

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zirabev 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje bevacizumabum\* 25 mg.

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje bevacizumabum 100 mg.

Jedna injekční lahvička se 16 ml obsahuje bevacizumabum 400 mg.

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

\*Bovacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka připravená technologií DNA v ovariálních buňkách čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až lehce opalescentní, bezbarvá až světle hnědá tekutina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zirabev v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

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

Přípravek Zirabev přidáný k chemoterapii na bázi platiny 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 Zirabev v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledvin.

Přípravek Zirabev 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 Zirabev musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním

cytostatických léčivých přípravků.

### Dávkování

#### Metastazující kolorektální karcinom (metastatic carcinoma of the colon or rectum, mCRC)

Doporučená dávka přípravku Zirabev podávaného ve formě intravenózní infuze je buď 5 mg/kg nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každé 2 týdny, nebo 7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každé 3 týdny.

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

#### Metastazující karcinom prsu (metastatic breast cancer, mBC)

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

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

#### Nemalobuněčné karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC)

##### *První linie léčby nedlaždicového NSCLC v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny*

Přípravek Zirabev se podává spolu s chemoterapií na bázi platiny, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává přípravek Zirabev samotný až do progresu onemocnění.

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

Klinický přínos u pacientů s NSCLC 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 progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

#### Pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledvin (metastatic renal cell cancer, mRCC)

Doporučená dávka přípravku Zirabev je 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

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

#### Karcinom děložního čípku

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

Doporučená dávka přípravku Zirabev je 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

#### Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

U starších pacientů není potřeba upravovat dávkování.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Bezpečnost a účinnost nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena (viz bod 5.2).

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Použití bevacizumabu v indikaci k léčbě nádorových onemocnění tlustého střeva, rekta, prsu, plic, vaječníků, vejcovodů, pobříšnice, děložního čípku a ledvin u pediatrické populace není relevantní.

### Způsob podání

Přípravek Zirabev je určen k intravenóznímu podání. První dávka 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 Zirabev 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 křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány (nebo vyznačeny) v pacientově dokumentaci.

### 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 kolorektálním karcinomem rizikovým faktorem gastrointestinální perforace, a proto má být těmto pacientům během léčby věnována zvýšená pozornost. Dříve provedená radiace

je rizikovým faktorem gastrointestinální perforace při léčbě bevacizumabem u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. Všechny pacientky s GI perforací prodělaly předchozí radiaci. Léčba má 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 vaginou a jakoukoli částí GI traktu (gastrointestinálně-vaginální píštěle). Dříve provedená radiace je významným rizikovým faktorem vzniku GI-vaginální píštěle a všechny pacientky s GI-vaginální píštělí podstoupily předchozí radiaci. Rekurence nádorového onemocnění v oblasti předchozí radiace je dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GI-vaginální píštěle.

#### Non-GI píštěle (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem mohou mít pacienti zvýšené riziko vzniku píštěle. U pacientů s tracheoesofageální píštělí nebo jakoukoli píštělí stupně 4 [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory – „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI-CTCAE v.3)] trvale ukončete léčbu přípravkem Zirabev. O pokračujícím použití bevacizumabu u pacientů s jinými píštělemi jsou k dispozici jen omezené údaje.

V případě vnitřní píštěle nepocházející z gastrointestinálního traktu je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Zirabev.

#### 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 velké operaci, nebo do té doby, než se rána po operaci zcela zahojí. U pacientů, u kterých se vyskytnou během léčby komplikace při hojení ran, musí být léčba přerušena, dokud se rána zcela nezahojí. Léčba má být přerušena 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 ran, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle. Pokud u pacienta vznikne nekrotizující fasciitida, musí být ukončena léčba přípravkem Zirabev a neprodleně zahájena vhodná terapie.

#### Hypertenze (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byla zaznamenána zvýšená incidence hypertenze. Klinické údaje vztahující se k bezpečnosti naznačují, že incidence hypertenze pravděpodobně závisí na dávce. Preexistující hypertenze má být před zahájením léčby přípravkem Zirabev adekvátně korigována. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se účinku bevacizumabu u pacientů s neléčenou hypertenzí na začátku léčby.

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 režimem chemoterapie na bázi cisplatin. Podávání přípravku Zirabev má být trvale ukončeno v případě, že zdravotně významnou hypertenzí nelze dostatečně zvládnout antihypertenzní léčbou nebo jestliže se u pacienta objeví hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie.

### Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (viz bod 4.8)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu PRES, vzácně se vyskytující neurologické poruchy, která se mimo jiné může projevovat těmito známkami a příznaky: epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu, porucha zraku nebo kortikální slepota, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. K potvrzení diagnózy syndromu PRES je nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí magnetické rezonance (MRI). U pacientů, u nichž se rozvine syndrom PRES, se doporučuje ukončení terapie přípravkem Zirabev a léčba specifických příznaků včetně kontroly hypertenze. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu PRES není známa.

### Proteinurie (viz bod 4.8)

Pacienti s hypertenzí v anamnéze mohou mít během léčby bevacizumabem zvýšené riziko vzniku proteinurie. Bylo prokázáno, že proteinurie všech stupňů [dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod amerického Národního ústavu pro zhoubné nádory – „US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI-CTCAE v.3)] může souviset s dávkou. Před zahájením léčby a během léčby se doporučuje monitorovat proteinurii provedením 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 vyšší incidence arteriální tromboembolie, včetně cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak 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 tromboembolii, diabetes nebo jsou starší než 65 let, mají v průběhu léčby zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických reakcí. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem Zirabev zvýšenou pozornost.

