**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MVASI 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg bevacizumabu*.

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg bevacizumabu.
Jedna injekční lahvička se 16 ml koncentrátu obsahuje 400 mg bevacizumabu.

Doporučení pro naředění a další zacházení s léčivým přípravkem je uvedeno v bodě 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka připravená technologií DNA v ovariálních buňkách čínských křečíků.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 4 ml injekční lahvička obsahuje 5,4 mg sodíku.
Jedna 16 ml injekční lahvička obsahuje 21,7 mg sodíku.

Jedna 4 ml injekční lahvička obsahuje 1,6 mg polysorbátu 20.
Jedna 16 ml injekční lahvička obsahuje 6,4 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá až lehce opalescentní, bezbarvá až světle žlutá tekutina (sterilní koncentrát).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MVASI je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluorpyrimidin.

Přípravek MVASI v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Další informace týkající se receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) jsou uvedeny v bodě 5.1.

MVASI v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací MVASI + kapecitabin. Další informace týkající se HER2 jsou uvedeny v bodě 5.1.

Přípravek MVASI přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk.

Přípravek MVASI v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) (viz bod 5.1).

Přípravek MVASI v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny.

Přípravek MVASI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stadia III B, III C a IV dle klasifikace Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví [International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO]) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (viz bod 5.1).

Přípravek MVASI v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF.

Přípravek MVASI v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF (viz bod 5.1).

Přípravek MVASI v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MVASI musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním cytostatických léčiv.

Dávkování

*Metastazující karcinom tlustého střeva nebo konečníku*

Doporučená dávka přípravku MVASI podávaného ve formě intravenózní infuze je buď 5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jedenkrát za dva týdny nebo 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jedenkrát za tři týdny.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progrese základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

*Metastazující karcinom prsu*

Doporučená dávka přípravku MVASI je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progrese základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

*Nemalobuněčný karcinom plic*

*První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s platinou*

Přípravek MVASI se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává přípravek MVASI samotný až do progrese onemocnění.

Doporučená dávka přípravku MVASI je 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Klinický přínos u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byl prokázán jak pro dávku 7,5 mg/kg, tak pro dávku 15 mg/kg (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progrese základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

*První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného plicního karcinomu s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem*

Před zahájením léčby v kombinaci přípravku MVASI s erlotinibem má být proveden test mutace EGFR. Je důležité, aby byla vybrána správně validovaná a robustní metoda a tím se zabránilo falešně negativnímu nebo falešně pozitivnímu vyhodnocení.

Doporučená dávka přípravku MVASI při kombinaci s erlotinibem je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za 3 týdny ve formě i.v. infuze.

Doporučuje se, aby léčba přípravkem MVASI při kombinaci s erlotinibem pokračovala až do progrese onemocnění.

Úplné informace o dávkování a způsobu podání erlotinibu viz SPC erlotinibu.

*Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny*

Doporučená dávka přípravku MVASI je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za 2 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progrese základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

*Epitelový nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice*

*Primární léčba:* Přípravek MVASI se podává spolu s karboplatinou a paklitaxelem, a to až 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem MVASI do progrese nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane nejdříve.

Doporučená dávka přípravku MVASI je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

*Léčba rekurentního onemocnění citlivého na platinu:* Přípravek MVASI se podává buď v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem v 6 až 10 cyklech, nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v 6 až 8 cyklech, a následně se pokračuje v podávání přípravku MVASI samotného až do progrese nemoci. Doporučená dávka přípravku MVASI je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

*Léčba rekurentního onemocnění rezistentního k platině:* Přípravek MVASI se podává v kombinaci s jednou z následujících látek – paklitaxel, topotekan (podáván týdně) nebo pegylovaný liposomální

doxorubicin. Doporučená dávka přípravku MVASI je 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 2 týdny ve formě intravenózní infuze. Při podání přípravku MVASI v kombinaci s topotekanem (podání ve dnech 1-5, každé 3 týdny) je doporučená dávka přípravku MVASI 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze. Doporučuje se, aby léčba trvala do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1, studie MO 22224).

*Karcinom děložního čípku*

Přípravek MVASI se podává v kombinaci s jedním z následujících režimů chemoterapie: paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a topotekan.

Doporučená dávka přípravku MVASI je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba trvala do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

*Starší*

U pacientů ve věku ≥ 65 let není potřeba upravovat dávkování.

*Porucha funkce ledvin*

Bezpečnost a účinnost přípravku MVASI nebyla u pacientů s poruchou *funkce* ledvin zkoumána (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

Bezpečnost a účinnost přípravku MVASI nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Data, která jsou v současné době dostupná, jsou uvedena v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, avšak není možné doporučit žádné dávkování.

Neexistuje žádné relevantní použití bevacizumabu u pediatrické populace v indikacích k léčbě rakoviny tlustého střeva, konečníku, prsu, plic, vaječníků, vejcovodů, pobřišnice, děložního čípku a ledvin.

Způsob podání

Přípravek MVASI je určen k intravenóznímu podání. První dávka přípravku MVASI se má podat během 90 minut ve formě intravenózní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

Nemá se podávat jako intravenózní bolus.

Snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků se nedoporučuje. Léčba má být buď trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena, jak je popsáno v bodě 4.4, pokud je tak indikováno.

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Infuze přípravku MVASI nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečíků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Gastrointestinální (GI) perforace a píštěle (viz bod 4.8)

U pacientů může být během léčby bevacizumabem zvýšeno riziko vzniku gastrointestinální perforace a perforace žlučníku. Intraabdominální zánětlivé procesy mohou být u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta rizikovým faktorem gastrointestinální perforace, a proto musí být těmto pacientům během léčby věnována zvýšená pozornost. Dříve provedená radiace je rizikovým faktorem gastrointestinální perforace při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku přípravkem MVASI. Všechny pacientky s GI perforací měly předchozí radiaci. Léčba musí být trvale ukončena u pacientů, u nichž došlo ke gastrointestinální perforaci.

GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Při léčbě bevacizumabem mají pacientky, které jsou léčeny z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, zvýšené riziko vzniku píštělí mezi vagínou a jakoukoli části GI traktu (gastrointestinálně-vaginální píštěle). Dříve provedená radiace je významným rizikovým faktorem vzniku GI-vaginální píštěle a všechny pacientky s GI-vaginální píštělí prodělaly předchozí radiaci. Rekurence nádoru v oblasti předchozí radiace je dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GI-vaginální píštěle.

Non-GI píštěle (viz bod 4.8)

Při léčbě přípravkem bevacizumabem mohou mít pacienti zvýšené riziko vzniku píštěle. U pacientů s tracheoesofageální píštělí nebo jakoukoli píštělí stupně 4 [dle obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory - „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI-CTCAE v.3)] trvale ukončete léčbu přípravkem MVASI. O pokračujícím použití bevacizumabu u pacientů s jinými píštělemi jsou k dispozici jen omezené informace. V případě vnitřní píštěle nepocházející z gastrointestinálního traktu je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem MVASI.

Komplikace při hojení ran (viz bod 4.8)

Bevacizumab může nepříznivě ovlivnit proces hojení ran. Byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím. S léčbou se nemá začít dříve než po uplynutí 28 dnů po velkém chirurgickém výkonu, nebo do té doby, než se rána po chirurgickém výkonu zcela zahojí. U pacientů, u kterých se vyskytne během léčby komplikace při hojení ran, musí

být léčba přerušena, dokud se rána zcela nezahojí. Léčba se má přerušit v případě podstoupení elektivní operace.

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny případy nekrotizující fasciitidy, včetně případů končících úmrtím. Tyto příhody byly obvykle pozorovány po předchozích komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle. Pokud u pacienta vznikne nekrotizující fasciitida, musí být ukončena léčba přípravkem MVASI a okamžitě zahájena vhodná terapie.

Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byla zaznamenaná zvýšená incidence hypertenze. Údaje z klinických studií naznačují, že pravděpodobnost výskytu hypertenze závisí na výši dávky. Preexistující hypertenze má být před zahájením léčby přípravkem MVASI adekvátně korigována. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se účinku bevacizumabu u pacientů s neléčenou hypertenzí na začátku léčby přípravkem MVASI. Během léčby se všeobecně doporučuje sledovat krevní tlak.

Ve většině případů byla hypertenze upravena za použití standardní antihypertenzní léčby s ohledem na individuální stav postiženého pacienta. Použití diuretik k léčbě hypertenze se nedoporučuje u pacientů léčených chemoterapeutickým režimem s cisplatinou. Podávání přípravku MVASI má být trvale ukončeno v případě, že klinicky významnou hypertenzi nelze dostatečně zvládnout antihypertenzní léčbou nebo jestliže se u pacienta objeví hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu zadní reverzibilní encefalopatie, zřídka se vyskytující neurologické poruchy, která se mimo jiné může projevovat těmito známkami a příznaky: epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny mentálního stavu, poruchy vidění nebo kortikální slepota, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. K potvrzení diagnózy syndromu zadní reverzibilní encefalopatie je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance. U pacientů se syndromem zadní reverzibilní encefalopatie se doporučuje ukončení terapie přípravkem MVASI a léčba specifických příznaků včetně kontroly hypertenze. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu zadní reverzibilní encefalopatie není známa.

Proteinurie (viz bod 4.8)

Pacienti s hypertenzí v anamnéze mají během léčby bevacizumabem zvýšené riziko vzniku proteinurie. Bylo prokázáno, že vznik proteinurie všech stupňů [dle obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory - „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI-CTCAE v.3)] může záviset na dávce. Před zahájením a během léčby se u pacientů trpících proteinurií doporučuje provedení rozboru moči testovacím proužkem. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem. U pacientů, u kterých se vyskytne nefrotický syndrom (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu trvale ukončit.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.8)

V klinických studiích byla zjištěna zvýšená incidence arteriální tromboembolie, včetně cerebrovaskulárních příhod, tranzitorních ischemických záchvatů a infarktů myokardu u pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s chemoterapií, v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze chemoterapií.

Pacienti léčení bevacizumabem plus chemoterapií, kteří mají v anamnéze arteriální tromboembolie, diabetes nebo jsou starší než 65 let, mají v průběhu léčby vyšší riziko vzniku arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem MVASI zvýšenou pozornost.

U pacientů, u kterých se vyskytnou arteriální tromboembolické nežádoucí účinky, je nutné léčbu ukončit.

Žilní tromboembolie (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem může být u pacientů zvýšené riziko vzniku žilních tromboembolických nežádoucích účinků včetně plicní embolizace.

Při léčbě bevacizumabem mohou mít pacientky, které jsou léčeny kombinací paklitaxel a cisplatina z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, zvýšené riziko vzniku žilních tromboembolických příhod.

U pacientů s život ohrožujícím (stupeň 4) tromboembolickým nežádoucím účinkem včetně plicní embolizace (NCI-CTCAE v.3), má být léčba přípravkem MVASI ukončena. Pacienty s tromboembolickým nežádoucím účinkem stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) je třeba pečlivě sledovat.

Krvácení

U pacientů léčených bevacizumabem je zvýšené riziko vzniku krvácení, zejména krvácení souvisejícího s nádorem. U pacientů, u kterých se během léčby přípravkem MVASI vyskytne krvácení 3. nebo 4. stupně (NCI-CTCAE v.3), je nutno léčbu tímto přípravkem trvale ukončit (viz bod 4.8).

Pacienti s neléčenými metastázami v centrálním nervovém systému (CNS) byli rutinně vyloučeni z klinických studií s bevacizumabem na základě zobrazovacích vyšetření nebo klinických známek a symptomů. Riziko krvácení do CNS u takových pacientů proto nebylo prospektivně hodnoceno v randomizovaných klinických studiích (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a symptomům krvácení do CNS a léčba přípravkem MVASI má být v případech nitrolebního krvácení přerušena.

Nejsou k dispozici informace týkající se bezpečnosti bevacizumabu u pacientů, u kterých byla diagnostikována kongenitální hemoragická diatéza, získaná koagulopatie nebo u pacientů, kterým se podává plná dávka antikoagulancií k léčbě tromboembolie před zahájením léčby bevacizumabem, neboť tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Proto je u těchto pacientů nutné zvážit možná rizika před zahájením léčby. Avšak u pacientů, u kterých se během léčby bevacizumabem objevila venózní trombóza, nebylo zaznamenáno zvýšené riziko krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu.

Plicní krvácení/hemoptýza

Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic léčení bevacizumabem mohou mít riziko závažného a v některých případech fatálního plicního krvácení/hemoptýzy. Pacienti s přítomným plicním krvácením/hemoptýzou (> 2,5 ml červené krve) nesmějí být bevacizumabem léčeni.

Městnavé srdeční selhání (viz bod 4.8)

V klinických studiích byly zaznamenány případy odpovídající městnavému srdečnímu selhání. Nálezy se pohybovaly od asymptomatického poklesu ejekční frakce levé komory po symptomatické městnavé srdeční selhání vyžadující léčbu nebo hospitalizaci. Opatrnost je nutná při léčbě bevacizumabem u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako jsou preexistující onemocnění věnčitých tepen nebo městnavé srdeční selhání.

Většina pacientů, u kterých se městnavé srdeční selhání vyskytlo, měla metastazující karcinom prsu a byla dříve léčena antracykliny či radioterapií levé poloviny hrudníku, nebo měla další rizikové faktory vzniku městnavého srdečního selhání.

U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali léčbu s antracykliny a kteří nebyli léčení antracykliny dříve, nebylo ve skupině léčené antracyklinem + bevacizumabem pozorováno zvýšení incidence městnavého srdečního selhání jakéhokoli stupně ve srovnání s léčbou samotnými antracykliny. Městnavé srdeční selhání stupně 3 a vyššího bylo o něco častější u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než u pacientů, kteří dostali samotnou chemoterapii. To je konsistentní s výsledky u pacientů v jiných studiích s metastazujícím karcinomem prsu, kteří nedostali současně léčbu antracykliny (NCI-CTCAE v.3) (viz bod 4.8).

Neutropenie a infekce (viz bod 4.8)

U pacientů léčených některými myelotoxickými režimy a bevacizumabem byla ve srovnání s léčbou samotnou chemoterapií pozorována zvýšená četnost závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekcí se závažnou neutropenií nebo bez závažné neutropenie (včetně fatálních případů). Bylo to pozorováno zejména při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic nebo metastazujícího karcinomu prsu kombinovanými režimy s platinou nebo taxany a při léčbě v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem u přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku.

Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku) / reakce na infuzi (viz bod 4.8)

U pacientů může být riziko vzniku reakcí na infuzi/hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktického šoku). Během podání bevacizumabu a po jeho ukončení se doporučuje pečlivé sledování pacienta, jak je běžné při jakékoli infuzi léčebné humanizované monoklonální protilátky. V případě reakce musí být infuze přerušena a zahájena vhodná léčba. Systémová premedikace není vyžadována.

Osteonekróza čelisti (viz bod 4.8)

U onkologických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti. Většina těchto pacientů byla dříve nebo současně léčena nitrožilními bisfosfonáty, u kterých je osteonekróza čelisti známým rizikem. Při současném nebo následném podávání bevacizumabu a nitrožilních bisfosfonátů je nutná zvýšená opatrnost.

Známým rizikem jsou také invazivní stomatologické zákroky. Před zahájením léčby přípravkem MVASI se má zvážit stomatologické vyšetření a přiměřené preventivní ošetření. U pacientů, kteří dříve byli nebo jsou léčeni nitrožilními bisfosfonáty, se pokud možno nemají provádět invazivní stomatologické zákroky.

Aneurysmata a arteriální disekce (viz bod 4.8)

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku MVASI toto riziko pečlivě zvážit.

Podání do sklivce

Léková forma přípravku MVASI není určena k podání do sklivce.

Poruchy oka

Po užití bevacizumabu připraveného z lahviček schválených k intravenóznímu podání pacientům se zhoubnými nádory byly po neschváleném podání do sklivce hlášeny jednotlivé i vícečetné případy závažných očních nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, jako jsou sterilní endoftalmitida, uveitida a vitritida, odchlípení sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak, nitrooční krvácení jako krvácení do sklivce nebo do sítnice a krvácení do spojivky. Některé z těchto nežádoucích účinků vyústily ve ztrátu zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

Systémové účinky po podání do sklivce

Po anti-VEGF léčbě podané do sklivce bylo pozorováno snížení koncentrace cirkulujícího VEGF. Po injekci inhibitorů VEGF do sklivce byly hlášeny systémové nežádoucí účinky zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické nežádoucí účinky, a existuje teoretické riziko.

Selhání vaječníků/fertility

Bevacizumab může narušit ženskou fertilitu (viz body 4.6 a 4.8). U žen ve fertilním věku mají proto být před zahájením léčby bevacizumabem prodiskutovány strategie k zachování fertility.

*Pomocné látky*

Obsah sodíku

*MVASI 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok (4 ml)*

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,4 mg sodíku ve 4 ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

*MVASI 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok (16 ml)*

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,7 mg sodíku v 16 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,6 mg polysorbátu 20 v jedné 100 mg/4ml injekční lahvičce a 6,4 mg v jedné 400 mg/16 ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv protinádorových léků na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populační farmakokinetické analýzy neukázaly žádné klinicky významné interakce současně podávané chemoterapie na farmakokinetiku bevacizumabu. Nebyly ani statisticky významné, ani klinicky relevantní rozdíly v clearance bevacizumabu u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii při srovnání s pacienty, kteří dostali bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a, erlotinibem nebo chemoterapií (IFL, 5-FU/LV, karboplatina/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin nebo cisplatina/gemcitabin).

Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku dalších protinádorových léků

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce bevacizumabu na farmakokinetiku současně podávaného interferonu alfa-2a, erlotinibu (a jeho aktivního metabolitu OSI-420) nebo cytostatik: irinotekanu (a jeho aktivního metabolitu SN38), kapecitabinu, oxaliplatiny (která byla stanovena měřením volné a celkové platiny) a cisplatiny. Nelze stanovit jasné závěry o vlivu bevacizumabu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

Ve dvou klinických hodnoceních u metastazujícího karcinomu ledviny byla u 7 z 19 pacientů léčených kombinací bevacizumabu (10 mg/kg každé 2 týdny) a sunitinib-malátu (50 mg denně) hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA).

MAHA je hemolytická porucha, která se může projevit fragmentací červených krvinek, anemií a trombocytopenií. U některých pacientů byly kromě toho pozorovány hypertenze (včetně hypertenzní krize), zvýšená hladina kreatininu a neurologické příznaky. Všechny tyto nálezy byly po ukončení léčby bevacizumabem a sunitinib-malátem reversibilní (viz *Hypertenze, Proteinurie, Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie* v bodě 4.4).

Kombinace s režimy s platinou nebo taxany (viz body 4.4 a 4.8)

Zvýšený výskyt závažné neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce s těžkou neutropenií nebo bez ní (včetně několika fatálních případů) byl pozorován zejména u pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic nebo metastazující karcinom prsu režimem s platinou nebo taxanem.

Radioterapie

Bezpečnost a účinnosti radioterapie při současném podávání bevacizumabu nebyla stanovena.

Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s bevacizumabem

Studie interakcí nebyly prováděny. Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem naznačují, že užití anti-EGFR monoklonálních protilátek panitumumabu a cetuximabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií je ve srovnání se samotným bevacizumabem plus chemoterapií spojeno s poklesem přežití bez progrese (PFS) a/nebo celkového přežití (OS) a se zvýšenou toxicitou.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby (a až 6 měsíců po jejím ukončení) používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje z klinické studie týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám. Ve studiích u zvířat byla zjištěna reprodukční toxicita, včetně malformací (viz bod 5.3). Je známo, že imunoglobuliny G prostupují placentou. Předpokládá se, že bevacizumab inhibuje angiogenezi u plodu, a proto existuje podezření, že by mohl způsobit závažné poruchy plodu, pokud by byl podáván v průběhu těhotenství. Po uvedení přípravku na trh byly u žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.8). Přípravek MVASI je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda je bevacizumab vylučován do lidského mléka. Jelikož se mateřské imunoglobuliny G vylučují do mléka a bevacizumab by mohl poškodit růst a vývoj kojence (viz bod 5.3), je nutné, aby ženy během léčby přestaly kojit a nekojily alespoň po dobu dalších šesti měsíců po podání poslední dávky bevacizumabu.

Fertilita

Studie toxicity po opakovaném podávání u zvířat ukázaly, že bevacizumab by mohl mít negativní vliv na fertilitu žen (viz bod 5.3). Ve studii fáze III s adjuvantní léčbou pacientů s karcinomem tračníku prokázala substudie u premenopauzálních žen vyšší incidenci nových případů selhání vaječníků ve skupině s bevacizumabem v porovnání s kontrolní skupinou. Po ukončení léčby bevacizumabem se u

většiny pacientek funkce vaječníků upravila. Dlouhodobý vliv léčby bevacizumabem na fertilitu není znám.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bevacizumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny stavy somnolence a synkopy při použití bevacizumabu (viz tabulka 1 v bodě 4.8). Pokud se u pacientů objeví příznaky, které ovlivňují jejich zrak nebo koncentraci, nebo jejich schopnost reagovat, raději nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový profil bezpečnosti bevacizumabu je stanoven na základě dat získaných u více než 5 700 pacientů s různými zhoubnými nádory, kterým byl podán v klinických studiích bevacizumab především v kombinaci s chemoterapií.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly:

- Gastrointestinální perforace (viz bod 4.4).
- Krvácení, včetně plicního krvácení/hemoptýzy, které je častější u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (viz bod 4.4).
- Arteriální tromboembolie (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v různých klinických studiích u pacientů léčených bevacizumabem byly hypertenze, únava nebo astenie, průjem a bolest břicha.

Analýzy údajů klinické bezpečnosti naznačují, že výskyt hypertenze a proteinurie při léčbě bevacizumabem je pravděpodobně závislý na dávce.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě spadají do následujících kategorií četnosti: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/1 0000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulky 1 a 2 uvádějí nežádoucí účinky související s podáním bevacizumabu v kombinaci s různými režimy chemoterapie v různých indikacích podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA.

Dle četnosti výskytu jsou v tabulce 1 uvedeny všechny nežádoucí účinky, u kterých bylo stanoveno, že mají příčinnou souvislost s bevacizumabem:

- porovnáním četností výskytu případů zaznamenaných mezi léčebnými rameny klinických studií (s četností alespoň o 10 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň 1-5 dle NCI-CTCAE, nebo s četností alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni, stupeň 3-5 dle NCI-CTCAE),
- v poregistračních studiích bezpečnosti,
- ve spontánních hlášeních,
- v epidemiologických studiích/neintervenčních nebo observačních studiích,
- nebo hodnocením zpráv o jednotlivých případech.

V tabulce 2 jsou dle četnosti výskytu uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3-5 dle NCI-CTCAE s četností alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni klinických hodnocení. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné až závažné.

Do obou tabulek 1 a 2, kde to bylo možné, byly zahrnuty post-marketingové nežádoucí účinky. Bližší informace o nežádoucích účincích po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky jsou v tabulkách uvedeny v příslušné kategorii četnosti dle nejvyššího výskytu v kterékoli indikaci.

V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Některé z uvedených nežádoucích účinků lze běžně pozorovat při chemoterapii; avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickými látkami může zvýšit riziko vzniku těchto reakcí. To například zahrnuje syndrom palmoplantární erytrodysestezie s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzorickou neuropatii při léčbě s paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecii při léčbě s paklitaxelem, a paronychium při léčbě s erlotinibem.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené dle četnosti výskytu**

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Četnost není známa |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infekce a infestace | | Sepse<br>Absces [b,d]<br>Celulitida<br>Infekce<br>Infekce močových cest | | Nekrotizující fasciitida[a] | | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Febrilní neutropenie<br>Leukopenie<br>Neutropenie[b]<br>Trombocytopenie | Anemie<br>Lymfopenie | | | | |
| Poruchy imunitního systému | | Hypersenzitivita<br>Reakce na infuzi[a,b,d] | | Anafylaktický šok | | |
| Poruchy metabolismu a výživy | Anorexie<br>Hypomagnezemie<br>Hyponatremie | Dehydratace | | | | |
| Poruchy nervového systému | Periferní senzorická neuropatie[b]<br>Dysartrie<br>Bolest hlavy<br>Poruchy vnímání chuti | Cévní mozková příhoda<br>Synkopa<br>Somnolence | | Syndrom zadní reversibilní encefalo-patie[a,b,d] | Hypertenzní encefalo-patie[a] | |
| Poruchy oka | Porucha oka<br>Zvýšené slzení | | | | | |
| Srdeční poruchy | | Městnavé srdeční selhání[b,d]<br>Supraventrikulární tachykardie | | | | |
| Cévní poruchy | Hypertenze[b,d]<br>Trombo-embolismus (žilní)[b,d] | Tromboembolie (arteriální)[b,d]<br>Krvácení[b,d]<br>Hluboká žilní trombóza | | | | Renální trombotická mikroangio-patie[a,b],<br>Hyalinní okluzivní glomerulární mikroangio-patie[a],<br>Aneurysmata a arteriální disekce |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Dušnost<br>Rinitida<br>Epistaxe<br>Kašel | Plicní krvácení/ hemoptýza[b,d]<br>Embolie plic<br>Hypoxie<br>Dysfonie[a] | | | | Plicní hypertenze[a]<br>Perforace nosní přepážky[a] |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Četnost není známa |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gastro-intestinální poruchy | Rektální krvácení<br>Stomatitida<br>Zácpa<br>Průjem<br>Nauzea<br>Zvracení<br>Bolest břicha | Gastrointestinální perforace [b,d]<br>Intestinální perforace<br>Ileus<br>Intestinální obstrukce<br>Rekto-vaginální píštěle[d,e]<br>Gastrointestinální poruchy<br>Proktalgie | | | | Gastrointesti-nální vřed[a] |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | | | | Perforace žlučníku[a,b] |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Komplikace s hojením ran[b,d]<br>Exfoliativní dermatitida<br>Suchá kůže<br>Změny barvy kůže | Syndrom palmoplantární erytrodysestezie | | | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie<br>Myalgie | Píštěle[b,d]<br>Svalová slabost<br>Bolest zad | | | | Osteonekróza čelisti[a,b]<br>Non-mandibulární osteonekróza[a,f] |
| Poruchy ledvin a močových cest | Proteinurie[b,d] | | | | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Ovariální selhání[b,c,d] | Pánevní bolest | | | | |
| Vrozené, familiární a genetické vady | | | | | | Fetální abnormality[a,b] |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie<br>Únava<br>Pyrexie<br>Bolest<br>Zánět sliznic | Letargie | | | | |
| Vyšetření | Pokles tělesné hmotnosti | | | | | |

Pokud byly příhody zaznamenány v klinických studiích ve všech stupních i stupních 3-5 nežádoucích účinků, byla hlášena nejvyšší četnost výskytu pozorovaná u pacientů. Údaje nejsou upravené s ohledem na různé trvání léčby.

[a] Bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.
[b] Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný pojem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, přechodný ischemický záchvat a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).
[c] Dle substudie ve studii NSABP C-08 s 295 pacienty.
[d] Bližší informace naleznete níže „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.
[e] Rekto-vaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.
[f] Pozorováno pouze u pediatrické populace.

## Tabulka 2 Závažné nežádoucí účinky rozdělené dle četnosti výskytu

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Četnost není známa |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infekce a infestace | | Sepse<br>Celulitida<br>Absces[a,b]<br>Infekce<br>Infekční onemocnění močových cest | | | | Nekrotizující fasciitida[c] |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Febrilní neutropenie<br>Leukopenie<br>Neutropenie[a]<br>Trombocytopenie | Anémie<br>Lymfopenie | | | | |
| Poruchy imunitního systému | | Hypersenzitivita<br>Reakce na infuzi[a,b,c] | | Anafylaktický šok | | |
| Poruchy metabolismu a výživy | | Dehydratace<br>Hyponatremie | | | | |
| Poruchy nervového systému | Periferní senzorická neuropatie[a] | Cévní mozková příhoda<br>Synkopa<br>Somnolence<br>Bolest hlavy | | | | Syndrom zadní reversibilní encefalopatie[a,b,c]<br>Hypertenzní encefalopatie[c] |
| Srdeční poruchy | | Městnavé srdeční selhání[a,b]<br>Supraventrikulární tachykardie | | | | |
| Cévní poruchy | Hypertenze[a,b] | Tromboembolismus (arteriální)[a,b]<br>Krvácení[a,b]<br>Tromboembolismus (žilní)[a,b]<br>Hluboká žilní trombóza | | | | Renální trombotická mikroangiopatie[b,c],<br>Hyalinní okluzivní glomerulární mikroangiopatie[c],<br>Aneurysmata a arteriální disekce |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Plicní krvácení/ hemoptýza[a,b]<br>Plicní embolie<br>Epistaxe<br>Dušnost<br>Hypoxie | | | | Plicní hypertenze[c],<br>Perforace nosní přepážky[c] |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem<br>Nauzea<br>Zvracení<br>Bolest břicha | Intestinální perforace<br>Ileus<br>Intestinální obstrukce<br>Rektovaginální píštěle[c,d]<br>Gastrointestinální poruchy<br>Stomatitida<br>Proktalgie | | | | Gastrointestinální perforace[a,b]<br>Gastrointestinální vřed[c]<br>Rektální krvácení |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | | | | Perforace žlučníku[b,c] |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Komplikace s hojením ran[a,b]<br>Syndrom palmoplantární erytrodysestezie | | | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | Píštěle[a,b]<br>Myalgie<br>Artralgie<br>Svalová slabost<br>Bolest zad | | | | Osteonekróza čelisti[b,c] |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Četnost není známa |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Poruchy ledvin a močových cest | | Proteinurie[a,b] | | | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | Pánevní bolest | | | | Ovariální selhání[a,b] |
| Vrozené, familiární a genetické vady | | | | | | Fetální abnormality[a,c] |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie<br>Únava | Bolest<br>Letargie<br>Zánět sliznic | | | | |

V tabulce 2 jsou dle četnosti výskytu uvedeny závažné nežádoucí účinky. Závažné účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3-5 dle NCI-CTCAE s četností alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni klinických hodnocení. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné až závažné. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích, ale účinky stupně 3-5 nesplnili hranici četnosti alespoň o 2 % vyšší než v kontrolním rameni. Do tabulky 2 jsou také zahrnuty klinicky významné nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze při post-marketingovém použití, a proto četnost ani stupeň NCI-CTCAE nejsou známy. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky jsou proto uvedeny v tabulce 2 ve sloupci označeném „Četnost není známa“.

[a] Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný pojem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují cerebrovaskulární příhody, infarkt myokardu, tranzitorní ischemický záchvat a další arteriální tromboembolické nežádoucí účinky).
[b] Bližší informace naleznete níže v bodu „Popis vybraných závažných nežádoucích účinků“.
[c] Další bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití“.
[d] Rektovaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

Popis vybraných závažných nežádoucích účinků

*Perforace gastrointestinálního (GI) traktu a píštěle* (viz bod 4.4)

Bevacizumab je spojován se závažnými případy perforace nebo píštěle gastrointestinálního traktu.

Perforace gastrointestinálního traktu byly v klinických studiích uváděny s incidencí méně než 1 % u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic, až u 1,3 % pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, až u 2,0 % pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny nebo pacientek s karcinomem vaječníků a až u 2,7 % (včetně gastrointestinálních píštělí a abscesů) pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (studie GOG-0240) byly GI perforace (všech stupňů) hlášeny u 3,2 % pacientek s dříve provedenou radiací pánve.

Výskyt těchto příhod se lišil typem a závažností, od volného vzduchu viditelného na nativním rentgenovém snímku břišní dutiny, který odezněl bez léčby, k perforaci střeva s abdominálním abscesem a fatálním koncem. V některých případech byl dříve přítomen břišní zánět způsobený buď žaludečními vředy, nekrózou nádoru, divertikulitidou nebo kolitidou vyvolanou chemoterapií.

Úmrtí bylo hlášeno asi ve třetině závažných případů gastrointestinálních perforací, což představuje 0,2 % - 1 % všech pacientů léčených bevacizumabem.

V klinických studiích s bevacizumabem byly hlášeny gastrointestinální píštěle (všech stupňů) s incidencí až 2 % u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem a karcinomem vaječníků, u pacientů s jinými typy nádorů však byly hlášeny méně často.

*GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240*

Ve studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byl výskyt GI-vaginální píštěle u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem a 0,9 % u kontrolní

skupiny pacientek, u všech těchto pacientek byla dříve provedena radiace pánve. Četnost GI-vaginální píštěle ve skupině léčené bevacizumabem + chemoterapií byla vyšší u pacientek s rekurencí v oblasti dříve provedené radiace (16,7 %) ve srovnání s pacientkami bez předchozí radiace a/nebo rekurence v oblasti předchozí radiace (3,6 %). Odpovídající četnosti u kontrolní skupiny léčené samotnou chemoterapií byly 1,1 % versus 0,8 %. Pacientky, u kterých dojde k rozvoji GI-vaginální píštěle, mohou také mít i střevní obstrukce a potřebovat chirurgický zákrok včetně stomie.

*Non-GI píštěle (viz bod 4.4)*

Užití bevacizumabu bylo spojeno se závažnými případy píštělí včetně nežádoucích účinků vedoucích k úmrtí.

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny píštěle non-gastrointestinálně vaginální, močového měchýře nebo ženského pohlavního ústrojí u 1,8 % pacientek léčených bevacizumabem a 1,4 % pacientek v kontrolní skupině.

Méně časté (≥ 0,1 % až < 1 %) zprávy o píštělích, které postihují jiné oblasti těla než gastrointestinální trakt (například bronchopleurální a biliární píštěle) byly zaznamenány napříč různými indikacemi. Píštěle byly hlášeny rovněž z postmarketingových zkušeností.

Nežádoucí účinky byly hlášeny v různých časových obdobích během léčby v rozmezí od jednoho týdne až po více než jeden rok od zahájení léčby bevacizumabem, většina nežádoucích účinků se projevuje v prvých 6 měsících léčby.

*Hojení ran* (viz bod 4.4)

Vzhledem k tomu, že bevacizumab může nežádoucím způsobem ovlivnit hojení ran, byli pacienti, kteří prodělali velký chirurgický výkon v průběhu posledních 28 dnů, vyloučeni z účasti ve studiích fáze III.

U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem nebylo v klinických studiích pozorováno zvýšené riziko pooperačního krvácení nebo komplikací hojení ran u pacientů, kteří podstoupili větší chirurgický výkon v intervalu 28-60 dní před zahájením léčby bevacizumabem. Pokud byl nemocný léčen bevacizumabem v době operace, byla pozorována vyšší incidence pooperačního krvácení nebo komplikací hojení ran v průběhu 60 dnů od operace. Incidence se pohybovala od 10 % (4/40) do 20 % (3/15).

Byly hlášeny závažné komplikace s hojením ran, včetně komplikací v anastomóze, některé z nich končily úmrtím.

U pacientů ve studiích s lokálně rekurentním a metastazujícím karcinomem prsu byly komplikace s hojením ran stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) pozorovány až u 1,1 % pacientek léčených bevacizumabem ve srovnání s až 0,9 % pacientek v kontrolních ramenech.

V klinických studiích s karcinomem vaječníků byly komplikace hojení ran stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) pozorovány až u 1,8 % pacientek v rameni s bevacizumabem oproti 0,1 % v kontrolním rameni.

