokomórkowym i mięsakami tkanek miękkich o utkaniu innym niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy stosowano leczenie standardowe (leczenie indukujące remisję w schemacie IVADO albo IVA z ewentualnym leczeniem miejscowym, a następnie leczenie podtrzymujące winorelbina i cyklofosfamidem) w skojarzeniu z bewacyzumabem (w dawce 2,5 mg/kg mc./tydzień) lub bez bewacyzumabu przez łączny okres leczenia wynoszący około 18 miesięcy. W momencie końcowej analizy głównej centralna komisja niezależnych ekspertów nie stwierdziła statystycznie istotnej różnicy między dwiema badanymi grupami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania, którym był czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (EFS), przy HR wynoszącym 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; p = 0,72).

Różnica w wartościach ORR obliczona przez centralną komisję niezależnych ekspertów między obiema grupami wyniosła 18% (CI: 0,6%; 35,3%), biorąc pod uwagę nielicznych pacjentów, u których można było dokonać oceny nowotworu na początku badania i u których wystąpiła

potwierdzona odpowiedź na leczenie przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia miejscowego: 27/75 pacjentów (36,0%; 95% CI: 25,2%; 47,9%) w grupie otrzymującej chemioterapię i 34/63 pacjentów (54%, 95% CI: 40,9%; 66,6%) w grupie leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z 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.

Dołączenie bewacyzumabu do standardowych schematów leczenia w badaniu klinicznym BO20924 nie przyczyniło się do uzyskania korzyści klinicznej u 71 kwalifikujących się do oceny dzieci (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat) z przerzutowym mięsakiem prążkowanokomórkowym oraz mięsakami tkanek miękkich o utkaniu innym niż mięsak prążkowanokomórkowy (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym o ≥ 3 . stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, była podobna w obu grupach badania. W żadnej z grup nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; wszystkie przypadki zgonów były spowodowane progresją choroby. W tej populacji dzieci i młodzieży dołączenie bewacyzumabu do multimodalnych standardowych schematów leczenia wydawało się tolerowane.

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 mc.

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 leku 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.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością 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 mc. 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

Sacharoza
Kwas bursztynowy
Disodowy wersenian
Polisorbat 80 (E433)
Sodu wodorotlenek (do korekcji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać 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 (przed otwarciem)

3 lata

Produkt leczniczy po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu produkt zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres do 35 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz do 48 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Czas ten zwykle nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, a produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że proces rozcieńczenia miał miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę 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 (ze szkła typu I) zamkniętej korkiem (z gumy butylowej) zawiera 100 mg bewacyzumabu. 16 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) zamkniętej korkiem (z gumy butylowej) zawiera 400 mg bewacyzumabu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Nie potrząsać fiolką.

Produkt Zirabev powinien być przygotowywany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego w warunkach aseptycznych, aby zapewnić jałowość roztworu przygotowanego do podania. Do przygotowania produktu Zirabev należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Konieczną ilość bewacyzumabu należy pobrać i rozcieńczyć do pożądanej objętości przeznaczonej do podania roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml). Otrzymane stężenie końcowe roztworu bewacyzumabu powinno mieścić się w zakresie od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. W większości przypadków wymaganą do podania dawkę produktu Zirabev można rozcieńczyć przy użyciu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% do całkowitej objętości 100 ml.

Przed parenteralnym podaniem produkty lecznicze należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy.

Nie obserwowano żadnych niezgodności między produktem Zirabev a workami lub zestawami infuzyjnymi z polichlorku winylu lub poliolefiny.

Zirabev jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku, ponieważ nie zawiera żadnych środków konserwujących. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1344/001	100 mg/4 ml fiolka
EU/1/18/1344/002	400 mg/16 ml fiolka

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 luty 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 listopada 2023

**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. WYTWÓRCY 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. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
Stany Zjednoczone

lub

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (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**

Zirabev 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, kwas bursztynowy, disodowy wersenian, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie 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**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Fiolkę 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1344/001

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 PODANIA

Zirabev 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 TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zirabev 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bewacyzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 400 mg bewacyzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, kwas bursztynowy, disodowy wersenian, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie 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**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Fiolkę 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1344/002

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 PODANIA

Zirabev 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

Zirabev 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji bewacyzumab

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.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Zirabev zawiera jako substancję czynną bewacyzumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (rodzaj białka, które w normalnych warunkach jest wytwarzane przez układ odpornościowy w celu obrony przed zakażeniami i nowotworami). Bewacyzumab łączy się wybiórczo z białkiem nazywanym ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF, ang. vascular endothelial growth factor), które jest obecne w wyściółce naczyń krwionośnych i limfatycznych w organizmie. Białko VEGF powoduje wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guzów nowotworowych, co umożliwia zaopatrywanie ich w tlen i substancje odżywcze. Połączenie bewacyzumabu z VEGF powoduje zatrzymanie wzrostu guza poprzez zahamowanie rozwoju naczyń krwionośnych, które zaopatrują nowotwór w tlen i substancje odżywcze.