U pacientů, u kterých se vyskytnou arteriální tromboembolické reakce, je nutné léčbu trvale ukončit.

### Žilní tromboembolie (viz bod 4.8)

Při léčbě bevacizumabem může být u pacientů riziko vzniku žilních tromboembolických reakcí včetně plicní embolie.

Pacientky, které jsou léčeny bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou z důvodu přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazujícího karcinomu děložního čípku, mohou mít zvýšené riziko žilních tromboembolických příhod.

U pacientů s život ohrožující (stupeň 4) tromboembolickou reakcí, včetně plicní embolie (NCI-CTCAE v.3), má být léčba přípravkem Zirabev ukončena. Pacienty s tromboembolickou reakcí stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) je třeba pečlivě sledovat.

### Krvácení

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

Pacienti s neléčenými metastázami v CNS byli na základě zobrazovacích vyšetření nebo známek a příznaků rutinně vyloučeni z klinických studií s bevacizumabem. 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 příznakům krvácení do CNS a léčba přípravkem Zirabev má být v případech nitrolebního krvácení ukončena.

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se bezpečnostního profilu bevacizumabu u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou nebo získanou koagulopatií 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 postupovat před zahájením léčby opatrně. Avšak u pacientů, u kterých se během léčby objevila žilní trombóza, nebyla při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu zaznamenána zvýšená četnost krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3).

#### Plicní krvácení / hemoptýza

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

#### Městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF) (viz bod 4.8)

V klinických studiích byly zaznamenány reakce odpovídající CHF. Nález se pohybovaly od asymptomatického poklesu ejekční frakce levé komory po symptomatické CHF vyžadující léčbu nebo hospitalizaci. Opatrnost je nutná při léčbě přípravkem Zirabev u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako jsou preexistující koronární nemoc nebo městnavé srdeční selhání.

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

U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali léčbu antracykliny a kteří nebyli dříve léčení antracykliny, nebylo ve skupině léčené antracyklinem + bevacizumabem pozorováno zvýšení incidence CHF jakéhokoli stupně ve srovnání s léčbou samotnými antracykliny. CHF 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 konzistentní 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 chemoterapie a bevacizumabem byla ve srovnání se samotnou chemoterapií pozorována zvýšená četnost těžké neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce se těžkou neutropenií nebo bez těžké neutropenie (včetně některých fatálních případů). Bylo to pozorováno zejména při léčbě v kombinaci s terapií na bázi platiny nebo taxanů u NSCLC nebo mBC a při léčbě v kombinaci s paklitaxelem a topotekanem u přetrvávajícího, rekurentního nebo metastazující karcinomu děložního čípku.

#### Hypersenzitivní reakce / reakce na infuzi (viz bod 4.8)

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

## Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ) (viz bod 4.8)

U onkologických pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy ONJ. Většina těchto pacientů byla dříve nebo současně léčena intravenózními bisfosfonáty, u kterých je ONJ známým rizikem. Při současném nebo následném podávání přípravku Zirabev a intravenózních bisfosfonátů je nutná zvýšená opatrnost.

Známým rizikovým faktorem jsou také invazivní stomatologické zákroky. Před zahájením léčby přípravkem Zirabev má být zváženo stomatologické vyšetření a přiměřené preventivní stomatologické ošetření. U pacientů, kteří dříve byli nebo jsou léčeni intravenózními bisfosfonáty, by pokud možno neměly být prováděny invazivní stomatologické zákroky.

## Intravitreální podání

Léková forma přípravku Zirabev není určena k intravitreálnímu podání.

## Poruchy oka

Po neschváleném intravitreálním podání bevacizumabu připraveného z injekčních lahviček schválených k intravenóznímu podání onkologickým pacientům byly hlášeny jednotlivé i vícečetné případy závažných očních nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnovaly infekční endoftalmitidu, nitrooční záněty, jako jsou sterilní endoftalmitida, uveitida a vitritida, odchlípení sítnice, trhliny pigmentového epitelu sítnice, zvýšený nitrooční tlak, nitrooční krvácení jako sklivcové krvácení nebo retinální krvácení a krvácení spojivky. Některé z těchto účinků vyústily ve ztrátu zraku různého stupně včetně trvalé slepoty.

## Systémové účinky po intravitreálním podání

Po intravitreální anti-VEGF léčbě bylo pozorováno snížení koncentrace cirkulujícího VEGF. Po intravitreální injekci inhibitorů VEGF byly hlášeny systémové nežádoucí účinky zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické reakce.

## Selhání vaječníků / fertilita

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

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

### Vliv cytostatik na farmakokinetiku bevacizumabu

Výsledky populačních farmakokinetických analýz neukázaly žádné klinicky relevantní 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, karboplatinou/paklitaxelem, kapecitabinem, doxorubicinem nebo cisplatinou/gemcitabinem).

### Vliv bevacizumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

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

### Kombinace bevacizumabu a sunitinib-malátu

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

MAHA je hemolytická porucha, která se může projevit fragmentací erytrocytů, anémií a trombocytopenií. U některých z těchto pacientů byly kromě toho pozorovány hypertenze (včetně hypertenzní krize), zvýšená hladina kreatininu a neurologické symptomy. Všechny tyto nálezy byly po ukončení léčby bevacizumabem a sunitinib-malátem reverzibilní (viz hypertenze, proteinurie, syndrom PRES v bodě 4.4).