*Hypertenze (viz bod 4.4)*

V klinických studiích, s výjimkou studie JO25567, byl celkový výskyt hypertenze (všech stupňů) až 42,1 % v ramenech s bevacizumabem ve srovnání s až 14 % v kontrolních ramenech. Celkový výskyt hypertenze stupně 3 a 4 dle NCI-CTC se u pacientů léčených bevacizumabem pohyboval mezi 0,4 % až 17,9 %. Hypertenze stupně 4 (hypertenzní krize) se vyskytla až u 1,0 % pacientů léčených bevacizumabem a chemoterapií ve srovnání s až 0,2 % pacientů léčených jen samotnou stejnou chemoterapií.

Ve studii JO25567 byl pozorován výskyt hypertenze všech stupňů u 77,3 % pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s erlotinibem v první linii léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic s aktivující mutací EGFR v porovnání s 14,3 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně 3 se vyskytla u 60,0 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s erlotinibem v porovnání s 11,7 % pacientů léčených samotným erlotinibem. Hypertenze stupně 4 nebo 5 nebyla hlášena.

Ve většině případů byla hypertenze dostatečně upravena perorálními antihypertenzivy, jako jsou ACE inhibitory, diuretika a blokátory kalciových kanálů. Hypertenze měla vzácně za následek přerušení léčby bevacizumabem nebo hospitalizaci.

Velmi vzácně se vyskytly případy hypertenzní encefalopatie, z nichž některé měly fatální průběh.

Riziko hypertenze spojené s léčbou bevacizumabem nebylo závislé na stavu pacientů v okamžiku zahájení léčby, doprovodném onemocnění nebo doprovodné léčbě.

*Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie* (viz bod 4.4)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu zadní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), zřídka se vyskytující neurologické poruchy. Příznaky mohou zahrnovat křeče, bolest hlavy, změny mentálního stavu, poruchy vidění nebo kortikální slepotu, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. Klinické projevy PRES jsou často nespecifické, a proto k potvrzení diagnózy PRES je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance.

U pacientů se syndromem zadní reverzibilní encefalopatie se doporučuje včasné rozpoznání příznaků a vedle ukončení léčby bevacizumabem též okamžitá léčba specifických příznaků včetně úpravy hypertenze (pokud je syndrom doprovázen závažnou nekontrolovanou hypertenzí). Příznaky se zpravidla zmírní nebo vymizí během dní po ukončení léčby, i když někteří pacienti měli nějaké neurologické následky. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu zadní reverzibilní encefalopatie není známa.

V klinických studiích bylo hlášeno 8 případů syndromu zadní reverzibilní encefalopatie. Dva z těchto osmi případů nebyly potvrzeny magnetickou rezonancí.

*Proteinurie* (viz bod 4.4)

V klinických studiích byla proteinurie hlášena u 0,7 % až 54,7 % pacientů léčených bevacizumabem.

Její závažnost byla v rozmezí od klinicky asymptomatické, přechodné a stopové proteinurie k nefrotickému syndromu, s velkou většinou případů klasifikovaných jako proteinurie stupně 1(NCI-CTCAE v.3). Proteinurie stupně 3 byla hlášena až u 10,9 % léčených pacientů. Proteinurie stupně 4 (nefrotický syndrom) byla pozorována až u 1,4 % léčených pacientů. Před zahájením léčby přípravkem MVASI se doporučuje vyšetřit moč na proteinurii. Ve většině klinických hodnocení vedla proteinurie ≥ 2 g/24 hodin k ukončení léčby bevacizumabem až do úpravy na < 2 g/24 hodin.

*Krvácení* (viz bod 4.4)

Celková incidence krvácivých nežádoucích účinků stupně 3-5 dle NCI-CTCAE v.3 v klinických studiích napříč všemi indikacemi se u pacientů léčených bevacizumabem pohybovala mezi 0,4 % až 6,9 % ve srovnání s až 4,5 % u pacientů v kontrolní chemoterapeutické skupině.

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny krvácivé nežádoucí účinky stupně 3-5 až u 8,3 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem ve srovnání s až 4,6 % pacientek léčených paklitaxelem a topotekanem.

Krvácení, které bylo pozorováno v klinických hodnoceních, bylo většinou krvácením v důsledku onkologického onemocnění (viz níže), v menší míře se jednalo o krvácení ze sliznice (například epistaxe).

*Krvácení související s nádorovým onemocněním* (viz bod 4.4)

Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza bylo v klinických hodnoceních pozorováno především u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Mezi možné rizikové faktory patří histologický nález dlaždicových buněk, léčba antirevmatiky/antiflogistiky, léčba antikoagulancii, předchozí radioterapie, léčba bevacizumabem, anamnéza aterosklerózy, centrální uložení nádoru a kavitace v nádoru před léčbou nebo v jejím průběhu. Jedinými proměnnými, u kterých byla prokázána statisticky významná korelace s krvácením, byly léčba bevacizumabem a histologický nález dlaždicových buněk. Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic s histologickým nálezem dlaždicových buněk nebo se smíšeným typem s převahou dlaždicobuněčné složky byli z následujících klinických hodnocení fáze III vyloučeni, pacienti s neznámou histologií nádoru byli zařazeni.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s vyloučením predominantní dlaždicové histologie byla frekvence nežádoucích účinků všech stupňů až 9,3 % při léčbě bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s až 5 % u pacientů léčených samotnou chemoterapií. Nežádoucí účinky stupně 3-5 byly pozorovány až u 2,3 % pacientů léčených bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s < 1 % při samotné chemoterapii (NCI-CTCAE v.3). Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza se může objevit náhle a až dvě třetiny případů závažného plicního krvácení končily fatálně.

U pacientů s kolorektálním karcinomem bylo hlášeno gastrointestinální krvácení včetně rektálního krvácení a melény. Tyto případy krvácení byly hodnoceny jako krvácení související s nádorem.

Krvácení spojené s onkologickým onemocněním bylo vzácně pozorováno i u jiných typů nádorů a v jiných lokalizacích nádorů, včetně případů krvácení v centrálním nervovém systému (CNS) u pacientů s metastázami v CNS (viz bod 4.4).

Incidence krvácení do CNS u pacientů s neléčenými metastázami v CNS, kteří dostávají bevacizumab, nebyla prospektivně hodnocena v randomizovaném klinickém hodnocení. V explorativní retrospektivní analýze dat ze 13 dokončených randomizovaných studií u pacientů s různými typy nádorů bylo krvácení do CNS (vždy stupně 4) během léčby bevacizumabem zaznamenáno u 3 pacientů z celkového počtu 91 (3,3 %) s metastázami v CNS, v porovnání s 1 případem (stupeň 5) z celkového počtu 96 pacientů (1 %), kteří nebyli vystaveni bevacizumabu. Ve dvou následných studiích u pacientů s léčenými mozkovými metastázami (do kterých bylo zařazeno přibližně 800 pacientů) byl v době průběžné analýzy hlášen jeden případ krvácení do CNS stupně 2 u 83 subjektů léčených bevacizumabem (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

Ve všech klinických studiích bylo krvácení ze sliznic pozorováno až u 50 % pacientů léčených bevacizumabem. Nejčastěji se jednalo o epistaxi 1. stupně dle NCI-CTCAE v.3, která trvala méně než 5 minut, odezněla bez léčebného zákroku a nevyžadovala jakékoli změny léčby bevacizumabem. Dle klinických dat o bezpečnosti se zdá, že incidence menšího krvácení ze sliznic a kůže (např. epistaxe) může být závislá na dávce.

Bylo rovněž zaznamenáno méně časté lehké krvácení ze sliznic v jiných lokalitách, jako krvácení v ústní dutině nebo vaginální krvácení.

*Tromboembolie* (viz bod 4.4)

*Arteriální tromboembolie:* U pacientů léčených bevacizumabem byla napříč klinickými studiemi pozorována zvýšená incidence arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků, včetně cerebrovaskulárních příhod, infarktů myokardu, tranzitorních ischemických atak a dalších arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků.

V klinických studiích se celková incidence arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků v ramenech s bevacizumabem dosahovala až 3,8 % ve srovnání s až 2,1 % v kontrolních ramenech s chemoterapií. Fatální vyústění bylo hlášeno u 0,8 % pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Cerebrovaskulární příhody (včetně tranzitorních ischemických atak) se vyskytly až u 2,7 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,5 % pacientů léčených chemoterapií samotnou. Infarkt myokardu byl hlášen u až 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,7 % pacientů léčených chemoterapií samotnou.

Do klinické studie AVF2192g, která hodnotila bevacizumab v kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou, byli zařazováni pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří nebyli kandidáty léčby irinotekanem. V této studii byly tromboembolické nežádoucí účinky pozorovány u 11 % (11/100) pacientů ve srovnání s 5,8 % (6/104) v kontrolní skupině s chemoterapií.

*Žilní tromboembolie:* Incidence žilních tromboembolických nežádoucích účinků v klinických studiích byla podobná u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s pacienty léčených v kontrolních ramenech samotnou chemoterapií. Žilní tromboembolické nežádoucí účinky zahrnují hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a tromboflebitidu.

V klinických studiích napříč indikacemi se celková incidence žilních tromboembolických nežádoucích účinků pohybovala mezi 2,8 % až 17,3 % u pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 3,2 % až 15,6 % v kontrolních ramenech.

Žilní tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3-5 (NCI-CTCAE v.3) byly hlášeny až u 7,8 % pacientů léčených chemoterapií a bevacizumabem ve srovnání s až 4,9 % pacientů léčených samotnou chemoterapií (napříč indikacemi, kromě přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku).

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny žilní tromboembolické příhody stupně 3-5 až u 15,6 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou ve srovnání s až 7,0% pacientek léčených paklitaxelem a cisplatinou.

Pacienti, kteří prodělali žilní tromboembolický nežádoucí účinek, mohou být ve větším riziku recidivy, pokud jsou léčeni bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než při léčbě samotnou chemoterapií.

*Městnavé srdeční selhání*

V klinických studiích s bevacizumabem bylo městnavé srdeční selhání pozorováno u všech dosud hodnocených indikací, ale vyskytovalo se především u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Ve čtyřech klinických hodnoceních fáze III (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu bylo městnavé srdeční selhání stupně 3 a vyššího (NCI-CTCAE v.3) hlášeno až u 3,5 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,9 % v kontrolních ramenech. U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali antracykliny souběžně s bevacizumabem, byla incidence městnavého srdečního selhání stupně 3 nebo vyššího v příslušném rameni s bevacizumabem nebo v kontrolním rameni podobná jako v jiných studiích u metastazujícího karcinomu prsu: 2,9 % v rameni s antracyklinem + bevacizumabem a 0 % v rameni s antracyklinem + placebem. Kromě toho byla ve studii AVF3694g incidence městnavého srdečního selhání všech stupňů podobná v rameni s antracyklinem + bevacizumabem (6,2 %) a v rameni s antracyklinem + placebem (6,0 %).

U většiny pacientů, u kterých se ve studiích s metastazujícím karcinomem prsu projevilo městnavé srdeční selhání, došlo po odpovídající léčbě k úpravě příznaků a/nebo funkce levé srdeční komory.

Z většiny studií byli vyloučeni pacienti s preexistujícím městnavým srdečním selháním stupně II-IV dle NYHA (New York Heart Association) klasifikace, u těchto pacientů proto nejsou k dispozici žádné údaje o riziku městnavého srdečního selhání.

Předchozí expozice antracykliny a/nebo ozáření levé hrudní stěny mohou být možnými rizikovými faktory vzniku městnavého srdečního selhání.

Vyšší incidence městnavého srdečního selhání byla pozorována v klinické studii u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem, pokud dostali bevacizumab a doxorubicin v kumulativní dávce vyšší než 300 mg/m$^2$. Tato klinická studie fáze III porovnávala rituximab/cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab a R-CHOP bez bevacizumabu. I když incidence městnavého srdečního selhání byla v obou ramenech vyšší, než bylo dosud pozorováno při léčbě doxorubicinem, četnost byla vyšší v rameni R-CHOP plus bevacizumab. Tyto výsledky naznačují, že je třeba u pacientů, kteří jsou vystaveni kumulativním dávkám doxorubicinu vyšším než 300 mg/m$^2$ v kombinaci s bevacizumabem, zvážit pečlivé klinické pozorování s příslušným vyhodnocením kardiálních funkcí.

*Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku) / reakce na infuzi* (viz bod 4.4 a níže uvedené *Postmarketingové zkušenosti*)

V některých klinických hodnoceních byly u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií častěji hlášeny anafylaktické a anafylaktoidní reakce. Incidence těchto reakcí byla v některých klinických hodnoceních s bevacizumabem častá (až 5 % pacientů léčených bevacizumabem).

*Infekce*

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku (GOG-0240), byly hlášeny infekce stupně 3-5 až u 24 % pacientek léčených bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem ve srovnání s až 13 % pacientek léčených paklitaxelem a topotekanem.

*Selhání vaječníků/fertility* (viz body 4.4 a 4.6)

Ve studii fáze III NSABP C-08 s bevacizumabem v adjuvantní léčbě pacientů s karcinomem tračníku byla incidence nových případů selhání vaječníků, které bylo definováno jako amenorea trvající 3 měsíce nebo déle, hladina FSH ≥ 30 mIU/ml a negativní těhotenský test na β-HCG v séru, vyhodnocena u 295 premenopauzálních žen. Nové případy selhání vaječníků byly hlášeny u 2,6 % pacientek v rameni s režimem mFOLFOX-6 ve srovnání s 39 % v rameni s režimem mFOLFOX-6 + bevacizumab. Po ukončení léčby bevacizumabem se funkce vaječníků upravila u 86,2 % těchto hodnotitelných žen. Dlouhodobý vliv léčby bevacizumabem na fertilitu není znám.

*Laboratorní odchylky*

S léčbou přípravkem MVASI může souviset pokles počtu neutrofilů, pokles počtu leukocytů a přítomnost bílkoviny v moči.

Napříč klinickými studiemi byly zaznamenány následující laboratorní odchylky stupně 3 a 4 (NCI-CTCAE v.3), které se vyskytly u pacientů léčených bevacizumabem s rozdílem nejméně 2 % ve srovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami: hyperglykémie, pokles hladiny hemoglobinu, hypokalemie, hyponatremie, pokles počtu leukocytů, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Klinické studie prokázaly, že přechodná zvýšení kreatininu v séru (v rozsahu mezi 1,5-1,9násobku od výchozí hladiny) s proteinurií i bez proteinurie souvisejí s užitím bevacizumabu. Pozorované zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšším výskytem klinických projevů poruchy funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

Další zvláštní populace

*Starší pacienti*

V randomizovaných klinických studiích byl při léčbě bevacizumabem věk pacienta > 65 let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriální tromboembolie včetně cerebrovaskulárních příhod, tranzitorních ischemických záchvatů a infarktů myokardu. Dalšími účinky pozorovanými s vyšší frekvencí při léčbě bevacizumabem u pacientů nad 65 let než u pacientů ve věku ≤ 65 let byly: leukopenie a trombocytopenie stupně 3-4 (NCI-CTCAE v.3) a neutropenie všech stupňů, průjmy, nauzea, bolest hlavy a únava (viz bod 4.4 a 4.8 odstavec *Tromboembolie*). V jedné klinické studii byla incidence hypertenze stupně ≥ 3 dvojnásobně vyšší u pacientů ve věku > 65 let než u mladší věkové skupiny (< 65 let). Ve studii u pacientek s rekurentním karcinomem vaječníků rezistentním k platině byly také hlášeny alopecie, zánět sliznice, periferní senzorická neuropatie, proteinurie a hypertenze a jejich výskyt byl minimálně o 5 % vyšší v rameni CHT + BV u pacientů ve věku ≥ 65let léčených bevacizumabem, ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let léčených bevacizumabem.

Při léčbě bevacizumabem nebyla u starších pacientů (> 65 let) pozorována zvýšená incidence jiných příhod včetně gastrointestinální perforace, komplikací při hojení ran, městnavého srdečního selhání a krvácení ve srovnání s pacienty ve věku ≤ 65 let léčených bevacizumabem.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena.

Ve studii BO25041 s bevacizumabem přidaným k postoperační radioterapii se současně podávaným temozolomidem adjuvantně u pediatrické populace s nově diagnostikovaným supratentoriálním, infratentoriálním, cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity byl bezpečnostní profil srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých léčených bevacizumabem.

Ve studii BO20924 s bevacizumabem přidaným ke standardní léčbě sarkomu měkkých tkání typu rhabdomyosarkomu a nonrhabdomyosarkomu byl bezpečnostní profil dětí léčených bevacizumabem srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých léčených bevacizumabem.

Přípravek MVASI není schválen k použití u pacientů mladších 18 let. V publikované literatuře se uvádí, že u pacientů mladších 18 let léčených bevacizumabem byly pozorovány případy nonmandibulární osteonekrózy.