Zirabev jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (czyli okrężnicy lub odbytnicy). Jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę.

Zirabev stosuje się również w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. W przypadku leczenia pacjentów z rakiem piersi lek ten podawany jest jednocześnie z lekiem do chemioterapii o nazwie paklitaksel lub kapecytabina.

Zirabev stosowany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W tym wskazaniu lek Zirabev podawany jest łącznie ze schematem chemioterapii zawierającym związki platyny.

Zirabev stosowany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w komórkach nowotworowych występują swoiste mutacje białka o nazwie receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Lek Zirabev będzie podawany w połączeniu z erlotynibem.

Zirabev stosowany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W przypadku leczenia pacjentów z rakiem nerki lek ten podawany jest jednocześnie z innym lekiem o nazwie interferon.

Zirabev jest również stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. U pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej lek jest podawany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem.

U dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby co najmniej po 6 miesiącach od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, lek Zirabev będzie podawany jednocześnie z karboplatiną i gemcytabiną lub karboplatiną i paklitaksemem.

U dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których doszło do nawrotu choroby przed upływem 6 miesięcy od czasu, kiedy po raz ostatni otrzymali chemioterapię zawierającą pochodną platyny, lek Zirabev będzie podawany w skojarzeniu z paklitaksemem lub topotekanem, lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Zirabev stosowany jest również w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W tym wskazaniu Zirabev jest podawany w połączeniu z paklitaksemem i cisplatyną albo alternatywnie z paklitaksemem i topotekanem u osób, które nie mogą być leczone związkami platyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zirabev

Kiedy nie stosować leku Zirabev

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zirabev należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Ważne jest, aby zarówno pacjent, jak i lekarz zapisał nazwę handlową i numer serii leku.
- Zirabev 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).
- Zirabev może zwiększać ryzyko powstawania 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 gojeniem 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 leku Zirabev.
- Zirabev może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia skóry lub tkanek położonych głębiej pod skórą, szczególnie w przypadku przeziurawienia jelita lub problemów dotyczących gojeniem ran.
- Lek Zirabev 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 Zirabev 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.
- Zirabev 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.
- Jest możliwe, że Zirabev może zwiększyć ryzyko krwawienia w mózgu i wokół niego. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta zdiagnozowano przerzut nowotworu do mózgu.
- Jest możliwe, że Zirabev może zwiększyć ryzyko krwawienia w płucach, łącznie z odkrztuszaniem lub płuciem krwią. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent wcześniej zauważył takie objawy.
- Lek Zirabev 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 neutrofili (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed zakażeniami).
- Jest możliwe, że Zirabev może powodować nadwrażliwość (w tym wstrząs anafilaktyczny) i (lub) reakcje podczas wlewu (reakcje związane z wstrzyknięciem leku). Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce 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 Zirabev. 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.

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

Przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia lekiem Zirabev:

- 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 lub lekarza stomatologa.
- jeżeli u pacjenta planowane jest inwazyjne leczenie stomatologiczne lub operacja stomatologiczna należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Zirabev, 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 Zirabev.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zirabev u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności jego stosowania w tych grupach chorych.

Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych lekiem Zirabev.

Lek Zirabev a inne leki

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

Jednoczesne stosowanie leku Zirabev 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 rozsialego raka piersi. Takie leczenie w skojarzeniu z lekiem Zirabev 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 leku Zirabev w trakcie ciąży. Zirabev może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka, ponieważ może hamować rozwój nowych naczyń krwionośnych. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta o metodach antykoncepcji w czasie terapii lekiem Zirabev i co najmniej przez 6 miesięcy od momentu podania ostatniej dawki leku Zirabev.

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

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

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie stwierdzono, żeby lek Zirabev powodował u pacjenta zmniejszenie zdolności kierowania pojazdami, posługiwania się narzędziami lub obsługi maszyn.

Jednakże, u chorych przyjmujących lek Zirabev 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.

Lek Zirabev zawiera sól oraz polisorbat 80

Sól

Ten lek zawiera 3,0 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole o pojemności 4 ml. Odpowiada to 0,15% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Ten lek zawiera 12,1 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole o pojemności 16 ml. Odpowiada to 0,61% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

W zależności od masy ciała pacjenta i dawki leku Zirabev pacjent może otrzymać kilka fiolek. Należy to wziąć pod uwagę, jeśli pacjent jest na diecie niskosodowej.