### Kombinace s terapiemi na bázi platiny nebo taxanů (viz body 4.4 a 4.8)

Zvýšená četnost těžké neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce s těžkou neutropenií nebo bez ní (včetně několika fatálních případů) byla pozorována zejména u pacientů léčených kvůli NSCLC nebo mBC terapiemi na bázi platiny nebo taxanů.

### Radioterapie

Bezpečnost a účinnost při současné léčbě radioterapií a bevacizumabem nebyla stanovena.

### Monoklonální protilátky proti EGFR v kombinaci s režimy chemoterapie s bevacizumabem

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě mCRC v kombinaci s chemoterapií zahrnující bevacizumab. Výsledky randomizovaných studií fáze III PACCE a CAIRO-2 u pacientů s mCRC naznačují, že použití 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 progresu a/nebo celkového přežití a se zvýšenou toxicitou.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

Údaje z klinických studií týkající se podávání bevacizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně malformací (viz bod 5.3). Je známo, že IgG prostupují placentou. Předpokládá se, že bevacizumab inhibuje angiogenezi u plodu, a proto existuje podezření, že při podávání v těhotenství může způsobit závažné vrozené vady. 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). Bevacizumab je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

### Kojení

Není známo, zda se bevacizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož se mateřské IgG vylučují do mléka a bevacizumab by mohl poškodit růst a vývoj dítěte (viz bod 5.3), je nutné, aby ženy během léčby přestaly kojit a nekojily alespoň po dobu dalších šesti měsíců po poslední dávce bevacizumabu.



## Fertilita

Studie toxicity po opakovaném podávání u zvířat ukázaly, že bevacizumab může mít nežádoucí účinek na fertilitu žen (viz bod 5.3). V hodnocení fáze III s adjuvantní léčbou pacientů s karcinomem tlustého střeva prokázala substudie u premenopauzálních žen vyšší incidenci nových případů ovariálního selhání ve skupině s bevacizumabem v porovnání s kontrolní skupinou. Po ukončení léčby bevacizumabem se u většiny pacientek funkce vaječníků upravila. Dlouhodobé účinky léčby bevacizumabem na fertilitu nejsou známy.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nejzávažnější nežádoucí 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 klinických studiích u pacientů léčených bevacizumabem byly hypertenze, únava nebo astenie, průjem a bolest břicha.

Analýzy klinických údajů vztahujících se k bezpečnosti naznačují, že výskyt hypertenze a proteinurie při léčbě bevacizumabem je pravděpodobně závislý na dávce.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě spadají do následujících kategorií frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); 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.

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

- porovnáním incidencí zaznamenaných mezi léčebnými rameny klinických studií (s alespoň 10% rozdílem oproti kontrolnímu rameni u účinků stupně 1–5 dle NCI-CTCAE, nebo s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni u účinků stupně 3–5 dle NCI-CTCAE),
- v poregistračních studiích bezpečnosti,
- ve spontánních hlášeních,
- v epidemiologických studiích / neintervenčních nebo observačních studiích,
- nebo hodnocením hlášení o jednotlivých případech.

V tabulce 2 jsou dle frekvence uvedeny těžké nežádoucí účinky. Těžké účinky jsou definovány

jako nežádoucí účinky stupně 3–5 dle NCI-CTCAE s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni v klinických studiích. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné nebo závažné.

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

Nežádoucí účinky jsou v tabulkách uvedeny v příslušné kategorii frekvence dle nejvyšší incidence v kterékoli indikaci.

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

Některé z uvedených nežádoucích účinků lze často pozorovat při chemoterapii, avšak bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickými látkami může tyto účinky zhoršovat. To například zahrnuje syndrom palmoplantární erytrodysestezie při léčbě s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo kapecitabinem, periferní senzoricou neuropatii při léčbě paklitaxelem nebo oxaliplatinou, poruchy nehtů nebo alopecii při léčbě paklitaxelem a paronychiem při léčbě erlotinibem.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Infekce a infestace		Sepse, absces <sup>b,d</sup> , celulitida, infekce, infekce močových cest		Nekrotizující fasciitida <sup>a</sup>		
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>b</sup> , trombocytopenie	Anémie, lymfopenie				
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita, reakce na infuzi <sup>a,b,d</sup>				
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, hypomagnezemie, hyponatremie	Dehydratace				
Poruchy nervového systému	Periferní senzoricá neuropatie <sup>b</sup> , dysartrie, bolest hlavy, dysgeuzie	Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence		Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie <sup>a,b,d</sup>	Hypertenzní encefalopatie <sup>a</sup>	
Poruchy oka	Porucha oka, zvýšené slzení					
Srdeční poruchy		Městnavé srdeční selhání <sup>b,d</sup> , supraventrikulární tachykardie				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Cévní poruchy	Hypertenze <sup>b,d</sup> , tromboembolie (žilní) <sup>b,d</sup>	Tromboembolie (arteriální) <sup>b,d</sup> , krvácení <sup>b,d</sup> , hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie <sup>a,b</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, rinitida, epistaxe, kašel	Plicní krvácení / hemoptýza <sup>b,d</sup> , plicní embolie, hypoxie, dysfonie <sup>a</sup>				Plicní hypertenze <sup>a</sup> , perforace nosní přepážky <sup>a</sup>
Gastrointestinální poruchy	Rektální krvácení, stomatitida, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	Gastrointestinální perforace <sup>b,d</sup> , intestinální perforace, ileus, střevní obstrukce, rektovaginální píštěl <sup>d,e</sup> , gastrointestinální porucha, proktalgie				Gastrointestinální vřed <sup>a</sup>
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku <sup>a,b</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Komplikace při hojení ran <sup>b,d</sup> , exfoliativní dermatitida, suchá kůže, změny barvy kůže	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie	Píštěl <sup>b,d</sup> , svalová slabost, bolest zad				Osteonekróza čelistí <sup>a,b</sup> Nemandibulární osteonekróza <sup>a,f</sup>
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie <sup>b,d</sup>					
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Ovariální selhání <sup>b,c,d</sup>	Bolest v oblasti pánve				
Vrozené, familiální a genetické vady						Fetální abnormality <sup>a,b</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava, pyrexie, bolest, zánět sliznice	Letargie				
Vyšetření	Snížená hmotnost					