Postmarketingové zkušenosti

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky při postmarketingovém použití**

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinek (frekvence*) |
|---|---|
| Infekce a infestace | Nekrotizující fasciitida, obvykle po předchozích komplikacích při hojení rány, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle (vzácné) (viz bod 4.4) |
| Poruchy imunitního systému | Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (časté); s následujícími možnými společnými příznaky: dušnost/dýchací obtíže, návaly horka/zrudnutí/vyrážka, hypotenze nebo hypertenze, nízká saturace kyslíkem, bolest na hrudi, ztuhlost a nauzea/zvracení (viz výše bod 4.4 a Hypersenzitivní reakce (zahrnující anafylaktický šok)/reakce na infuzi).<br><br>Anafylaktický šok (vzácné) (viz také bod 4.4). |

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinek (frekvence*) |
|---|---|
| Poruchy nervového systému | Hypertensní encefalopatie (velmi vzácné) (viz bod 4.4 a *Hypertenze* v bodě 4.8)<br>Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz bod 4.4) |
| Cévní poruchy | Ledvinná trombotická mikroangiopatie při současném nebo bez současného podávání sunitinibu a hyalinní okluzivní glomerulární mikroangiopatie, která může být klinicky manifestovaná proteinurií (není známo). Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a *Proteinurie* v bodě 4.8 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Perforace nosní přepážky (není známo)<br>Plicní hypertenze (není známo)<br>Dysfonie (časté) |
| Gastrointestinální poruchy | Gastrointestinální vřed (není známo) |
| Poruchy jater a žlučových cest | Perforace žlučníku (není známo) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, ve většině případů u pacientů se známými riziky osteonekrózy čelisti, zejména expozicí nitrožilními bisfosfonáty a/nebo anamnézou stomatologického onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické zákroky (viz bod 4.4) |
| | U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy nonmandibulární osteonekrózy (viz bod 4.8, Pediatrická populace) |
| Vrozené, dědičné a genetické vady | U žen léčených bevacizumabem samotným nebo v kombinaci se známými embryotoxickými chemoterapeutiky byly pozorovány případy fetálních abnormalit (viz bod 4.6) |

* Pokud je frekvence uvedena, byla odvozena z dat z klinických studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Po podání nejvyšší testované dávky (20 mg/kg tělesné hmotnosti podávané intravenózně každé 2 týdny) se u několika pacientů objevila silná migréna.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátky a léku, ATC kód: L01FG01.

Přípravek MVASI je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem (“biosimilar”). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Mechanismus účinku

Bevacizumab se váže na protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor vaskulogeneze a angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endotelových buněk. Neutralizace biologické aktivity VEGF vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru.

Farmakodynamické účinky

Podávání bevacizumabu nebo jeho původní myší protilátky v modelech s xenotransplantáty nádorů u nahých myší mělo za následek extenzivní protinádorovou aktivitu proti lidským malignitám, včetně rakoviny tlustého střeva, prsu, slinivky břišní a prostaty. Byla inhibována progrese metastazujícího onemocnění a snížena mikrovaskulární permeabilita.

Klinická účinnost a bezpečnost

*Metastazující kolorektální karcinom*

Bezpečnost a účinnost doporučené dávky (5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny) při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu byly studovány ve třech randomizovaných aktivně kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s chemoterapií první linie založené na podávání fluorpyrimidinu. Bevacizumab byl kombinován se dvěma chemoterapeutickými režimy:

- AVF2107g: Týdenní režim dávkování irinotekan/bolus fluoruracil/kyselina folinová (IFL) po dobu 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz).
- AVF0780g: V kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou ve formě bolusu (5-FU/FA) po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park).
- AVF2192g: V kombinaci s 5-FU/FA ve formě bolusu po dobu 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park) u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu první linie irinotekanem.

Byly provedeny další tři studie s bevacizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem: v první (NO16966), ve druhé linii bez předchozí léčby bevacizumabem (E3200) a ve druhé linii po progresi onemocnění v první linii při předchozí léčbě bevacizumabem (ML18147). V těchto studiích byl bevacizumab podáván v níže uvedených dávkách v kombinaci s režimy FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatina), XELOX (kapecitabin/oxaliplatina) a fluorpyrimidin/irinotekan a fluorpyrimidin/oxaliplatina:

- NO16966: bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) nebo bevacizumab 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu, a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4).
- E3200: bevacizumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu, a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) u pacientů dosud neléčených bevacizumabem.
- ML18147: bevacizumab 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny v kombinaci s fluorpyrimidinem/irinotekanem nebo fluorpyrimidinem/oxaliplatinou u pacientů s progresí nemoci po léčbě bevacizumabem v první linii. Použití režimu s irinotekanem nebo oxaliplatinou bylo zvoleno v závislosti na použití oxaliplatiny nebo irinotekanu v první linii.

*AVF2107g*
Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou klinickou studii fáze III. s účinnou léčbou jako kontrolou hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Osm set třináct pacientů bylo randomizováno do tří skupin: kombinace IFL + placebo (skupina 1), nebo kombinace IFL + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny, skupina 2). Třetí skupina 110 pacientů užívala kombinaci bolus 5-FU/FA + bevacizumab

(skupina 3). Tak, jak bylo stanoveno na začátku, do skupiny 3 se již nezařazovali noví pacienti, jakmile byla stanovena bezpečnost léčby bevacizumabem s režimem IFL a následně uznána za přijatelnou. Se všemi léčbami se pokračovalo až do progrese onemocnění. Celkový průměrný věk zúčastněných pacientů byl 59,4 let; celkový stav pacienta hodnocený podle škály ECOG byl u 56,6 % pacientů 0,43 % hodnota 1 a u 0,4 % hodnota 2. 15,5 % pacientů podstoupilo předchozí radioterapii a 28,4 % podstoupilo chemoterapii.

Primární proměnnou účinnosti ve studii bylo celkové přežití. Přidání bevacizumabu k IFL způsobilo statisticky významné prodloužení celkové doby přežití, doby přežití bez progrese a celkové četnosti odpovědí (viz tabulka 4). Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch rozdělených podle věku, pohlaví, stupně ovlivnění běžných denních aktivit závažností onemocnění, místa výskytu primárního nádoru, počtu zasažených orgánů a délky trvání metastazujícího onemocnění.

Výsledky týkající se účinnosti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií IFL jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4 Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinického hodnocení AVF2107g**

| | **AVF2107g** | |
|---|---|---|
| | **Skupina 1<br>IFL + placebo** | **Skupina 2<br>IFL + evacizumab[a]** |
| Počet pacientů | 411 | 402 |
| Celkové přežití | | |
| Medián (měsíce) | 15,6 | 20,3 |
| 95% interval spolehlivosti (CI) | 14,29 - 16,99 | 18,46 - 24,18 |
| Poměr rizik (HR)[b] | 0,660<br>(p = 0,00004) | |
| Doba přežití bez progrese | | |
| Medián (měsíce) | 6,2 | 10,6 |
| Poměr rizik | 0,54<br>(p < 0,0001) | |
| Celková četnost odpovědí | | |
| Četnost (%) | 34,8 | 44,8 |
| | (p = 0,0036) | |

[a] 5 mg/kg každé 2 týdny.
[b] Vztažený ke kontrolní skupině.

U 110 pacientů, kteří byli randomizováni do léčebné skupiny 3 (5-FU/FA + bevacizumab), byla před ukončením tohoto ramene střední doba celkového přežití 18,3 měsíce a střední doba bez progrese onemocnění 8,8 měsíců.

*AVF2192g*
Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, s účinnou léčbou jako kontrolou, klinickou studii fáze II hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Sto pět pacientů bylo náhodně rozděleno do skupiny užívající kombinaci 5-FU/FA + placebo a 104 pacienti v druhé skupině užívali kombinaci 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Léčba pokračovala až do progrese onemocnění. Přidání 5 mg/kg bevacizumabu jednou za dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, významně delší období přežívání bez progrese onemocnění a trend k prodloužení doby přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA.

*AVF0780g*
Jednalo se o randomizovanou, s účinnou léčbou jako kontrolou, otevřenou klinickou studii fáze II. zkoumající působení bevacizumabu v kombinaci s 5-FU/FA jako léčbu první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Průměrný věk pacientů byl 64 let, 19 pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii a 14 % předchozí radioterapii. Sedmdesát jedna pacientů bylo randomizováno do skupin užívajících buď 5-FU/FA ve formě bolusu nebo 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg jednou za 2 týdny). Třetí skupina 33 pacientů užívala 5-FU/FA ve formě bolusu + bevacizumab (10 mg/kg jednou za 2 týdny). Pacienti byli léčeni až do progrese onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly četnost objektivních odpovědí na léčbu a doba přežití bez progrese onemocnění. Přidání bevacizumabu 5 mg/kg jednou za dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, delší dobu přežití bez progrese onemocnění a trend k prodloužení období přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA (viz tabulka 5). Tyto výsledky týkající se účinnosti odpovídají výsledkům získaným z klinického hodnocení AVF2107g.

Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinických hodnocení AVF0780g a AVF2192g zkoumající působení bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií 5-FU/FA jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5 Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci klinických hodnocení AVF0780g a AVF2192g**

| | **AVF0780g** | | | **AVF2192g** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **5-FU/FA** | **5-FU/FA + bevacizumab[a]** | **5-FU/FA + bevacizumab[b]** | **5-FU/FA + placebo** | **5-FU/FA + bevacizumab** |
| Počet pacientů | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| Celkové přežití | | | | | |
| Medián (měsíce) | 13,6 | 17,7 | 15,2 | 12,9 | 16,6 |
| 95% interval spolehlivosti | | | | 10,35–16,95 | 13,63–19,32 |
| Poměr rizik[c] | - | 0,52 | 1,01 | | 0,79 |
| Hodnota p | | 0,073 | 0,978 | | 0,16 |
| Doba přežití bez progrese | | | | | |
| Medián (měsíce) | 5,2 | 9,0 | 7,2 | 5,5 | 9,2 |
| Poměr rizik | | 0,44 | 0,69 | | 0,5 |
| Hodnota p | - | 0,0049 | 0,217 | | 0,0002 |
| Celková četnost odpovědí na léčbu | | | | | |
| Četnost (procenta) | 16,7 | 40,0 | 24,2 | 15,2 | 26 |
| 95% interval spolehlivosti | 7,0–33,5 | 24,4–57,8 | 11,7–42,6 | 9,2–23,9 | 18,1–35,6 |
| Hodnota p | | 0,029 | 0,43 | | 0,055 |
| Trvání odpovědí na léčbu | | | | | |
| Medián (měsíce) | NR | 9,3 | 5,0 | 6,8 | 9,2 |
| 25.–75. percentil (měsíce) | 5,5–NR | 6,1–NR | 3,8–7,8 | 5,59–9,17 | 5,88–13,01 |

[a] 5 mg/kg jednou za 2 týdny.
[b] 10 mg/kg jednou za 2 týdny.
[c] Vztahující se ke kontrolní skupině.
NR = Nebylo dosaženo.

*NO16966*

Dvojitě zaslepená (pro bevacizumab) klinická studie fáze III hodnotila bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) podávanými v třítýdenním režimu nebo bevacizumab 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými ve dvoutýdenním režimu. Klinické hodnocení mělo dvě části: úvodní nezaslepenou část se dvěma rameny (část I), ve které byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4) a následné části 2 × 2 faktoriálové se 4 rameny (část II), v níž byli pacienti randomizováni do čtyř léčebných skupin (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). V části II byla léčba týkající se bevacizumabu dvojitě zaslepená.

V části II klinického hodnocení bylo do každého ze 4 ramen randomizováno kolem 350 pacientů.

**Tabulka 6 Léčebné režimy v klinickém hodnocení NO16966 (metastazující kolorektální karcinom)**

| | **Léčba** | **Úvodní dávka** | **Režim** |
|---|---|---|---|
| FOLFOX-4 nebo FOLFOX-4 + bevacizumab | Oxaliplatina | 85 mg/m$^2$ i.v. 2 h | Oxaliplatina den 1 |
| | Leukovorin | 200 mg/m$^2$ i.v. 2 h | Leukovorin den 1 a 2 |
| | Fluoruracil | 400 mg/m$^2$ i.v. bolus, 600 mg/m$^2$ i.v. 22 h | Fluoruracil i.v. bolus/infuze, obojí den 1 a 2 |
| | Placebo nebo bevacizumab | 5 mg/kg i.v. 30-90 min | Den 1, před FOLFOX-4, každé 2 týdny |
| XELOX nebo XELOX + bevacizumab | Oxaliplatina | 130 mg/m$^2$ i.v. 2 h | Oxaliplatina den 1 |
| | Kapecitabin | 1000 mg/m$^2$ perorálně dvakrát denně | Kapecitabin perorálně 2x denně po dobu dvou týdnů (následně jeden týden bez léčby) |
| | Placebo nebo bevacizumab | 7,5 mg/kg i.v. 30-90 min | Den 1, před XELOX, každé 3 týdny |
| Fluoruracil: i.v. bolus bezprostředně po leukovorinu | | | |

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byla doba bez progrese onemocnění. Toto klinické hodnocení mělo dva primární cíle: prokázat, že režim XELOX nemá nižší účinnost než FOLFOX-4, a prokázat, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX-4 nebo XELOX je účinnější než chemoterapie samotná. Oba tyto primární cíle byly splněny:

- Byla prokázána noninferiorita ramen s režimem XELOX ve srovnání s rameny s režimem FOLFOX-4 při celkovém porovnání doby přežití bez progrese a doby celkového přežití u hodnotitelné populace, která dokončila studii podle protokolu.
- Superiorita ramen obsahujících bevacizumab ve srovnání se samotnou chemoterapií byla prokázána při zhodnocení doby přežití bez progrese všech registrovaných (intent-to-treat) pacientů (viz tabulka 7).

Sekundární analýzy doby přežití bez progrese založené na hodnocení odpovědi „na léčbě“ potvrdily významně vyšší klinický prospěch pro pacienty léčené bevacizumabem (analýza je uvedena v tabulce 7), což je v souladu se statisticky významným prospěchem pozorovaným při souhrnné analýze.

**Tabulka 7 Klíčové výsledky pro průkaz superiority (ITT populace, klinické hodnocení NO16966)**

| Cíle (měsíce) | FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701) | FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699) | Hodnota p |
|---|---|---|---|
| Primární cílový parametr | | | |
| Střední doba přežití bez progrese** | 8,0 | 9,4 | 0,0023 |
| Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)[a] | 0,83 (0,72 - 0,95) | | |
| Druhotný cílový parametr | | | |
| Střední doba přežití bez progrese (na léčbě)** | 7,9 | 10,4 | < 0,0001 |
| Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti) | 0,63 (0,52 - 0,75) | | |
| Celková četnost odpovědí (hodnocení řešiteli)** | 49,2 % | 46,5 % | |
| Střední doba celkového přežití* | 19,9 | 21,2 | 0,0769 |
| Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti) | 0,89 (0,76 - 1,03) | | |

* Analýza celkového přežití dle klinických dat ke dni 31. ledna 2007.
** Primární analýza dle klinických dat ke dni 31. ledna 2006.
[a] Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

V podskupině léčené režimem FOLFOX činila střední doba přežití bez progrese 8,6 měsíce při podávání placeba a 9,4 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem, poměr rizik = 0,89; 97,5 % interval spolehlivosti 0,73; 1,08, p = 0,1871, odpovídající hodnoty v podskupině léčené režimem XELOX byly 7,4 versus 9,3 měsíce, poměr rizik 0,77, 97,5 % interval spolehlivosti 0,63, 0,94, p = 0,0026.

Střední doba přežití činila 20,3 měsíce při podávání placeba a 21,2 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem v podskupině s režimem FOLFOX, poměr rizik 0,94, 97,5 % interval spolehlivosti 0,75, 1,16, p = 0,4937, odpovídající hodnoty v podskupině s režimem XELOX jsou 19,2 versus 21,4 měsíce, poměr rizik 0,84, 97,5 % interval spolehlivosti 0,68, 1,04, p = 0,0698.

*ECOG E3200*
Toto otevřené klinické hodnocení fáze III s aktivním kontrolním ramenem hodnotilo bevacizumab10 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými každé 2 týdny u již dříve léčených pacientů (druhá linie) s pokročilým kolorektálním karcinomem. V ramenech s chemoterapií byla použita kombinace FOLFOX-4 ve stejných dávkách a režimu, jak je uvedeno v tabulce 6 pro klinické hodnocení NO16966.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii byla celková doba přežití definovaná jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin. Bylo randomizováno 829 pacientů (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 a 244 bevacizumab monoterapie).

Přidání bevacizumabu k režimu FOLFOX-4 vedlo ke statisticky významnému prodloužení doby přežití. Bylo pozorováno rovněž statisticky významné prodloužení doby přežití bez progrese a zvýšení četnosti objektivních odpovědí (viz tabulka 8).

**Tabulka 8 Výsledy účinnosti v klinickém hodnocení E3200**

| | E3200 | |
|---|---|---|
| | **FOLFOX-4** | **FOLFOX-4 + bevacizumab[a]** |
| Počet pacientů | 292 | 293 |
| Celkové přežití | | |
| Medián (měsíce) | 10,8 | 13,0 |
| 95% interval spolehlivosti | 10,12 - 11,86 | 12,09 - 14,03 |
| Poměr rizik[b] | 0,751<br>(p = 0,0012) | |
| Doba přežití bez progrese | | |
| Medián (měsíce) | 4,5 | 7,5 |
| Poměr rizik | 0,518<br>(p < 0,0001) | |
| Četnost objektivních odpovědí | | |
| Četnost | 8,6 % | 22,2 % |
| | (p < 0,0001) | |

[a] 10 mg/kg každé 2 týdny.
[b] Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

Nebyl nalezen významný rozdíl doby celkového přežití u pacientů léčených bevacizumabem v monoterapii ve srovnání s pacienty léčenými režimem FOLFOX-4. Doba přežití bez progrese a četnost objektivních odpovědí byly v rameni s bevacizumabemv monoterapii horší při porovnání s ramenem FOLFOX-4.

*ML18147*
Toto randomizované, kontrolované otevřené klinické hodnocení fáze III hodnotilo bevacizumab 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s režimem chemoterapie s fluorpyrimidinem ve srovnání se samotným režimem chemoterapie s fluorpyrimidinem u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab.

Pacienti s histologicky potvrzeným metastazujícím kolorektálním karcinomem a s progresí nemoci byli randomizováni v poměru 1:1 do 3 měsíců od ukončení léčby bevacizumabem v první linii k léčbě chemoterapií s fluorpyrimidinem/oxaliplatinou nebo fluorpyrimidinem/irinotekanem (režim chemoterapie zvolen v závislosti na chemoterapii v první linii) s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Léčba byla podávána do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, které bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin.