Polisorbat

Ten lek zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 100 mg/4 ml oraz 3,2 mg w każdej fiole 400 mg/16 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Zirabev

Dawka i częstota podawania

Dawka leku Zirabev wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta i rodzaju nowotworu, jaki będzie leczony. Zalecana dawka wynosi 5 mg, 7,5 mg, 10 mg lub 15 mg na kg masy ciała pacjenta. Lekarz prowadzący zaleci dawkę odpowiednią dla danego pacjenta. Lek Zirabev 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 podawania

Lek Zirabev jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. W zależności od zalecanej dawki, całość lub część zawartości fiołki będzie rozcieńczona w roztworze chlorku sodu przed podaniem pacjentowi. Lekarz lub pielęgniarka poda rozcieńczony w ten sposób lek Zirabev w postaci infuzji dożylnej (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 Zirabev powinno być czasowo przerwane, jeżeli:

- u pacjenta występuje ciężkie nadciśnienie, wymagające leczenia z zastosowaniem leków obniżających ciśnienie,
- u pacjenta wystąpią problemy z gojeniem się ran po zabiegu chirurgicznym,
- pacjent poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu.

Podawanie leku Zirabev powinno być zakończone, jeżeli:

- u pacjenta występuje ciężkie nadciśnienie, 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 ciężkie krwawienie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zirabev

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

Pominięcie dawki leku Zirabev

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

Przerwanie stosowania leku Zirabev

Przerwanie podawania leku Zirabev może spowodować zatrzymanie wpływu na wzrost nowotworu. Nie należy przerywać stosowania leku Zirabev 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.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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

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 zwrócić się o pomoc medyczną w przypadku któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych.

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

- podwyższone ciśnienie krwi,
- uczucie zdrętwienia lub mrowienia w dłoniach i stopach,
- zmniejszona liczba krwinek, w tym krwinek białych, które wspomagają zwalczanie zakażeń (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:

- 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) zmniejszeniem ilości 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 badania moczu (obecność białka w moczu),
- duszność lub małe stężenie 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,
- 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).

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą występować **rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób) należą:

- nagła, ciężka reakcja alergiczna, w tym trudności w oddychaniu, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca, pocenie i utrata przytomności (wstrząs anafilaktyczny).

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

- ciężkie zakażenia 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 wskazujące na zmiany w normalnym funkcjonowaniu mózgu (bóle głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub drgawki) oraz 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 (płytkę 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 goją się 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 (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób) działania niepożądane, które nie były określane jako ciężkie, to:

- zaparcia,
- utrata apetytu,
- gorączka,
- problemy dotyczące oczu (w tym zwiększone łzawienie),
- zmiany w mowie,
- zmiany w odczuwaniu 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:

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

Zirabev może również powodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza, w tym: zmniejszoną liczbę białych krwinek we krwi, szczególnie neutrofili (jednego z typów białych krwinek, które chronią organizm przed zakażeniami), obecność białka w moczu, zmniejszone stężenie potasu, sodu lub fosforu (minerały) we krwi, zwiększone stężenie cukru we krwi, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (enzym), zmniejszone stężenie hemoglobiny (substancja występująca w krwinkach czerwonych przenosząca tlen), które mogą mieć ciężki charakter.

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 któregoś z tych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza oraz stomatologa.

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

Zirabev został wynaleziony i stworzony do leczenia chorych na raka poprzez wstrzyknięcie leku do krwioobiegu. Nie został wynaleziony ani stworzony do wstrzyknięcia do oka. W związku z tym nie

jest zarejestrowany do zastosowania w ten sposób. Po podaniu leku Zirabev do oka (stosowanie niezgodne z rejestracją) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- zakażenie lub zapalenie gałki ocznej,
- zaczerwienienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka,
- błyski światła z towarzyszącymi mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku,
- wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- krwawienie wewnątrz oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Zirabev

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Fiolki 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 Zirabev jest stabilny przez okres do 35 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 Zirabev 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 Zirabev

- Substancją czynną leku jest bewacyzumab. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu.
Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu.
Każda fiolka o pojemności 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, kwas bursztynowy, disodowy wersenian, polisorbát 80 (E433), sodu wodorotlenek (do korekcji pH) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Zirabev zawiera sól oraz polisorbát 80”).

Jak wygląda lek Zirabev i co zawiera opakowanie

Zirabev jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat ma postać przezroczystego do lekko opalizującego roztworu, o barwie od bezbarwnej do jasnobrązowej, 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 Zirabev zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BV, Hermeslaan 11, 1932 Zaventem, Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bewacyzumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących mikroangiopatii kłębuszkowej (szklistej, okluzyjnej), pochodzących z piśmiennictwa, w tym w niektórych przypadkach dodatniego wyniku po odstawieniu produktu leczniczego oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem bewacyzumabu a mikroangiopatią kłębuszkową (szklistą, okluzyjną). Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających bewacyzumab należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bewacyzumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną bewacyzumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.