Pokud byly příhody zaznamenány v klinických studiích ve všech stupních i stupních 3–5 nežádoucích účinků přípravku, byla hlášena nejvyšší frekvence pozorovaná u pacientů. Údaje nejsou upravené

s ohledem na různé trvání léčby.

<sup>a</sup> Blíže informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh“.

<sup>b</sup> Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické reakce).

<sup>c</sup> Dle substudie ve studii NSABP C-08 s 295 pacienty

<sup>d</sup> Další informace naleznete níže v bodě „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.

<sup>e</sup> Rektovaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

<sup>f</sup> Pozorováno pouze u pediatrické populace.

**Tabulka 2 Závažné nežádoucí účinky rozdělené dle frekvence**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Infekce a infestace		Sepse, celulitida, absces <sup>a,b</sup> , infekce, infekce močových cest				Nekrotizující fasciitida <sup>c</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, leukopenie, neutropenie <sup>a</sup> , trombocytopenie	Anémie, lymfopenie				
Poruchy imunitního systému						Hypersenzitivita, reakce na infuzi <sup>a,b,c</sup>
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace, hyponatremie				
Poruchy nervového systému	Periferní senzorycká neuropatie <sup>a</sup>	Cévní mozková příhoda, synkopa, somnolence, bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie <sup>a,b,c</sup> , hypertenzní encefalopatie <sup>c</sup>
Srdeční poruchy		Městnavé srdeční selhání <sup>a,b</sup> , supraventrikulární tachykardie				
Cévní poruchy	Hypertenze <sup>a,b</sup>	Tromboembolie arteriální <sup>a,b</sup> , krvácení <sup>a,b</sup> , tromboembolie (žilní) <sup>a,b</sup> , hluboká žilní trombóza				Renální trombotická mikroangiopatie <sup>b,c</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní krvácení / hemoptýza <sup>a,b</sup> , plicní embolie, epistaxe, dyspnoe, hypoxie				Plicní hypertenze <sup>c</sup> , perforace nosní přepážky <sup>c</sup>
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	Intestinální perforace, ileus, střevní obstrukce,				Gastrointestinální perforace <sup>a,b</sup> , gastrointestinální vřed <sup>c</sup> ,

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
		rektovaginální píštěl <sup>c,d</sup> , gastrointestinální porucha, stomatitida, proktalgie				rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest						Perforace žlučníku <sup>b,c</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Komplikace při hojení ran <sup>a,b</sup> , syndrom palmoplantární erytrodysestezie				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Píštěl <sup>a,b</sup> , myalgie, artralgie, svalová slabost, bolest zad				Osteonekróza čelisti <sup>b,c</sup>
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie <sup>a,b</sup>				
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Bolest v oblasti pánve				Ovariální selhání <sup>a,b</sup>
Vrozené, familiální a genetické vady						Fetální abnormality <sup>a,c</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava	Bolest, letargie, zánět sliznice				

V tabulce 2 jsou dle frekvence uvedeny těžké nežádoucí účinky. Těžké účinky jsou definovány jako nežádoucí účinky stupně 3–5 dle NCI-CTCAE s alespoň 2% rozdílem oproti kontrolnímu rameni v klinických studiích. V tabulce 2 jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci jako klinicky významné nebo těžké. Tyto klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích, ale účinky stupně 3–5 nespĺnily hranici alespoň 2% rozdílu oproti kontrolnímu rameni. Do tabulky 2 jsou také zahrnuty klinicky významné nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze po uvedení přípravku na trh, a proto frekvence ani stupeň dle NCI-CTCAE nejsou známy. Tyto klinicky významné účinky jsou proto uvedeny v tabulce 2 ve sloupci označeném „Frekvence není známa“.

<sup>a</sup> Pojmy zastupují skupinu příhod, které spíše popisují zdravotní koncepci než jednotlivý stav nebo preferovaný termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tato skupina lékařských pojmů může zahrnovat stejnou základní patofyziologii (např. arteriální tromboembolické reakce zahrnují cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, tranzitorní ischemickou ataku a další arteriální tromboembolické reakce).

<sup>b</sup> Další informace naleznete níže v bodě „Další informace o vybraných závažných nežádoucích účincích“.

<sup>c</sup> Bližší informace naleznete v tabulce 3 „Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh“.

<sup>d</sup> Rektovaginální píštěle jsou nejčastěji se vyskytující píštěle v kategorii GI-vaginálních píštělí.

#### Popis vybraných závažných nežádoucích účinků

##### Gastrointestinální (GI) perforace a píštěle (viz bod 4.4)

Bevacizumab je spojován se závažnými případy gastrointestinální perforace.