Bylo randomizováno celkem 820 pacientů. Přidání bevacizumabu k režimu chemoterapie s fluorpyrimidinem vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab (hodnoceno 819 andomizovaných pacientů = ITT) (viz tabulka 9).

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení ML18147 (ITT populace)**

| | **ML18147** | |
|---|---|---|
| | **režim chemoterapie s fluorpyrimidinem/irinotekanem nebo fluorpyrimidinem/oxaliplatinou** | **režim chemoterapie s fluorpyrimidinem/irinotekanem nebo fluorpyrimidinem/oxaliplatinou + bevacizumab[a]** |
| Počet pacientů | 410 | 409 |
| **Celkové přežití** | | |
| Medián (měsíce) | 9,8 | 11,2 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,81 (0,69 - 0,94) (p = 0,0062) | |
| **Doba přežití bez progrese** | | |
| Medián (měsíce) | 4,1 | 5,7 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,68 (0,59 - 0,78) (p < 0,0001) | |
| **Četnost objektivních odpovědí (ORR)** | | |
| Pacienti zahrnutí do analýzy | 406 | 404 |
| Četnost | 3,9 % | 5,4 % |
| | (p = 0,3113) | |

[a] 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny.

Bylo zaznamenáno rovněž statisticky významné zlepšení přežití bez progrese. Četnost objektivních odpovědí byla v obou léčebných ramenech nízká a rozdíl nebyl statisticky významný.

Ve studii E3200 byl u pacientů bevacizumabem dosud neléčených použit bevacizumab v dávce odpovídající ekvivalentu 5 mg/kg/týden, zatímco ve studii ML18147 u pacientů bevacizumabem již dříve léčených byl použit bevacizumab v dávce odpovídající ekvivalentu 2,5 mg/kg/týden. Možnost vzájemného srovnání údajů o účinnosti a bezpečnosti mezi studiemi je omezena rozdíly studií, zejména rozdílnými populacemi pacientů, předchozí expozicí bevacizumabu a režimy chemoterapie. Obojí dávkování bevacizumabu odpovídající ekvivalentu 5 mg/kg/týden a 2,5 mg/kg/týden vedlo ke statisticky významnému přínosu v celkovém přežití (poměr rizik 0,751 ve studii E3200 a poměr rizik 0,81 ve studii ML18147) a přežití bez progrese (poměr rizik 0,518 ve studii E3200 a poměr rizik 0,68 ve studii ML18147). Co se týká bezpečnosti, ve srovnání se studií ML18147 byla ve studii E3200 celkově vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3-5.

*Metastazující karcinom prsu*

Byly provedeny dvě velké studie fáze III, ve kterých byla hodnocena účinnost bevacizumabu v kombinaci se dvěma individuálními chemoterapeutiky měřená dobou přežití bez progrese, což byl primární cílový parametr účinnosti těchto studií. V obou studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení přežití bez progrese.

Níže jsou shrnuty výsledky přežití bez progrese pro individuální chemoterapeutika zahrnutá v indikaci:

- Studie E2100 (paklitaxel)
  - Prodloužení střední doby přežití bez progrese o 5,6 měsíce, poměr rizik 0,421 (p < 0,0001, 95% interval spolehlivosti 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (kapecitabin)
  - Prodloužení střední doby přežití bez progrese o 2,9 měsíce, poměr rizik 0,69 (p = 0,0002, 95% interval spolehlivosti 0,56; 0,84)

Další podrobnosti o jednotlivých studiích a jejich výsledcích jsou uvedeny níže.

*ECOG E2100*
Otevřené randomizované multicentrické klinické hodnocení E2100 s aktivně léčenou kontrolní skupinou mělo za cíl vyhodnotit léčbu bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem u pacientek s lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro lokálně rekurentní nebo metastazující onemocnění. Pacientky byly randomizovány do skupiny léčené pouze paklitaxelem (90 mg/m$^2$ intravenózní infuze trvající 1 hodinu, podávaná jedenkrát týdně 3 týdny po sobě s přestávkou 4. týden) nebo do skupiny léčené paklitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg intravenózní infuze každé dva týdny). Předchozí hormonální terapie metastazujícího onemocnění byla povolena. Adjuvantní léčba taxany byla přípustná, pouze pokud byla dokončena alespoň 12 měsíců před vstupem pacientky do klinického hodnocení. Z celkového počtu 722 pacientek, které se účastnily klinického hodnocení a které již prodělaly předchozí léčbu trastuzumabem nebo u nichž nebyla léčba trastuzumabem vhodná, měla většina pacientek (90 %) HER-2 negativní onemocnění, u menšího počtu pacientek nebyla pozitivita HER-2 známa (8 %) nebo nebyla potvrzena (2 %). Šedesát pět procent pacientek absolvovalo mimo to také adjuvantní chemoterapii, včetně 19 % pacientek již dříve léčených taxany a 49 % pacientek s předchozí léčbou antracykliny. Pacientky s metastázami do centrálního nervového systému včetně pacientek s již léčenými lézemi mozku nebo pacientky po resekci těchto lézí byly ze studie vyloučeny.

V klinickém hodnocení E2100 byly pacientky léčeny až do progrese onemocnění. Pokud bylo nutné přerušit záhy chemoterapii, léčba samotným bevacizumabem pokračovala až do progrese onemocnění. Charakteristiky pacientek byly obdobné v obou léčebných skupinách. Primárním cílovým parametrem tohoto klinického hodnocení byla doba přežití bez známek progrese (PFS), definovaná na základě vyhodnocení progrese onemocnění řešiteli studie. Kromě toho bylo provedeno rovněž nezávislé zhodnocení cílového parametru. Výsledky klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 Výsledky účinnosti zjištěné v klinickém hodnocení E2100**

| Doba přežití bez progrese | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Hodnocení řešiteli* | | Hodnocení nezávislým orgánem | |
| | Paklitaxel (n = 354) | Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368) | Paklitaxel (n = 354) | Paklitaxel/ bevacizumab (n = 368) |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 5,8 | 11,4 | 5,8 | 11,3 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,421 (0,343; 0,516) | | 0,483 (0,385; 0,607) | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním) | | | | |
| | Hodnocení řešiteli | | Hodnocení nezávislým orgánem | |
| | Paklitaxel (n = 273) | Paklitaxel/ bevacizumab (n = 252) | Paklitaxel (n = 243) | Paklitaxel/ bevacizumab (n = 229) |
| % pacientů s objektivní odpovědí | 23,4 | 48,0 | 22,2 | 49,8 |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

* Primární analýza.

| Celkové přežití | | |
|---|---|---|
| | Paklitaxel<br><br>(n = 354) | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 368) |
| Střední doba celkového přežití (měsíce) | 24,8 | 26,5 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,869<br>(0,722; 1,046) | |
| Hodnota p | 0,1374 | |

Klinický přínos léčby bevacizumabem vyjádřený pomocí PFS byl pozorován ve všech předem specifikovaných testovaných podskupinách (včetně intervalu bez známek onemocnění, počtu metastazujících ložisek, adjuvantní chemoterapie v předchozí době a stanovení receptorů pro estrogen (ER)).

*AVF3694g*
Studie AVF3694g byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž cílem bylo zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s chemoterapií plus placebem v první linii léčby pacientů s HER2-negativním metastazujícím nebo lokálně rekurentním karcinomem prsu.

Chemoterapie byla zvolena řešitelem před randomizací v poměru 2:1 k léčbě chemoterapie plus bevacizumab nebo chemoterapie plus placebo. Možnosti chemoterapie zahrnovaly kapecitabin, taxan (paklitaxel vázaný na bílkovinu, docetaxel), režim s antracyklinem (doxorubicin/cyklofosfamid, epirubicin/cyklofosfamid, fluoruracil/doxorubicin/cyklofosfamid, fluoruracil/epirubicin/cyklofosfamid) podané každé 3 týdny. Bevacizumab nebo placebo byly podávány v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny.

Tato studie sestávala ze zaslepené léčebné fáze, volitelné nezaslepené fáze po progresi a fáze sledování přežití. V zaslepené léčebné fázi pacienti dostali chemoterapii a léčivý přípravek (bevacizumab nebo placebo) každé 3 týdny do progrese nemoci, toxicity omezující léčbu nebo úmrtí. Po zdokumentované progresi nemoci mohli pacienti, kteří vstoupili do volitelné nezaslepené fáze studie, být léčeni nezaslepeným bevacizumabem společně se širokým spektrem léčby druhé linie.

Statistické analýzy byly provedeny nezávisle pro 1) pacienty, kteří dostali kapecitabin v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem; 2) pacienty, kteří dostali chemoterapeutický režim s taxanem nebo antracyklinem v kombinaci s bevacizumabem nebo placebem. Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo stanovení doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli. Navíc byl primární cílový parametr hodnocen rovněž nezávislou komisí (IRC).

Výsledky z konečné, protokolem definované analýzy této studie pro dobu přežití bez progrese a četnosti odpovědí pro kohortu studie AVF3694g s kapecitabinem, které měly nezávislou statistickou sílu, jsou uvedeny v tabulce 11. Jsou uvedeny rovněž výsledky explorativního hodnocení celkového přežití po dalších 7 měsících sledování (zemřelo přibližně 46 % pacientů). V otevřené fázi studie dostalo bevacizumab 62,1 % pacientů v rameni kapecitabin + placebo a 49,9 % pacientů v rameni kapecitabin + bevacizumab.

**Tabulka 11 Data o účinnosti ve studii AVF3694g – kapecitabin[a] a bevacizumab/placebo**

| Doba přežití bez progrese[b] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Hodnocení řešiteli | | Nezávislé (IRC) hodnocení | |
| | Kapecitabin + placebo (n = 206) | Kapecitabin + bevacizumab (n = 409) | Kapecitabin + Placebo (n = 206) | Kapecitabin + bevacizumab (n = 409) |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 5,7 | 8,6 | 6,2 | 9,8 |
| Poměr rizik proti rameni s placebem (95% interval spolehlivosti) | 0,69 (0,56; 0,84) | | 0,68 (0,54; 0,86) | |
| Hodnota p | 0,0002 | | 0,0011 | |
| Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním)[b] | | | | |
| | Kapecitabin + placebo (n = 161) | | Kapecitabin + bevacizumab (n = 325) | |
| % pacientů s objektivní odpovědí | 23,6 | | 35,4 | |
| Hodnota p | 0,0097 | | | |
| Celkové přežití[b] | | | | |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,88 (0,69; 1,13) | | | |
| Hodnota p (explorativní) | 0,33 | | | |

[a] 1 000 mg/m$^2$ perorálně 2x denně po dobu 14 dní každé 3 týdny.
[b] Stratifikovaná analýza zahrnovala všechny progrese a úmrtí s výjimkou pacientů, u kterých byla protokolem nespecifikovaná léčba zahájena před prokázáním progrese; data těchto pacientů byla cenzurována k datu posledního zhodnocení nádoru před zahájením protokolem nespecifikované léčby.

Byla provedena nestratifikovaná analýza doby přežití bez progrese (hodnocená řešitelem), která nebyla cenzurována pro protokolem nespecifikovanou léčbu před progresí nemoci. Výsledky těchto analýz byly velmi podobné primárním výsledkům doby přežití bez progrese.

*Nemalobuněčný karcinom plic*

*První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapeutickým režimem s platinou*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu podávaného spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou v první linii léčby pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než z dlaždicových buněk, byla sledována v klinických hodnoceních E4599 a BO17704. V klinickém hodnocení E4599, kdy byl podáván bevacizumab v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny bylo prokázáno delší celkové přežití. Klinické hodnocení BO17704 prokázalo, že jak dávka 7,5 mg/kg podávaná každé tři týdny, tak dávka 15 mg/kg podávaná každé tři týdny, prodlužují dobu přežití bez progrese a zvyšují četnost odpovědí.

*E4599*
E4599 byla otevřená, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, multicentrická studie hodnotící bevacizumab v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než s převahou dlaždicových buněk.

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou (paklitaxel 200 mg/m$^2$) a karboplatina AUC = 6,0 oba léky v intravenózní infuzi (PC) podaným vždy 1.den každého třítýdenního cyklu, po maximálně 6 cyklů nebo PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v

intravenózní infuzi podané vždy 1.den každého třítýdenního cyklu. Po dokončení šesti cyklů chemoterapie karboplatina + paklitaxel nebo v případě předčasného ukončení chemoterapie pokračovali pacienti v rameni bevacizumab plus karboplatina + paklitaxel v léčbě bevacizumabem v monoterapii podávaným každé 3 týdny až do progrese. Do dvou ramen bylo randomizováno celkem 878 pacientů.

V průběhu klinického hodnocení 32,2 % (136/422) z celkového počtu pacientů léčených studijní medikací dostalo 7-12 dávek bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientů dostalo 13 a více dávek bevacizumabu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo stanovení doby přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

**Tabulka 12 Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení E4599**

| | **Rameno 1**<br><br>**Karboplatina/ Paklitaxel** | **Rameno 2**<br><br>**Karboplatina/ Paklitaxel + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny** |
|---|---|---|
| Počet pacientů | 444 | 434 |
| Celkové přežití | | |
| Medián (měsíce) | 10,3 | 12,3 |
| Poměr rizik | 0,80 (p = 0,003)<br>95 % interval spolehlivosti (0,69 - 0,93) | |
| Doba přežití bez progrese | | |
| Medián (měsíce) | 4,8 | 6,4 |
| Poměr rizik | 0,65 (p < 0,0001)<br>95 % interval spolehlivosti (0,56 - 0,76) | |
| Celková četnost odpovědí | | |
| Četnost (procenta) | 12,9 | 29,0 (p < 0,0001) |

V explorativní analýze byl vliv bevacizumabu na délku celkového přežití méně vyjádřen ve skupině pacientů, kteří neměli adenokarcinom.

*BO17704*
BO17704 je randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze III s bevacizumabem přidaným k cisplatině a gemcitabinu ve srovnání s placebem, cisplatinou a gemcitabinem u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB s metastázami do nadklíčkových uzlin nebo maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než s převahou dlaždicových buněk, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby přežití bez progrese, sekundární cílový parametr klinického hodnocení zahrnoval délku celkového přežití.

Pacienti byli randomizováni k léčbě chemoterapeutickým režimem s platinou, cisplatina 80 mg/m$^2$ v intravenózní infuzi 1. den a gemcitabin 1250 mg/m$^2$ v intravenózní infuzi 1. a 8. den každého třítýdenního cyklu po dobu maximálně 6 cyklů (CG) s placebem nebo CG v kombinaci s bevacizumabem v dávce 7,5 nebo 15 mg/kg v intravenózní infuzi vždy 1.den každého třítýdenního cyklu. Po dokončení chemoterapie mohli pacienti dostávat dále bevacizumab v monoterapii jednou za 3 týdny až do progrese nebo nepřijatelné toxicity. Výsledky klinického hodnocení ukazují, že 94 % (277 / 296) kvalifikovaných pacientů pokračovalo v léčbě bevacizumabem v 7. cyklu. Vysoký podíl pacientů (přibližně 62 %) nadále dostával různou, protokolem nespecifikovanou protinádorovou léčbu, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

**Tabulka 13 Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17704**

| | **Cisplatina/ Gemcitabin/ placebo** | **Cisplatina/ Gemcitabin/bevacizumab 7,5 mg/kg každé 3 týdny** | **Cisplatina/ Gemcitabin/bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny** |
|---|---|---|---|
| Počet pacientů | 347 | 345 | 351 |
| Doba přežití bez progrese | | | |
| Medián (měsíce) | 6,1 | 6,7<br>(p = 0,0026) | 6,5<br>(p = 0,0301) |
| Poměr rizik | | 0,75<br>[0,62; 0,91] | 0,82<br>[0,68; 0,98] |
| Celková četnost odpovědí[a] | 20,1 % | 34,1 %<br>(p < 0,0001) | 30,4 %<br>(p = 0,0023) |
| Celkové přežití | | | |
| Medián (Měsíce) | 13,1 | 13,6<br>(p = 0,4203) | 13,4<br>(p = 0,7613) |
| Poměr rizik | | 0,93<br>[0,78; 1,11] | 1,03<br>[0,86, 1,23] |

[a] pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

*První linie léčby nedlaždicového nemalobuněčného plicního karcinomu s aktivující mutací EGFR v kombinaci s erlotinibem*

*JO25567*
Studie JO25567 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze II provedená v Japonsku k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu při přidání k erlotinibu u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací EGFR (delece exonu 19 nebo mutace exonu 21 L858R), kteří dosud nebyli léčeni systémovou terapií pro onemocnění stadia IIIB/IV nebo rekurentní onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese (PFS) dle nezávislého hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, četnost odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi a bezpečnost.

Přítomnost mutace EGFR byla u každého pacienta stanovena před skríningem pacientů a 154 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě kombinací erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg denně perorálně + bevacizumab [15 mg/kg intravenózně každé 3 týdny]) nebo k léčbě erlotinibem (150 mg denně perorálně) v monoterapii do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Pokud nedošlo k progresi, nevedlo v rameni erlotinib + bevacizumab ukončení jedné složky hodnocené léčby k ukončení složky druhé, jak bylo stanoveno protokolem.

Výsledky účinnosti studie jsou uvedeny v tabulce 14.

**Tabulka 14 Výsledky účinnosti studie JO25567**

| | **Erlotinib n = 77[#]** | **Erlotinib + bevacizumab n = 75[#]** |
|---|---|---|
| Doba přežití bez progrese^ (měsíce) | | |
| Medián | 9,7 | 16,0 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,54 (0,36; 0,79) | |
| Hodnota p | 0,0015 | |
| Celková četnost odpovědí | | |
| Četnost (n) | 63,6% (49) | 69,3% (52) |
| Hodnota p | 0,4951 | |
| Celkové přežití* (měsíce) | | |
| Medián | 47,4 | 47,0 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,81 (0,53; 1,23) | |
| Hodnota p | 0,3267 | |

[#] Celkem bylo randomizováno 154 pacientů (ECOG Performance Status 0 nebo1), avšak dva pacienti vystoupili ze studie před podáním jakékoli léčby
^ Zaslepené nezávislé hodnocení (primární cíl definovaný protokolem)
* Explorativní analýza: konečné hodnocení celkového přežití s klinickými daty do 31. října 2017, kdy zemřelo přibližně 59 % pacientů.