Gastrointestinální perforace byly v klinických studiích uváděny s incidencí méně než 1 % u pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic, až 1,3 % u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, až 2,0 % u pacientů s metastazujícím karcinomem ledvin nebo pacientek s karcinomem vaječníků a až 2,7 % (včetně gastrointestinálních píštělí a abscesů) u 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, z nichž všechny dříve podstoupily radiaci 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, nádorovou nekrózou, divertikulitidou, nebo kolitidou související s chemoterapií.

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

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

#### GI-vaginální píštěle ve studii GOG-0240

Ve studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byla incidence GI-vaginální píštěle 8,3 % u pacientek léčených bevacizumabem a 0,9 % u kontrolní skupiny pacientek, u všech těchto pacientek byla dříve provedena radiace pánve. Frekvence 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 bez rekurence v oblasti předchozí radiace (3,6 %). Odpovídající frekvence u kontrolní skupiny léčené samotnou chemoterapií byly 1,1 % versus 0,8 %. Pacientky, u kterých dojde k rozvoji GI-vaginální píštěle, mohou mít také střevní obstrukce a mohou potřebovat chirurgický zákrok včetně odlehčující stomie.

#### Non-GI píštěle (viz bod 4.4)

Použití bevacizumabu bylo spojeno se závažnými případy píštělí včetně 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 častá ( $\geq 0,1$  % až  $< 1$  %) hlášení píštělí, které postihují jiné oblasti těla než gastrointestinální trakt (například bronchopleurální a žlučové píštěle), byly zaznamenány napříč různými indikacemi. Píštěle byly hlášeny rovněž po uvedení přípravku na trh.

Účinky byly hlášeny v různých časových bodech během léčby v rozmezí od jednoho týdne až po více než 1 rok od zahájení léčby bevacizumabem, většina účinků se projevuje v prvních 6 měsících léčby.

#### Hojení ran (viz bod 4.4)

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

U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem nebylo v klinických studiích pozorováno zvýšené riziko pooperačního krvácení nebo komplikací při hojení ran u těch z nich, kteří podstoupili

velkou operaci 28–60 dnů před zahájením léčby bevacizumabem. Pokud byl pacient léčen bevacizumabem v době operace, byla pozorována vyšší incidence pooperačního krvácení nebo komplikací při hojení ran v průběhu 60 dnů od velké operace. Incidence se pohybovala od 10 % (4/40) do 20 % (3/15).

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

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

V klinických studiích s karcinomem vaječníků byly komplikace při 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, byla celková incidence hypertenze (všech stupňů) až 42,1 % v ramenech s bevacizumabem ve srovnání s až 14 % v kontrolních ramenech. Celková incidence hypertenze stupně 3 a 4 dle NCI-CTC se u pacientů léčených bevacizumabem pohybovala mezi 0,4 % a 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 byla pozorována hypertenze všech stupňů u 77,3 % pacientů, kterým byl podáván bevacizumab v kombinaci s erlotinibem v první linii léčby nedlaždicového NSCLC s aktivujícími mutacemi 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. Příhody hypertenze stupně 4 nebo 5 nebyly hlášeny.

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

Velmi vzácně byly hlášeny případy hypertenzní encefalopatie, z nichž některé byly fatální.

Riziko hypertenze spojené s léčbou bevacizumabem nekorelovalo se stavem pacientů v okamžiku zahájení léčby, základním onemocněním nebo konkomitantní léčbou.

#### Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.4)

U pacientů léčených bevacizumabem byly vzácně hlášeny známky a příznaky odpovídající syndromu PRES, vzácně se vyskytující neurologické poruchy. Projevy mohou zahrnovat epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu, poruchu zraku nebo kortikální slepotu, společně s hypertenzí nebo bez hypertenze. Klinické projevy syndromu PRES jsou často nespecifické, a proto je k potvrzení diagnózy nutné provedení zobrazovacího vyšetření mozku, přednostně pomocí MRI.

U pacientů se syndromem PRES 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 dnů po ukončení léčby, i když někteří pacienti měli určité neurologické následky. Bezpečnost opětovného zahájení terapie bevacizumabem u pacientů s předchozím výskytem syndromu PRES není známa.

V klinických studiích bylo hlášeno 8 případů syndromu PRES. Dva z těchto osmi případů nebyly

potvrzeny pomocí MRI.

#### 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 po nefrotický syndrom, 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 Zirabev se doporučuje vyšetřit proteinurii. Ve většině klinických studií vedly hladiny bílkoviny v moči  $\geq 2$  g/24 hodin k pozastavení podávání bevacizumabu až do úpravy na  $< 2$  g/24 hodin.

#### Krvácení (viz bod 4.4)

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

V klinické studii u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinodem děložního čípku (GOG-0240) byly hlášeny krvácivé 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.

Hemoragické reakce, které byly pozorovány v klinických studiích, byly většinou krvácení související s nádorem (viz níže) a menší mukokutánní krvácení (například epistaxe).

#### Krvácení související s nádorem (viz bod 4.4)

Velké nebo masivní plicní krvácení / hemoptýza bylo v klinických studiích pozorováno především u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Mezi možné rizikové faktory patří histologický nález dlaždicových buněk, léčba antirevmatiky/antiflogistiky, léčba antikoagulancii, předchozí radioterapie, léčba bevacizumabem, anamnéza aterosklerózy, centrální lokalizace nádoru a kavitace nádorů 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 NSCLC se známým histologickým nálezem dlaždicových buněk nebo s histologickým nálezem smíšeného typu s převahou dlaždicových buněk byli z následujících studií fáze III vyloučeni, zatímco pacienti s neznámou histologií nádoru byli zařazeni.