Poměry rizik dle nestratifikované Coxovy regresní analýzy; NR = nedosaženo

*Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny*

*Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a v první linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny (BO17705)*

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III byla provedena za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinaci s interferonem (IFN) alfa-2a ve srovnání se samotným IFN alfa-2a v první linii léčby pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny. Ve studii bylo randomizováno 649 pacientů (léčeno bylo 641) s hodnocením celkového zdravotního stavu dle Karnofského ≥ 70 %, bez metastáz do centrálního nervového systému a s přiměřenou funkcí orgánů. U pacientů byla provedena nefrektomie pro primární karcinom ledviny. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván každé 2 týdny do progrese. IFN alfa-2a byl podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progrese v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce na 3 MIU třikrát týdne ve dvou krocích. Pacienti byli stratifikování dle země a Motzerova skóre a léčebná ramena byla s ohledem na prognostické faktory dobře vyvážena.

Primárním cílem klinického hodnocení bylo stanovení celkového přežití, sekundární cíle zahrnovaly přežití bez progrese. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně zvýšilo přežití bez progrese a četnost objektivních odpovědí nádoru. Výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým přezkoumáním. Zlepšení primárního cíle celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Velká část pacientů (přibližně 63 % v rameni IFN/placebo a 55 % v rameni bevacizumab/IFN) byla po klinickém hodnocení léčena řadou nespecifikovaných protinádorových léků, včetně antineoplastik, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

**Tabulka 15 Výsledky účinnosti v klinickém hodnocení BO17705**

| | **BO17705** | |
|---|---|---|
| | **Placebo + IFN[a]** | **BV[b] + IFN[a]** |
| Počet pacientů | 322 | 327 |
| Doba přežití bez progrese | | |
| Medián (měsíce) | 5,4 | 10,2 |
| Poměr rizik | 0,63 | |
| 95% interval spolehlivosti | 0,52; 0,75<br>(p < 0,0001) | |
| Četnost objektivních odpovědí (%) u pacientů s měřitelným onemocněním | | |
| N | 289 | 306 |
| Četnost odpovědí | 12,8 % | 31,4 % |
| | (p < 0,0001) | |
| Celkové přežití | | |
| Medián (měsíce) | 21,3 | 23,3 |
| Poměr rizik<br>95% interval spolehlivosti | 0,91<br>0,76, 1,10<br>(p = 0,3360) | |

[a] Interferon alfa-2a 9 MIU 3× týdně.
[b] Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny.

Explorativní multivariační Coxův regresní model se zpětným výběrem ukázal, že nezávisle na léčbě byly s přežitím silně spojeny následující faktory: pohlaví, počet leukocytů, trombocytů, ztráta tělesné hmotnosti v 6 měsících před vstupem do klinického hodnocení, počet metastatických lokalizací, součet nejdelších průměrů cílových lézí, Motzerovo skóre. Zohlednění těchto vstupních faktorů vede k léčebnému poměru rizik 0,78 (95 % interval spolehlivosti [0,63; 0,96], p = 0,0219), což ukazuje na 22 % redukci rizika úmrtí pacientů v rameni s bevacizumabem + IFN-alfa-2a ve srovnání s ramenem s IFN-alfa-2a.

U devadesátisedmi pacientů v rameni s IFN-alfa-2a a 131 pacientů v rameni s bevacizumabem byla dávka IFN-alfa-2a redukována z 9 MIU na 6 nebo 3 MIU třikrát týdně, jak bylo předem stanoveno protokolem. Snížení dávky IFN-alfa-2a neovlivnilo účinnost kombinace bevacizumabu s IFN-alfa-2a hodnocené dle četnosti pacientů bez příhody určující přežití bez progrese v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin. U 131 pacientů v rameni bevacizumab + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a redukována 6 nebo 3 MIU a dále během klinického hodnocení zachována, byla četnost případů bez příhody pro hodnocení přežití bez progrese po 6, 12 a 18 měsících 73, 52 respektive 21 % ve srovnání s 61, 43 a 17 % v celé populaci léčené kombinací bevacizumab + IFN-alfa-2a.

*AVF2938*
Randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze II hodnotilo bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny se stejnou dávkou bevacizumabu v kombinaci s denním podáváním erlotinibu v dávce 150 mg u pacientů s metastazujícím světlebuněčným karcinomem ledviny. Do tohoto klinického hodnocení bylo randomizováno celkem 104 pacientů, 53 k léčbě bevacizumabem 10 mg/kg každé 2 týdny plus placebo a 51 k léčbě bevacizumabem 10 mg/kg každé 2 týdny plus erlotinibem 150 mg denně. Analýza primárního cílového parametru neprokázala rozdíl mezi ramenem bevacizumab + placebo a ramenem bevacizumab + erlotinib (střední doba přežití bez progrese 8,5 versus 9,9 měsíce). Objektivní odpovědi bylo dosaženo u sedmi pacientů v každém rameni. Přidání erlotinibu k bevacizumabu nevedlo k prodloužení celkového přežití (poměr rizik 1,764, p=0,1789), doby trvání objektivní odpovědi (6,7 versus 9,1 měsíce) nebo doby do progrese příznaků (poměr rizik 1,172, p = 0,5076).

*AVF0890*
Toto klinické hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebu. Celkem 116 pacientů bylo randomizováno k léčbě bevacizumabem 3 mg/kg každé 2 týdny (n = 39), 10 mg/kg každé 2 týdny (n = 37) nebo k podávání placeba (n = 40). Průběžná analýza prokázala významné prodloužení doby do progrese ve skupině s 10 mg/kg ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik 2,55, p < 0,001). Mezi skupinami s 3 mg/kg a placebem byl malý rozdíl doby do progrese onemocnění s hraniční významností (poměr rizik 1,26, p = 0,053). Čtyři pacienti měli objektivní (částečnou) odpověď, všichni dostávali bevacizumab v dávce 10 mg/kg, četnost objektivních odpovědí (ORR) pro dávku 10 mg/kg byla 10 %.

<u>*Epitelový nádor vaječníků, vejcovodů a primární nádor pobřišnice*</u>

*Primární léčba karcinomu vaječníků*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu v úvodní léčbě pacientek s epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice byly studovány ve dvou studiích fáze III (GOG-0218 a BO17707), v nichž byl hodnocen vliv přidání bevacizumabu ke karboplatině a paklitaxelu ve srovnání se samotným chemoterapeutickým režimem.

*GOG-0218*
GOG-0218 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III se třemi rameny, která hodnotila vliv přidání bevacizumabu k osvědčenému režimu chemoterapie (karboplatina a paklitaxel) u pacientek s pokročilým (stadium IIIB, IIIC a IV podle klasifikace FIGO, verze z roku 1988) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů a primárním nádorem pobřišnice.

Pacientky dříve léčené bevacizumabem nebo systémovou protinádorovou chemoterapií pro karcinom vaječníků (např. chemoterapií, monoklonálními protilátkami, inhibitory tyrosinkinázy nebo hormonální léčbou) nebo radioterapií na oblast břicha nebo pánve byly ze studie vyloučeny.

Do tří ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1 873 pacientů následovně:

- Rameno CPP: Pět cyklů placeba (od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m$^2$) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.
- Rameno CPB 15: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m$^2$) s následným podáváním samotného placeba po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.
- Rameno CPB 15+: Pět cyklů bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny od cyklu 2) v kombinaci se 6 cykly karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu (175 mg/m$^2$) s následným podáváním samotného bevacizumabu (15 mg/kg každé 3 týdny) po celkovou dobu až 15 měsíců léčby.

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (87 % ve všech třech ramenech); střední věk byl 60 let v ramenech CPP a CPB15 a 59 let v rameni CPB15+; 29 % pacientek v ramenech CPP nebo CPB15 a 26 % pacientek v rameni CPB15+ bylo starších než 65 let. Celkem přibližně 50 % pacientek mělo při vstupu do studie GOG PS 0, 43 % GOG PS 1 a 7 % GOG PS 2. Většina pacientek měla epitelový karcinom vaječníků (82 % v ramenech CPP a CPB15, 85 % v rameni CPB15+), následoval primární nádor pobřišnice (16 % v rameni CPP, 15 % v CPB15, 13 % v CPB15+) a karcinom vejcovodů (1 % v CPP, 3 % v CPB15, 2 % v CPB15+). Většina pacientek měla histologii serózního adenokarcinomu (85 % v CPP a v CPB15, 86 % v CPB15+). Celkem přibližně 34 % pacientek mělo FIGO stadium III s optimální cytoredukcí s makroskopickou reziduální nemocí, 40 % stadium III s suboptimální cytoredukcí a 26 % stadium IV.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zhodnocení doby přežití bez progrese dle progrese nemoci stanovené řešitelem na podkladě radiologických snímků nebo hladin CA 125 nebo klinické deteriorace dle protokolu. Dále byla provedena předem specifikovaná analýza s cenzurou při progresi

dle hladiny CA 125 a na podkladě rentgenologických snímků bylo provedeno rovněž nezávislé zhodnocení doby přežití bez progrese.

Studie splnila primární cíl prodloužení doby přežití bez progrese. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a dále dostávaly bevacizumab samostatně (CPB15+), měly klinicky i statisticky významné zlepšení doby přežití bez progrese ve srovnání s pacientkami léčenými v úvodní léčbě samotnou chemoterapií (karboplatina a paklitaxel).

U pacientek, které dostávaly bevacizumab pouze v kombinaci s chemoterapií a nepokračovaly v samostatné léčbě bevacizumabem (CPB 15), nebylo dosaženo klinicky významného zlepšení doby přežití bez progrese.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 16.

**Tabulka 16 Výsledky účinnosti ve studii GOG-0218**

| Doba přežití bez progrese[1] | | | |
|---|---|---|---|
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 10,6 | 11,6 | 14,7 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[2] | | 0,89 (0,78; 1,02) | 0,70 (0,61; 0,81) |
| Hodnota p[3, 4] | | 0,0437 | < 0,0001 |
| Četnost objektivních odpovědí[5] | | | |
| | CPP (n = 396) | CPB15 (n = 393) | CPB15+ (n = 403) |
| % pacientek s objektivní odpovědí | 63,4 | 66,2 | 66,0 |
| Hodnota p | | 0,2341 | 0,2041 |
| Celkové přežití[6] | | | |
| | CPP (n = 625) | CPB15 (n = 625) | CPB15+ (n = 623) |
| Střední celkové přežití (měsíce) | 40,6 | 38,8 | 43,8 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[2] | | 1,07 (0,91; 1,25) | 0,88 (0,75; 1,04) |
| Hodnota p[3] | | 0,2197 | 0,0641 |

[1] Analýza doby přežití bez progrese hodnocená řešiteli dle protokolu GOG (bez cenzury pro progresi dle hladiny CA-125 a bez cenzury při léčbě mimo protokol zahájené před progresí), data k 25. únoru 2010.
[2] Ve vztahu ke kontrolnímu rameni; stratifikovaný poměr rizik.
[3] Jednostranný log-rank test hodnoty p.
[4] Stanovená hraniční hodnota p 0,0116.
[5] Pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.
[6] Konečná analýza celkového přežití provedena v době, kdy zemřelo 46,9 % pacientek.

Byly provedeny předem specifikované analýzy doby přežití bez progrese, všechny s daty k 29. září 2009. Výsledky těchto předem specifikovaných analýz jsou následující:

- Protokolem specifikovaná analýza doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli (bez cenzury pro progresi dle hladiny CA-125 nebo bez cenzury při léčbě mimo protokol zahájené před progresí) vykázala stratifikovaný poměr rizik 0,71 (95 % interval spolehlivosti: 0,61-0,83, 1stranný log-rank test hodnota p<0,0001) při porovnání ramen CPB 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progrese 10,4 měsíce v rameni CPP a 14,1 měsíce v rameni CPB 15+.
- Primární analýza doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli (s cenzurou při progresi dle CA-125 a při léčbě mimo protokol před průkazem progrese) vykázala stratifikovaný poměr rizik

0,62 (95 % interval spolehlivosti: 0,52-0,75, 1stranný log-rank test hodnota p < 0,0001) při porovnání ramen CPB 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progrese 12,0 měsíce v rameni CPP a 18,2 měsíce v rameni CPB 15+.

- Analýza doby přežití bez progrese dle nezávislé hodnotící komise (s cenzurou při léčbě mimo protokol před průkazem progrese) vykázala stratifikovaný poměr rizik 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,77, 1stranný log-rank test hodnoty p < 0,0001) při porovnání ramen CPB 15+ a CPP a střední dobou přežití bez progrese 13,1 měsíce v rameni CPP a 19,1 měsíce v rameni CPB 15+.

Výsledky analýzy přežití bez progrese v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v tabulce 17. Tyto výsledky demonstrují robustnost analýzy přežití bez progrese uvedené v tabulce 16.

**Tabulka 17 Výsledky přežití bez progrese[1] v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii GOG-0218**

| Randomizované pacientky s onemocněním stadia III s optimální cytoredukcí[2, 3] | | | |
|---|---|---|---|
| | CPP (n = 219) | CPB15 (n = 204) | CPB15+ (n = 216) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 12,4 | 14,3 | 17,5 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,81 (0,62 - 1,05) | 0,66 (0,50 - 0,86) |
| Randomizované pacientky s onemocněním stadia III se sub-optimální redukcí[3] | | | |
| | CPP (n = 253) | CPB15 (n = 256) | CPB15+ (n = 242) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 10,1 | 10,9 | 13,9 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,93 (0,77 - 1,14) | 0,78 (0,63 - 0,96) |
| Randomizované pacientky s onemocněním stadia IV | | | |
| | CPP (n = 153) | CPB15 (n = 165) | CPB15+ (n = 165) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 9,5 | 10,4 | 12,8 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,90 (0,70 - 1,16) | 0,64 (0,49 - 0,82) |

[1] Řešiteli provedená protokolem GOG specifikovaná analýza přežití bez progrese (bez cenzury při progresi dle CA-125 a bez cenzury při zahájení protokolem nespecifikované léčby před progresí nemoci). Data k 25. únoru 2010.
[2] S makroskopickou reziduální nemocí.
[3] 3,7 % ze všech randomizovaných pacientek mělo onemocnění stadia IIIB.
[4] Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

*BO17707 (ICON7)*
BO17707 byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III se dvěma rameny, která porovnávala vliv přidání bevacizumabu ke karboplatině a paklitaxelu u pacientek s epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice stadia I nebo IIA dle FIGO (jen stupeň 3 nebo světlebuněčný histologický typ, n = 142) nebo stadia IIB – IV dle FIGO (všechny stupně a histologické typy, n = 1386) po předchozí operaci (NCI-CTCAE v.3). Ve studii byla použita klasifikace FIGO, verze z roku 1988.

Pacientky dříve léčené bevacizumabem nebo systémovou protinádorovou chemoterapií pro karcinom vaječníků (např. chemoterapií, monoklonálními protilátkami, inhibitory tyrosinkinázy nebo hormonální léčbou) nebo radioterapií na oblast břicha nebo pánve byly ze studie vyloučeny.

Do dvou ramen studie bylo rovnoměrně randomizováno celkem 1 528 pacientek následovně:

- Rameno CP: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m$^2$), každé 3 týdny, 6 cyklů.
- rameno CPB 7,5+: Karboplatina (AUC 6) a paklitaxel (175 mg/m$^2$), každé 3 týdny, 6 cyklů plus bevacizumab (7,5 mg/kg každé 3 týdny) po dobu až 12 měsíců (pokud byla léčba zahájena do 4 týdnů od operace, bylo podávání bevacizumabu zahájeno od cyklu 2 chemoterapie, pokud byla léčba zahájena v odstupu více než 4 týdnů od operace, byl bevacizumab podáván od cyklu 1).

Většina pacientek zařazených do studie byly bělošky (96 %), střední věk v obou léčebných ramenech byl 57 let, 25 % pacientek v každém léčebném rameni bylo ve věku 65 let nebo více a přibližně 50 % pacientek mělo ECOG PS 1; 7 % pacientek v každém léčebném rameni mělo ECOG PS 2. Většina pacientek měla epitelový karcinom vaječníků (87,7 %), následoval primární nádor pobřišnice (6,9 %) akarcinom vejcovodů (3,7 %) nebo směs tří primárních lokalizací (1,7 %). Většina pacientek měla FIGO stadium III (v obou ramenech 68 %), následovalo FIGO stadium IV (13 % a 14 %), FIGO stadium II (10 % a 11 %) a FIGO stadium I (9 % a 7 %). Většina pacientek v každém léčebném rameni (74 % a 71 %) měla při vstupu do studie špatně diferencovaný (stupeň 3) primární nádor. Incidence každého histologického podtypu epitelového karcinomu vaječníků byla v obou ramenech podobná, 69 % pacientek mělo histologický typ serózního adenokarcinomu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo stanovení doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli za použití RECIST.

Studie splnila primární cíl prodloužení doby přežití bez progrese. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a dále dostávaly bevacizumab po dobu až 18 cyklů, měly statisticky významné zlepšení doby přežití bez progrese ve srovnání s pacientkami léčenými v úvodní léčbě samotnou chemoterapií (karboplatina a paklitaxel).

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 18.