U pacientů s NSCLC s vyloučením predominantní dlaždicové histologie byla frekvence účinků všech stupňů až 9,3 % při léčbě bevacizumabem plus chemoterapií ve srovnání s až 5 % u pacientů léčených samotnou chemoterapií. 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 krvácení z konečníku a melény. Tyto případy krvácení byly hodnoceny jako krvácení související s nádorem.

Krvácení související s nádorem bylo vzácně pozorováno i u jiných typů nádorů a v jiných lokalizacích nádorů, včetně případů krvácení do centrálního nervového 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 randomizovaných klinických studiích. 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 mozkovými metastázami v porovnání s 1 případem (stupeň 5) z celkového počtu 96 pacientů (1 %), kteří nebyli vystaveni bevacizumabu. Ve dvou následujících studiích u pacientů s léčenými mozkovými metastázami (do kterých bylo zařazeno přibližně 800 pacientů) byl v době průběžné bezpečnostní 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 mukokutánní krvácení pozorováno až u 50 % bevacizumabem léčených pacientů. Nejčastěji se jednalo o epistaxi stupně 1 dle NCI-CTCAE v.3, která trvala méně než 5 minut, odezněla bez lékařského zákroku a nevyžadovala žádné změny léčby bevacizumabem. Dle klinických údajů vztahujících se k bezpečnosti se zdá, že incidence menšího mukokutánního krvácení (např. epistaxe) může být závislá na dávce.

Bylo rovněž zaznamenáno méně časté menší mukokutánní krvácení v jiných lokalitách, jako je krvácení z dásní nebo vaginální krvácení.

#### Tromboembolie (viz bod 4.4)

##### *Arteriální tromboembolie*

U pacientů léčených bevacizumabem byla napříč indikacemi pozorována zvýšená incidence arteriálních tromboembolických reakcí, včetně cévních mozkových příhod, infarktů myokardu, tranzitorních ischemických atak a dalších arteriálních tromboembolických reakcí.

V klinických studiích dosahovala celková incidence arteriálních tromboembolických reakcí v ramenech s bevacizumabem až 3,8 % ve srovnání s až 2,1 % v kontrolních ramenech s chemoterapií. Úmrtí bylo hlášeno u 0,8 % pacientů léčených bevacizumabem ve srovnání s 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Cévní mozkové příhody (včetně tranzitorních ischemických atak) byly hlášeny až u 2,7 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s až 0,5 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Infarkt myokardu byl hlášen až u 1,4 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s 0,7 % pacientů léčených samotnou chemoterapií.

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

##### *Žilní tromboembolie*

Incidence žilních tromboembolických reakcí v klinických studiích byla podobná u pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s pacienty léčenými v kontrolních ramenech samotnou chemoterapií. Žilní tromboembolické reakce zahrnují hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a tromboflebitidu.

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

Žilní tromboembolické reakce 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 klinickém hodnocení 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.

U pacientů, kteří prodělali žilní tromboembolickou reakci, může být větší riziko recidivy, pokud jsou léčeni bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií než při léčbě samotnou chemoterapií.

#### Městnavé srdeční selhání (CHF)

V klinických studiích s bevacizumabem bylo městnavé srdeční selhání (CHF) pozorováno u všech dosud hodnocených indikací pro nádorová onemocnění, ale vyskytovalo se především u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Ve čtyřech studiích fáze III (AVF2119g, E2100, BO17708 a AVF3694g) u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu bylo CHF stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) hlášeno až u 3,5 % pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání až s 0,9 % v kontrolních ramenech. U pacientů ve studii AVF3694g, kteří dostali antracykliny souběžně s bevacizumabem, byla incidence CHF 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 CHF 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 mBC rozvinulo CHF, došlo po odpovídající farmakologické léčbě k úpravě příznaků a/nebo funkce levé srdeční komory.

Z většiny klinických studií s bevacizumabem byli vyloučeni pacienti s preexistujícím CHF stupně II–IV dle klasifikace NYHA (New York Heart Association), u této populace proto nejsou k dispozici žádné údaje o riziku CHF.

Předchozí expozice antracyklinům a/nebo radiace hrudní stěny mohou být možnými rizikovými faktory vzniku CHF.

Zvýšená incidence CHF byla pozorována v klinických studiích u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem, pokud dostali bevacizumab a doxorubicin v kumulativní dávce vyšší než 300 mg/m<sup>2</sup>. Toto klinické hodnocení fáze III porovnávalo rituximab/cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison (R-CHOP) plus bevacizumab a R-CHOP bez bevacizumabu. I když incidence CHF 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<sup>2</sup> v kombinaci s bevacizumabem, zvážit pečlivé klinické pozorování s příslušným vyhodnocením srdečních funkcí.

#### Hypersenzitivní reakce / reakce na infuzi (viz bod 4.4 a níže uvedené zkušenosti po uvedení na trh)

V některých klinických studiích 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 studiích 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 až s 13 % pacientek léčených paklitaxelem a topotekanem.

#### Ovariální selhání / fertilita (viz body 4.4 a 4.6)

Ve studii fáze III NSABP C-08 s bevacizumabem v adjuvantní léčbě pacientů s karcinomem tlustého

střeva byla incidence nových případů ovariálního selhání, které bylo definováno jako amenorea trvající 3 měsíce nebo déle, hladina FSH  $\geq 30$  mIU/ml a negativní těhotenský test na  $\beta$ -HCG v séru, vyhodnocena u 295 premenopauzálních žen. Nové případy ovariálního selhání byly hlášeny u 2,6 % pacientek ve skupině s režimem mFOLFOX-6 ve srovnání s 39 % ve skupině s režimem mFOLFOX-6 + bevacizumab. Po ukončení léčby bevacizumabem se funkce vaječníků upravila u 86,2 % těchto hodnotitelných žen. Dlouhodobý účinek léčby bevacizumabem na fertilitu není znám.