**Tabulka 18 Výsledky účinnosti ve studii BO17707 (ICON7)**

| Doba přežití bez progrese | | |
|---|---|---|
| | CP (n = 764) | CPB7,5+ (n = 764) |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce)[2] | 16,9 | 19,3 |
| Poměr rizik [95% interval spolehlivosti][2] | 0,86 [0,75; 0,98] (Hodnota p = 0,0185) | |
| Četnost objektivních odpovědí[1] | | |
| | CP (n = 277) | CPB7,5+ (n = 272) |
| Četnost odpovědí | 54,9 % | 64,7 % |
| | (Hodnota p = 0,0188) | |
| Celkové přežití[3] | | |
| | CP (n = 764) | CPB7,5+ (n = 764) |
| Střední přežití (měsíce) | 58,0 | 57,4 |
| Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] | 0,99 [0,85; 1,15] (Hodnota p = 0,8910) | |

[1] Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.
[2] Doba přežití bez progrese hodnocená řešiteli, analýza dat k 30. listopadu 2010.
[3] Konečná analýza celkového přežití v době, kdy zemřelo 46,7 % pacientek, analýza provedena k datu 31. března 2013.

Primární analýza doby přežití bez progrese dle hodnocení řešiteli s daty k 28. únoru 2010 vykazuje nestratifikovaný poměr rizik 0,79 (95% interval spolehlivosti: 0,68-0,91, 2stranný log-rank test hodnoty p = 0,0010) se střední dobou přežití bez progrese 16,0 měsíce v rameni CP a 18,3 měsíce v rameni CPB7,5+.

Výsledky analýzy přežití bez progrese v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce jsou shrnuty v tabulce 19. Tyto výsledky demonstrují robustnost primární analýzy přežití bez progrese uvedené v tabulce 18.

**Tabulka 19 Výsledky přežití bez progrese[1] v podskupinách dle stadia nemoci a rozsahu cytoredukce ve studii BO17707 (ICON7)**

| Randomizované pacientky s onemocněním stadia III s optimální cytoredukcí[2,3] | | |
|---|---|---|
| | CP (n = 368) | CPB7,5+ (n = 383) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 17,7 | 19,3 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,89 (0,74, 1,07) |
| Randomizované pacientky s onemocněním stadia III se sub-optimální cytoredukcí[3] | | |
| | CP (n = 154) | CPB7,5+ (n = 140) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 10,1 | 16,9 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,67 (0,52, 0,87) |
| Randomizované pacientky s onemocněním stadia IV | | |
| | CP (n = 97) | CPB7,5+ (n = 104) |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 10,1 | 13,5 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)[4] | | 0,74 (0,55, 1,01) |

[1] Přežití bez progrese hodnocené řešiteli s daty k 30. listopadu 2010.
[2] S nebo bez makroskopické reziduální nemoci.
[3] 5,8 % ze všech randomizovaných pacientek mělo onemocnění stadia IIIB.
[4] Ve vztahu ke kontrolnímu rameni.

*Rekurentní karcinom vaječníků*

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu při léčbě rekurence epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice byly studovány ve třech klinických studiích fáze III (AVF4095g, MO22224 a GOG-0213) u různých populací pacientek a s odlišnými režimy chemoterapie.

- Studie AVF4095g hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem s následnou monoterapií bevacizumabem u pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině.
- Studie GOG-0213 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem s následnou monoterapií bevacizumabem u pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině.
- Studie MO22224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem u pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině.

*AVF4095g*
V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (AVF4095g) byla hodnocena bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice citlivým k platině, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurentní onemocnění nebo bevacizumabem. Studie porovnávala účinek přidání bevacizumabu ke karboplatině a gemcitabinu a následného podávání bevacizumabu samotného až do progrese oproti samotné chemoterapii karboplatina a gemcitabin.

Do studie byly zařazeny pouze pacientky s histologicky potvrzeným rekurentním epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice, pokud došlo k rekurenci v odstupu > 6 měsíců po léčbě režimem chemoterapie s platinou, a které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro rekurenci a nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF.

Celkem 484 pacientek s měřitelným onemocněním bylo randomizováno v poměru 1:1 do jednoho z ramen:
- Karboplatina (AUC 4, den 1) a gemcitabin (1000 mg/m$^2$, den 1 a 8) a souběžně placebo každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně placebo (každé 3 týdny) samotné do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity.
- Karboplatina (AUC 4, den 1) a gemcitabin (1000 mg/m$^2$, den 1 a 8) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg, den 1) každé 3 týdny 6 nebo až 10 cyklů a následně bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týdny) samotný do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zhodnocení přežití bez progrese stanovené řešiteli za použití modifikovaného RECIST 1.0. Další parametry zahrnovaly objektivní odpověď, trvání odpovědi, celkové přežití a bezpečnost. Bylo provedeno rovněž nezávislé hodnocení primárního parametru.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 20.

**Tabulka 20 Výsledky účinnosti ve studii AVF4095g**

| Doba přežití bez progrese | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Hodnocení řešiteli | | Nezávislé hodnocení | |
| | Placebo + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Bevacizumab + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Placebo + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Bevacizumab + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) |
| Bez cenzury při léčbě mimo protokol | | | | |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,524 [0,425; 0,645] | | 0,480 [0,377; 0,613] | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| S cenzurou při léčbě mimo protokol | | | | |
| Střední přežití bez progrese (měsíce) | 8,4 | 12,4 | 8,6 | 12,3 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,484 [0,388; 0,605] | | 0,451 [0,351; 0,580] | |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

| Četnost objektivních odpovědí | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Hodnocení řešiteli | | Nezávislé hodnocení | |
| | Placebo + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Bevacizumab + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Placebo + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) | Bevacizumab + karboplatina/ gemcitabin (n = 242) |
| % pacientek s objektivní odpovědí | 57,4 % | 78,5 % | 53,7 % | 74,8 % |
| Hodnota p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Celkové přežití | | | | |
| | Placebo + karboplatina/gemcitabin (n = 242) | | Bevacizumab + karboplatina/gemcitabin (n = 242) | |
| Střední celkové přežití (měsíce) | 32,9 | | 33,6 | |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,952 [0,771; 1,176] | | | |
| Hodnota p | 0,6479 | | | |

Analýza přežití bez progrese v podskupinách dle doby mezi posledním podáním platiny a rekurencí je shrnuta v tabulce 21.

**Tabulka 21 Přežití bez progrese dle doby od poslední léčby platinou do rekurence**

| | **Hodnocení řešiteli** | |
|---|---|---|
| **Doba od poslední léčby platinou do rekurence** | **Placebo + karboplatina/gemcitabin (n = 242)** | **Bevacizumab + karboplatina/gemcitabin (n = 242)** |
| 6 - 12 měsíců (n=202) | | |
| Medián | 8,0 | 11,9 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,41 (0,29 – 0,58) | |
| > 12 měsíců (n=282) | | |
| Medián | 9,7 | 12,4 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,55 (0,41 – 0,73) | |

*GOG-0213*
Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III GOG-0213 hodnotila bezpečnost a účinnost bevacizumabu v léčbě pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého k platině bez předchozí chemoterapie po rekurenci. Předchozí anti-angiogenní terapie nebyla kritériem pro vyřazení. Studie hodnotila účinek přidání bevacizumabu ke kombinaci karboplatiny a paklitaxelu s následnou monoterapií bevacizumabem do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ve srovnání se samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu.

Celkem bylo randomizováno 673 pacientek ve stejném poměru do následujících dvou léčebných ramen:

- Rameno KP: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m$^2$ intravenózně) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech.

- Rameno KPB: Karboplatina (AUC5) a paklitaxel (175 mg/m$^2$ intravenózně) a souběžně bevacizumab (15 mg/kg) každé 3 týdny v 6 až 8 cyklech a následně monoterapie bevacizumabem (15 mg/kg každé 3 týdny) do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Většina pacientek v ramenu KP (80,4 %) a ramenu KPB (78,9 %) byly bělošky. Medián věku byl 60,0 let v ramenu KP a 59,0 let v ramenu KPB. Většina pacientek (KP: 64,6 %; KPB: 68,8 %) spadala do věkové kategorie < 65 let. Výchozí GOG PS byl u většiny pacientek v obou léčebných ramenech 0 (KP: 82,4 %; KPB: 80,7 %) nebo 1 (KP: 16,7 %; KPB: 18,1 %). Výchozí GOG PS 2 byl hlášen u 0,9 % pacientek v ramenu KP a u 1,2 % pacientek v ramenu KPB.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Hlavním sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progrese onemocnění (PFS). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 22.

**Tabulka 22 Výsledné údaje o účinnosti[1,2] ze studie GOG-0213**

| **Primární cílový parametr** | | |
|---|---|---|
| **Celkové přežití (OS)** | KP (n = 336) | KPB (n = 337) |
| Medián OS (měsíce) | 37,3 | 42,6 |
| Poměr rizik (95% CI) (eCRF)[a] | 0,823 [CI: 0,680; 0,996] | |
| Hodnota p | 0,0447 | |
| Poměr rizik (95% CI) (registrační formulář)[b] | 0,838 [CI: 0,693; 1,014] | |
| Hodnota p | 0,0683 | |
| **Sekundární cílový parametr** | | |
| **Doba do progrese (PFS)** | KP (n = 336) | KPB (n = 337) |
| Medián PFS (měsíce) | 10,2 | 13,8 |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,613 [CI: 0,521; 0,721] | |
| Hodnota p | < 0,0001 | |

[1] Konečná analýza.
[2] Hodnocení nádoru a hodnocení odpovědi prováděli zkoušející lékaři za pomoci kritérií GOG RECIST (Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a] Poměr rizik byl stanoven odhadem na základě Coxova modelu poměrných rizik stratifikovaného podle délky intervalu bez platiny před zařazením do studie podle elektronického záznamu subjektu hodnocení (eCRF) a sekundárního statusu chirurgické cytoredukce Ano/Ne (Ano = randomizována do skupiny s cytoredukcí nebo randomizována do skupiny bez cytoredukce; Ne = není kandidátka nebo nesouhlasila s cytoredukcí).
[b] Stratifikace podle délky intervalu bez platiny před zařazením do studie podle registračního formuláře a sekundárního statusu chirurgické cytoredukce Ano/Ne.

Studie splnila primární cíl zlepšení OS. Léčba bevacizumabem 15 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií (karboplatina a paklitaxel) v 6 až 8 cyklech s následnou monoterapií bevacizumabem do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity vedla podle údajů získaných z eCRF ke klinicky smysluplnému a statisticky významnému zlepšení OS ve srovnání s léčbou samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu.

*MO22224*
Studie MO22224 hodnotila účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině. Tato studie byla navržena jako otevřená, randomizovaná, dvouramenná studie fáze III hodnotící bevacizumab plus chemoterapii (CHT + BV) oproti samotné chemoterapii (CHT). Celkem do studie bylo zařazeno 361 pacientek s podáním buď chemoterapie samostatně (paklitaxel, topotekan nebo pegylovaný liposomální doxorubicin (PLD)) nebo v kombinaci s bevacizumabem:

- CHT rameno (samotná chemoterapie):
  - Paklitaxel 80 mg/m$^2$ ve formě 1hodinové intravenózní infuze ve dnech 1, 8, 15 a 22, každé 4 týdny.
  - Topotekan 4 mg/m$^2$ ve formě 30minutové intravenózní infuze ve dnech 1, 8 a 15, každé 4 týdny. Případně může být podána dávka 1,25 mg/m$^2$ po dobu 30 minut ve dnech 1-5 každé 3 týdny.
  - Pegylovaný liposomální doxorubicin 40 mg/m$^2$ ve formě intravenózní infuze 1 mg/min pouze v den 1, každé 4 týdny. Po cyklu 1 může být léčivý přípravek podán jako 1hodinová infuze.
- CHT + BV rameno (chemoterapie plus bevacizumab):
  - Zvolená chemoterapie byla kombinována s bevacizumabem 10 mg/kg intravenózně každé 2 týdny (nebo bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem 1,25 mg/m$^2$ ve dnech 1-5 každé 3 týdny).

Vhodné pacientky měly epiteliální nádor vaječníků, vejcovodů nebo primární nádor pobřišnice s progresí <6 měsíců po předchozí léčbě platinou sestávající z minimálně 4 cyklů léčby platinou. Pacientky měly mít očekávané přežití ≥12 týdnů a neměly předchozí radioterapii na oblast pánve nebo břicha. Většina pacientek měla onemocnění stadia FIGO IIIC nebo IV. Většina pacientek v obou ramenech měla stav tělesné výkonnosti (performance status – ECOG PS) 0 (CHT: 56,4 % versus CHT + BV: 61,2 %). Četnost pacientek s ECOG PS 1 byla 38,7 % versus 29,8 % a ECOG PS ≥2 5,0 % versus 9,0 % ramenech CHT respektive CHT + BV. Informace o rase jsou k dispozici u 29,3 % pacientek a téměř všechny jsou bělošky. Střední věk pacientek byl 61,0 roku (rozptyl 25-84 let). Celkem 16 (4,4 %) pacientek bylo ve věku >75 let. Četnost ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla 8,8 % v rameni CHT a 43,6 % v rameni CHT + BV (většinou při nežádoucích účincích stupně 2-3) a střední doba do ukončení léčby byla 5,2 měsíce v rameni CHT + BV ve srovnání s 2,4 měsíce v rameni CHT. U pacientek ve věku >65 let byla četnost ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku 8,8 % v rameni CHT a 50,0 % v rameni CHT + BV. Poměr rizik pro přežití bez progrese (PFS HR) byl 0,47 (95% interval spolehlivosti: 0,35-0,62) v podskupině pacientek ve věku <65 let a 0,45 (95% interval spolehlivosti: 0,31-0,67) v podskupině pacientek ve věku ≥65 let.
Primární cílový parametr účinnosti byla doba přežití bez progrese se sekundárními cílovými parametry účinnosti zahrnujícími četnost objektivní odpovědi a celkové přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 23.

**Tabulka 23 Výsledky účinnosti ve studii MO22224**

| Primární cílový parametr účinnosti | | |
|---|---|---|
| Doba přežití bez progrese* | | |
| | Chemoterapie (n = 182) | Chemoterapie + bevacizumab (n = 179) |
| Medián (měsíce) | 3,4 | 6,7 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,379 [0,296; 0,485] | |
| p-hodnota | < 0,0001 | |
| Sekundární cílové parametry účinnosti | | |
| Četnost objektivní odpovědi** | | |
| | Chemoterapie (n = 144) | Chemoterapie + bevacizumab (n = 142) |
| % pacientek s objektivní odpovědí | 18 (12,5 %) | 40 (28,2 %) |
| p-hodnota | 0,0007 | |

| Celkové přežití (konečná analýza)*** | | |
|---|---|---|
| | Chemoterapie (n = 182) | Chemoterapie + bevacizumab (n = 179) |
| Medián celkového přežití (měsíce) | 13,3 | 16,6 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,870 [0,678; 1,116] | |
| p-hodnota | 0,2711 | |

Všechny analýzy uvedené v této tabulce jsou stratifikované analýzy.
* Primární analýza byla provedena s datovou uzávěrkou ze dne 14. listopadu 2011.
** Randomizované pacientky s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.
*** Konečná analýza celkového přežití byla provedena po výskytu 266 úmrtí, což představuje 73,7 % zařazených pacientek.

Klinická studie splnila svůj primární cíl zlepšit dobu přežití bez progrese. Ve srovnání s pacientkami léčenými chemoterapií samostatně (paklitaxel, topotekan nebo PLD) pro rekurenci onemocnění rezistentního k platině, měly pacientky, které dostávaly bevacizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (nebo 15 mg/kg každé 3 týdny, pokud se jednalo o kombinaci s topotekanem 1,25 mg/m$^2$ ve dnech 1-5 každé 3 týdny) v kombinaci s chemoterapií a s následným podáváním bevacizumabu do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity, statisticky významné zlepšení doby přežití bez progrese. Explorativní analýzy doby přežití bez progrese a celkového přežití v jednotlivých kohortách dle chemoterapie (paklitaxel topotekan a pegylovaný liposomální doxorubicin) jsou uvedeny v tabulce 24.

**Tabulka 24 Explorativní analýzy doby přežití bez progrese a celkového přežití v jednotlivých kohortách dle chemoterapie**

| | **Chemoterapie** | **Chemoterapie+ bevacizumab** |
|---|---|---|
| Paklitaxel | n = 115 | |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 3,9 | 9,2 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,47 [0,31; 0,72] | |
| Střední doba celkového přežití (měsíce) | 13,2 | 22,4 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,64 [0,41; 0,99] | |
| Topotekan | n = 120 | |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 2,1 | 6,2 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,28 [0,18; 0,44] | |
| Střední doba celkového přežití (měsíce) | 13,3 | 13,8 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 1,07 [0,70; 1,63] | |
| PLD | n = 126 | |
| Střední doba přežití bez progrese (měsíce) | 3,5 | 5,1 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,53 [0,36; 0,77] | |
| Střední doba celkového přežití (měsíce) | 14,1 | 13,7 |
| Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | 0,91 [0,61; 1,35] | |

*Karcinom děložního čípku*

*GOG-0240*
Účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a topotekan) při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím

karcinomem děložního čípku byla hodnocena v randomizované, čtyřramenné, otevřené, multicentrické studii fáze III GOG-0240.

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- Paklitaxel 135 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 2 každé 3 týdny; nebo
  Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo
  Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)

- Paklitaxel 135 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo
  Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo
  Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m$^2$ intravenózně v den 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)

- Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 1-3 (každé 3 týdny)

- Paklitaxel 175 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m$^2$ intravenózně po dobu 30 minut ve dnech 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny)

Vhodné pacientky měly přetrvávající, rekurentní nebo metastazující dlaždicobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom nebo adenokarcinom děložního čípku, u kterých nebylo možné provést kurativní chirurgickou léčbu a/nebo radiační terapii a které neměly předchozí léčbu bevacizumabem nebo jinými inhibitory VEGF nebo receptorů VEGF.