#### Laboratorní odchylky

S léčbou bevacizumabem může souviset snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů a přítomnost bílkoviny v moči.

Napříč klinickými studiemi byly zaznamenány následující laboratorní abnormality 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, snížená hladina hemoglobinu, hypokalemie, hyponatremie, snížený počet leukocytů, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Klinická hodnocení prokázala, že přechodná zvýšení kreatininu v séru (v rozsahu mezi 1,5–1,9násobku výchozí hladiny), s proteinurií i bez proteinurie, souvisejí s použitím bevacizumabu. Pozorované zvýšení kreatininu v séru nesouviselo s vyšší incidencí klinických projevů poruchy funkce ledvin u pacientů léčených bevacizumabem.

#### Další zvláštní populace

##### Starší pacienti

V randomizovaných klinických studiích byl věk pacienta  $> 65$  let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriálních tromboembolických reakcí včetně cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a infarktů myokardu. Dalšími účinky pozorovanými s vyšší frekvencí při léčbě bevacizumabem u pacientů nad 65 let než u pacientů ve věku  $\leq 65$  let byly leukopenie a trombocytopenie stupně 3–4 (NCI-CTCAE v.3) a neutropenie všech stupňů, průjem, nauzea, bolest hlavy a únava (viz body 4.4 a 4.8, odstavec Tromboembolie). V jednom klinickém hodnocení byla incidence hypertenze stupně  $\geq 3$  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 sensorická neuropatie, proteinurie a hypertenze a jejich výskyt byl minimálně o 5 % vyšší v rameni CT + BV u pacientek ve věku  $\geq 65$  let léčených bevacizumabem ve srovnání s pacientkami ve věku  $< 65$  let léčenými bevacizumabem.

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

##### Pediatriká populace

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

Ve studii BO25041 s bevacizumabem přidaným k postoperační radioterapii se současně podávaným temozolomidem adjuvantně u pediatrických pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním, infratentoriálním, cerebelárním nebo pedunkulárním high-grade gliomem byl bezpečnostní profil srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých s jinými typy nádoru léčených bevacizumabem.

Ve studii BO20924 bevacizumabu se současnou standardní léčbou sarkomu měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu byl bezpečnostní profil u dětí léčených bevacizumabem srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých léčených bevacizumabem.

Bevacizumab není schválen k použití u pacientů do 18 let. V publikované literatuře se uvádí, že u pacientů do 18 let léčených bevacizumabem byly pozorovány případy non-mandibulární osteonekrózy.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů (SOC)	Účinek (frekvence*)
Infekce a infestace	Nekrotizující fasciitida, obvykle po předchozích komplikacích při hojení ran, gastrointestinální perforaci nebo vzniku píštěle (vzácné) (viz také bod 4.4)
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi (není známo); s následujícími možnými souběžnými projevy: dyspnoe / ztížené dýchání, návaly horka / zrudnutí / vyrážka, hypotenze nebo hypertenze, desaturace kyslíkem, bolest na hrudi, ztuhlost a nauzea/zvracení (viz také výše bod 4.4 a Hypersenzitivní reakce / reakce na infuzi)
Poruchy nervového systému	Hypertenzní encefalopatie (velmi vzácné) (viz také bod 4.4 a Hypertenze v bodě 4.8) Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES), (vzácné) (viz také bod 4.4)
Cévní poruchy	Renální trombotická mikroangiopatie, která může být klinicky manifestovaná proteinurií (není známo) při současném podávání sunitinibu nebo bez něj. Další informace o proteinurii viz bod 4.4 a proteinurie v bodě 4.8.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Perforace nosní přepážky (není známo) Plicní hypertenze (není známo) Dysfonie (časté)
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální vřed (není známo)
Poruchy jater a žlučových cest	Perforace žlučníku (není známo)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	U pacientů léčených bevacizumabem byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (ONJ), ve většině případů u pacientů se známými rizikovými faktory ONJ, zejména expozicí intravenózním bisfosfonátům a/nebo anamnézou stomatologického onemocnění, které vyžadovalo invazivní stomatologické zákroky (viz také bod 4.4).
	U pediatrických pacientů léčených bevacizumabem byly pozorovány případy non-mandibulární osteonekrózy (viz bod 4.8, Pediatrická populace).
Vrozené, familiální 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 údajů 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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší dávka testovaná u člověka (20 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná intravenózně každé 2 týdny) byla u několika pacientů spojena s těžkou migrénou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01X C07

Zirabev je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 regresii vaskularizace nádorů, normalizuje přetrvávající nádorovou 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 nádorovým onemocněním, včetně tlustého střeva, prsu, pankreatu a prostaty. Byla inhibována progresse metastazujícího onemocnění a snížena mikrovaskulární permeabilita.

### Klinická účinnost

#### Metastazující kolorektální karcinom (mCRC)

Bezpečnost a účinnost doporučené dávky (5 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny) při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu byly hodnoceny ve třech randomizovaných klinických studiích s aktivně léčenou kontrolní skupinou v kombinaci s chemoterapií první linie na bázi fluoropyrimidinu. Bevacizumab byl kombinován se dvěma chemoterapeutickými režimy:

- AVF2107g: týdenní režim irinotekan / bolus fluoruracil / kyselina folinová (IFL) po dobu celkem 4 týdnů během každého 6týdenního cyklu (režim Saltz);
- AVF0780g: v kombinaci s bolusem fluoruracil / kyselinou folinovou (5-FU/LV) po dobu celkem 6 týdnů během každého 8týdenního cyklu (režim Roswell Park);
- AVF2192g: v kombinaci s bolusem 5-FU/FA po dobu celkem 6 týdnů během každého

8týdenního cyklu (režim Roswell Park) u pacientů, kteří nebyli optimálními kandidáty pro léčbu první linie irinotekanem.