Střední věk byl 46,0 let (v rozmezí: 20-83) ve skupině s chemoterapií podanou samostatně a 48,0 let (v rozmezí: 22-85) ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem; 9,3 % pacientek ve skupině s chemoterapií podávanou samostatně a 7,5 % pacientek ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem bylo ve věku nad 65 let.

Ze 452 pacientek randomizovaných na začátku studie, většina pacientek byly bělošky (80,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 75,3 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), měly dlaždicobuněčný karcinom (67,1 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 69,6 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), přetrvávající/rekurentní onemocnění (83,6 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 82,8 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), 1-2 metastatické lokality (72,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 76,2 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab), postižení lymfatických uzlin (50,2 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 56,4 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab) interval bez platiny ≥ 6 měsíců (72,5 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 64,4 % ve skupině chemoterapie + bevacizumab).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progrese a četnost objektivních odpovědí.
Výsledky z primární a následné analýzy jsou uvedeny v tabulce 25 (dle léčby bevacizumabem) a v tabulce 26 (dle léčby v klinické studii).

**Tabulka 25 Výsledky účinnosti ze studie GOG-0240 podle léčby bevacizumabem**

| | **Chemoterapie (n = 225)** | **Chemoterapie + bevacizumab (n = 227)** |
|---|---|---|
| Primární cílový parametr účinnosti | | |
| Celkové přežití – primární analýza[6] | | |
| Střední doba (měsíce)[1] | 12,9 | 16,8 |
| Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] | 0,74 [0,58; 0,94] ($p^5$ = 0,0132) | |
| Celkové přežití – následná analýza[7] | | |
| Střední doba (měsíce)[1] | 13,3 | 16,8 |
| Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] | 0,76 [0,62; 0,94] ($p^{5,8}$ = 0,0126) | |
| Sekundární cílové parametry účinnosti | | |
| Přežití bez progrese – primární analýza[6] | | |
| Střední přežití bez progrese (měsíce)[1] | 6,0 | 8,3 |
| Poměr rizik [95% interval spolehlivosti] | 0,66 [0,54; 0,81] ($p^5$ < 0,0001) | |
| Nejlepší celková odpověď – primární analýza[6] | | |
| Pacienti s odpovědí (četnost odpovědí[2]) | 76 (33,8 %) | 103 (45,4 %) |
| 95% interval spolehlivosti pro četnost odpovědí[3] | [27,6 %; 40,4 %] | [38,8 %; 52,1 %] |
| Rozdíl četností odpovědí | 11,60 % | |
| 95% interval spolehlivosti pro rozdíl četnosti odpovědí[4] | [2,4 %; 20,8 %] | |
| p (chí-kvadrát test) | 0,0117 | |

[1] Kaplan-Meierovy odhady.
[2] Pacientky a procento pacientek s nejlepší celkovou odpovědí zahrnující potvrzenou kompletní nebo částečnou odpověď; procento vypočítané u pacientek s onemocněním měřitelným při vstupu do studie.
[3] 95% interval spolehlivosti pro jeden vzorek za použití binomické Pearson-Clopperovy metody.
[4] Přibližný 95% interval spolehlivosti rozdílu dvou četností za použití Hauck-Andersonovy metody.
[5] Log-rank test (stratifikovaný).
[6] Primární analýza provedena k 12. prosinci 2012 a je považována za konečnou analýzu.
[7] Následná analýza provedena k 7. březnu 2014.
[8] p-hodnota pouze pro popisný účel.

**Tabulka 26 Výsledky celkového přežití ze studie GOG-0240 při léčbě v klinické studii**

| **Porovnání léčby** | **Další faktor** | **Celkové přežití – primární analýza[1] Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)** | **Celkové přežití – následná analýza[2] Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)** |
|---|---|---|---|
| Bevacizumab versus bez bevacizumabu | Cisplatina + Paklitaxel | 0,72 (0,51; 1,02) (17,5 versus 14,3 měsíce; p = 0,0609) | 0,75 (0,55; 1,01) (17,5 versus 15,0 měsíce; p = 0,0584) |
| | Topotekan + Paklitaxel | 0,76 (0,55; 1,06) (14,9 versus 11,9 měsíce; p = 0,1061) | 0,79 (0,59; 1,07) (16,2 versus 12,0 měsíce; p = 0,1342) |

| Porovnání léčby | Další faktor | Celkové přežití – primární analýza[1] Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) | Celkové přežití – následná analýza[2] Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Topotekan + Paklitaxel versus Cisplatina + Paklitaxel | Bevacizumab | 1,15 (0,82; 1,61) (14,9 versus 17,5 měsíce; p = 0,4146) | 1,15 (0,85; 1,56) (16,2 versus 17,5 měsíce; p = 0,3769) |
| | bez bevacizumabu | 1,13 (0,81; 1,57) (11,9 versus 14,3 měsíce; p = 0,4825) | 1,08 (0,80; 1,45) (12,0 versus 15,0 měsíce; p = 0,6267) |

[1] Primární analýza provedena k 12. prosinci 2012 a je považována za konečnou analýzu.
[2] Následná analýza provedena k 7. březnu 2014; p-hodnoty pouze pro popisný účel.

*Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v indikacích karcinom prsu, adenokarcinom tlustého střeva a konečníku, karcinom plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom plic), nádory ledviny a ledvinné pánvičky (mimo nefroblastomu, nefroblastomatózy, světlebuněčného sarkomu, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledviny a rhabdoidního nádoru ledviny), karcinom vaječníků (mimo rhabdomyosarkomů a nádorů z germinálních buněk), karcinom vejcovodů (mimo rhabdomyosarkomů a nádorů z germinálních buněk), karcinom pobřišnice (mimo blastomů a sarkomů) a karcinom děložního čípku a dělohy.

*Gliom vysokého stupně malignity*

Ve dvou studiích provedených dříve s celkem 30 dětmi ve věku > 3 roky s relabujícím nebo progredujícím gliomem vysokého stupně nebyla při léčbě bevacizumabem a irinotekanem pozorována protinádorová aktivita (CPT-11). Pro stanovení bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u dětí s nově diagnostikovaným gliomem vysokého stupně není dostatek informací.

- V jednoramenné studii (PBTC-022) bylo 18 dětí s rekurentním nebo progredujícím gliomem vysokého stupně mimo pons (z toho 8 s glioblastomem [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytomem [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliomem [stupeň III]) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) v odstupu dvou týdnů a následně bevacizumabem v kombinaci s CPT-11 (125-350 mg/m$^2$) každé dva týdny do progrese. Nebylo dosaženo objektivní (částečné nebo úplné) radiologické odpovědi (kritéria dle MacDonalda). Toxicita a nežádoucí účinky zahrnovaly arteriální hypertenzi a únavu a rovněž ischemii CNS s akutním neurologickým deficitem.

- V retrospektivně hodnocené sérii pacientů léčených v jednom zařízení (2005-2008) bylo 12 dětí s relabujícím nebo progredujícím gliomem vysokého stupně (3 s WHO stupněm IV a 9 se stupněm III) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) a irinotekanem (125 mg/m$^2$) každé 2 týdny. Nebylo dosaženo žádné úplné odpovědi a byly pozorovány 2 částečné odpovědi (kritéria dle MacDonalda).

V randomizované studii fáze II (BO25041) bylo celkem 121 pacientů ve věku ≥ 3 let až < 18 let s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity (high-grade glioma – HGG) léčeno post-operativní radioterapií (RT) a temozolomidem (T) adjuvantně s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu: 10 mg/kg každé 2 týdny intravenózně.

Studie nedosáhla primárního cílového parametru představujícího významné zlepšení přežití bez příhod (hodnoceno centrální hodnotící radiologickou komisí (CRRC-central radiology review committee)), když byl bevacizumab přidán k RT/T rameni v porovnání s RT/T samotným (HR = 1,44; 95% interval spolehlivosti: 0,90; 2,30). Tyto výsledky byly stejné s výsledky z různých analýz citlivosti a u klinicky relevantních podskupin. Tyto výsledky u všech sekundárních cílových parametrů (přežití bez příhod, výskytu celkové odpovědi a celkového přežití hodnocené zkoušejícím) byly stejné a neprokázaly žádné zlepšení spojené s přidáním bevacizumabu k RT/T rameni v porovnání s ramenem s RT/T samotným.

Přidání bevacizumabu k RT/T neprokázalo klinický prospěch ve studii BO25041 u 60 hodnotitelných dětských pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním gliomem vysokého stupně malignity (HGG) (další informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2).

*Sarkom měkkých tkání*

V randomizované studii fáze II (BO20924) s celkem 154 pacienty ve věku ≥ 6 měsíců až < 18 let s nově diagnostikovaným sarkomem měkkých tkání typu rhabdomyosarkomu a non-rhabdomyosarkomu absolvovaly děti standardní léčbu (indukční IVADO/IVA +/- lokální terapii, po které následovala udržovací léčba vinorelbinem a cyklofosfamidem) s bevacizumabem (2,5 mg/kg/týden) nebo bez bevacizumabu po celkovou dobu přibližně 18 měsíců. Na konci závěrečné primární analýzy primární cílový parametr přežití bez příhod (EFS) podle nezávislého centrálního hodnocení neprokázal statisticky významný rozdíl mezi oběma léčebnými rameny; poměr rizik (HR) = 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,61, 1,41; hodnota p = 0,72). Podle nezávislého centrálního hodnocení byl rozdíl v poměru celkové odpovědi 18 % (interval spolehlivosti: 0,6 %; 35,3 %) mezi oběma léčebnými rameny u několika pacientů s hodnotitelným nádorem na počátku léčby, kteří měli potvrzenou odpověď před podáním jakékoliv lokální léčby: 27/75 pacientů (36,0 %; 95% interval spolehlivosti: 25,2 %; 47,9 %) v rameni s chemoterapií a 34/63 pacientů (54,0 %; 95% interval spolehlivosti: 40,9 %; 66,6 %) v rameni s bevacizumabem+chemoterapií. Závěrečná analýza celkového přežití neprokázala u této populace pacientů žádný významný klinický přínos přidání bevacizumabu k chemoterapii.

Přidání bevacizumabu ke standardní léčbě v klinické studii BO20924 neprokázalo klinický prospěch u 71 hodnotitelných dětských pacientů (ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let) s metastazujícím rhabdomyosarkomem a non-rhabdomyosarkomem měkkých tkání (viz informace o použití v pediatrické populaci v bodě 4.2).

Incidence nežádoucích účinků včetně nežádoucích účinků stupně ≥ 3 a závažných nežádoucích účinků byla v obou léčebných ramenech podobná. V žádném léčebném ramenu se nevyskytly žádné nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí; všechna úmrtí byla připsána progresi onemocnění. Zdá se, že tato pediatrická populace přidání bevacizumabu k multimodální standardní léčbě snášela.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje o bevacizumabu jsou k dispozici z deseti klinických hodnocení, ve kterých byli léčeni pacienti se solidními nádory. Ve všech klinických hodnoceních byl bevacizumab podáván ve formě intravenózní infuze. Rychlost podávání látky v infuzi byla závislá na toleranci první podané infuze během 90 minut. Farmakokinetika bevacizumabu byla lineární v rozmezí dávek od 1 do 10 mg/kg.

Distribuce

Charakteristická hodnota centrálního objemu ($V_c$) byla 2,73 l pro ženy a 3,28 l pro muže, což je v rozmezí popisovaném pro IgG a další monoklonální protilátky. Charakteristická hodnota periferního objemu ($V_p$) byla 1,69 l u žen a 2,35 l u mužů, pokud byl bevacizumab podán společně s protinádorovými léky. Po korekci na tělesnou hmotnost měli muži větší Vc (+20 %) než ženy.

Biotransformace

Zhodnocení metabolismu bevacizumabu u králíků po jednorázovém intravenózním podání $^{125}$I-bevacizumabu ukázalo, že metabolický profil byl podobný tomu, jaký se očekával u přirozené molekuly IgG, která neváže VEGF. Metabolismus a vylučování bevacizumabu je podobné jako u endogenního IgG, tedy především cestou proteolytického katabolismu, který probíhá v celém těle včetně endotelových buněk a který není primárně závislý na eliminaci ledvinami a játry. Vazba IgG na FcRn receptor vede k ochraně před buněčným metabolismem a dlouhému terminálnímu poločasu.

Eliminace

Průměrná hodnota clearance je rovna 0,188 l/den u žen a 0,220 l/den u mužů. Po korekci na tělesnou hmotnost měli muži vyšší clearance bevacizumabu (+ 17 %) než ženy. Podle modelu se dvěma kompartmenty je eliminační poločas 18 dní u typické ženy a 20 dní u typického muže.

Nízký albumin a velký celkový objem nádoru jsou obecnými indikátory závažnosti onemocnění. Clearance bevacizumabu byla přibližně o 30 % rychlejší u pacientů s nízkou hladinou albuminu v séru a o 7 % rychlejší u subjektů s velkým celkovým objemem nádoru ve srovnání s typickým pacientem se středními hodnotami albuminu a celkového objemu nádoru.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Byla provedena analýza populační farmakokinetiky u dospělých a pediatrických pacientů ke zhodnocení různých demografických hledisek. Výsledky u dospělých neukázaly žádné podstatné rozdíly ve farmakokinetice bevacizumabu ve vztahu ke stáří pacientů.

*Porucha funkce ledvin*

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože ledviny nejsou z hlediska metabolismu a vylučování bevacizumabu významným orgánem.

*Porucha funkce jater*

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce jater, protože játra nejsou z hlediska metabolismu a vylučování bevacizumabu významným orgánem.

*Pediatrická populace*

Farmakokinetika bevacizumabu byla hodnocena u 152 dětí, dospívajících a mladých dospělých (7 měsíců až 21 let, 5,9 až 125 kg) ve 4 klinických hodnoceních za pomoci populačního farmakokinetického modelu. Farmakokinetická data ukazují, že clearance a distribuční objem bevacizumabu jsou u dětí srovnatelné s hodnotami u mladých dospělých po normalizaci na tělesnou hmotnost se trend expozice snižoval dle snižování tělesné hmotnosti. Po zohlednění tělesné hmotnosti nebyla zjištěna souvislost mezi věkem a farmakokinetikou bevacizumabu.

Farmakokinetika bevacizumabu byla dobře charakterizována farmakokinetickým modelem pediatrické populace 70 pacientů ve studii BO20924 (1,4 až 17,6 let; 11,6 až 77,5 kg) a 59 pacientů ve studii BO25041 (1 až 17 let; 11,2 až 82,3 kg). Ve studii BO20924 byla expozice bevacizumabu obecně nižší v porovnání s typickým dospělým pacientem při stejné dávce. Ve studii BO25041 byla expozice bevacizumabu podobná v porovnání s typickým dospělým při stejné dávce. V obou studiích se expozice bevacizumabu snižovala s klesající tělesnou hmotností.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích trvajících až 26 týdnů, které byly prováděny u opic makaka jávského, byla pozorována dysplázie epifýz dlouhých kostí u mladých zvířat s otevřenými růstovými štěrbinami, a to i při průměrných sérových koncentracích bevacizumabu nižších, než jsou očekávané terapeutické koncentrace u člověka. U králíků bylo zjištěno, že bevacizumab inhibuje hojení ran v dávkách nižších než je navrhovaná klinická dávka. Ukázalo se, že účinky na hojení ran byly zcela reverzibilní.

Nebyly provedeny studie, které by zkoumaly mutagenní a kancerogenní vlastnosti bevacizumabu.

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech ke zhodnocení účinků bevacizumabu na fertilitu. Může být však očekáván nepříznivý účinek na fertilitu u žen, protože studie u zvířat zkoumající toxicitu po opakovaném podávání ukázaly inhibici dozrávání ovariálních folikulů a pokles/absenci corpora lutea a s tím spojený pokles hmotnosti vaječníků a děloh, a také úbytek menstruačních cyklů.

U králíků se prokázalo, že bevacizumab je embryotoxický a teratogenní. Bylo zaznamenáno snížení tělesné hmotnosti gravidní matky a plodu, zvýšil se počet fetálních resorpcí a zvýšilo se riziko výskytu specifických makroskopických a kosterních fetálních malformací. V případě všech testovaných dávek byly zaznamenány nepříznivé účinky na plod, z čehož nejnižší dávka odpovídala průměrným koncentracím v plazmě, které byly přibližně 3krát vyšší, než u pacientů, kterým byla podávána dávka 5 mg/kg jednou za 2 týdny. Informace o fetálních malformacích pozorovaných po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v bodech 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení a 4.8 Nežádoucí účinky.

# 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

## 6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalózy
Fosforečnan sodný
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Degradační profil bevacizumabu v závislosti na koncentraci byl zaznamenán v případě ředění 5% roztokem glukózy.

## 6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička (neotevřená)

2 roky.

Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím přípravku naředěného v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na dobu 35 dnů při 2 °C - 8 °C a navíc na dobu dalších 48 hodin při teplotě nepřekračující 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (pryžová zátka) obsahující 100 mg bevacizumabu.
16 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (pryžová zátka) obsahující 400 mg bevacizumabu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

Aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku, přípravek MVASI mají připravovat zdravotničtí pracovníci za použití antiseptické techniky. K přípravě přípravku MVASI má být použita sterilní jehla a injekční stříkačka.

Má se odebrat potřebné množství bevacizumabu a naředit v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) v množství potřebném pro podání. Koncentrace finálního roztoku bevacizumabu se má pohybovat v rozmezí 1,4 mg/ml až 16,5 mg/ml. Potřebné množství přípravku MVASI se ve většině případů může naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na celkový objem 100 ml.

Přípravky k parenterálnímu použití se musí ještě před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice nebo nedošlo ke změně barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem MVASI a vaky nebo infuzními sety z polyvinylchloridu nebo polyolefinu.

Přípravek MVASI je určen pouze k jednorázovému použití, protože neobsahuje žádné konzervační látky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

# 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

# 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1246/001
EU/1/17/1246/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. leden 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2022

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.