Byly provedeny další tři studie s bevacizumabem u pacientů s mCRC: v první linii (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 dávkovacích režimech v kombinaci s FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatinou), XELOX (kapecitabin/oxaliplatinou) a fluorpyrimidinem/irinotekanem a fluorpyrimidinem/oxaliplatinou:

- 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 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 a 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 onemocnění po léčbě bevacizumabem v první linii. Použití režimu s irinotekanem nebo oxaliplatinou bylo zvoleno v závislosti na použití oxaliplatinu nebo irinotekanu v první linii.

#### AVF2107g

Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze III s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v kombinaci s IFL jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Osm set třináct pacientů bylo randomizováno k podávání IFL + placebo (rameno 1) nebo IFL + bevacizumabu (5 mg/kg každé 2 týdny, rameno 2). Třetí skupina 110 pacientů dostávala bolus 5-FU/FA + bevacizumab (rameno 3). Tak jak bylo stanoveno na začátku, do ramene 3 se již nezařazovali noví pacienti, jakmile byla stanovena bezpečnost léčby bevacizumabem s režimem IFL a uznána za přijatelnou. Se všemi léčbami se pokračovalo až do progresu onemocnění. Celkový průměrný věk byl 59,4 roku; stav výkonnosti podle ECOG byl u 56,6 % pacientů 0, u 43 % měl hodnotu 1 a u 0,4 % hodnotu 2. 15,5 % pacientů podstoupilo předchozí radioterapii a 28,4 % podstoupilo předchozí chemoterapii.

Primární proměnnou účinnosti v hodnocení bylo celkové přežití. Přidání bevacizumabu k IFL způsobilo statisticky významné prodloužení celkového přežití, přežití bez progresu a celkové četnosti odpovědí (viz tabulka 4). Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech předem specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch definovaných podle věku, pohlaví, stavu výkonnosti, 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 účinnosti ve studii hodnocení AVF2107g

	AVF2107g	
	Rameno 1 IFL + placebo	Rameno 2 IFL + bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	411	402

Celkové přežití		
Medián doby (měsíce)	15,6	20,3
95% CI	14,29–16,99	18,46–24,18
Poměr rizik <sup>b</sup>	0,660 (p-hodnota = 0,00004)	
Přežití bez progresse		
Medián doby (měsíce)	6,2	10,6
Poměr rizik	0,54 (p-hodnota < 0,0001)	
Celková četnost odpovědí		
Četnost (%)	34,8	44,8
	(p-hodnota = 0,0036)	

<sup>a</sup> 5 mg/kg každé 2 týdny.

<sup>b</sup> Vztaheno ke kontrolnímu rameni.

U 110 pacientů, kteří byli randomizováni do ramene 3 (5-FU/FA + bevacizumab), byl před ukončením tohoto ramene medián celkového přežití 18,3 měsíce a medián přežití bez progresse 8,8 měsíce.

#### AVF2192g

Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze II s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s 5-FU/FA jako léčby první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu u pacientů, kteří nebyli optimálními kandidáty k léčbě první linie irinotekanem. Sto pět pacientů bylo randomizováno do ramene s 5-FU/FA + placebem a 104 pacienti do ramene s 5-FU/FA + bevacizumabem (5 mg/kg každé 2 týdny). Se všemi léčbami se pokračovalo až do progresse onemocnění. Přidání bevacizumabu 5 mg/kg každé dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, významně delší přežití bez progresse a trend k delšímu přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA.

#### AVF0780g

Jednalo se o randomizované otevřené klinické hodnocení fáze II s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v kombinaci s 5-FU/LV jako léčbu první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu. Medián věku byl 64 let. 19 % pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii a 14 % předchozí radioterapii. Sedmdesát jedna pacientů bylo randomizováno k podávání 5-FU/FA ve formě bolusu, nebo 5-FU/FA + bevacizumabu (5 mg/kg každé 2 týdny). Třetí skupina 33 pacientů dostávala 5-FU/FA ve formě bolusu + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týdny). Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly četnost objektivních odpovědí na léčbu a přežití bez progresse. Přidání 5 mg/kg bevacizumabu každé dva týdny k 5-FU/FA mělo za následek vyšší četnost objektivních odpovědí na léčbu, delší dobu přežití bez progresse a trend k delšímu přežití v porovnání se samotnou chemoterapií 5-FU/FA (viz tabulka 5). Tyto výsledky týkající se účinnosti odpovídají výsledkům získaným z hodnocení AVF2107g.

Výsledky týkající se účinnosti zjištěné v rámci hodnocení AVF0780g a AVF2192g hodnotící bevacizumab v kombinaci s chemoterapií 5-FU/FA jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5 Výsledky účinnosti ve studiích AVF0780g a AVF2192g**

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup>	5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup>	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Počet pacientů	36	35	33	105	104
<b>Celkové přežití</b>					
Medián doby (měsíce)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35–16,95	13,63–19,32
Poměr rizik <sup>c</sup>	–	0,52	1,01		0,79
p-hodnota		0,073	0,978		0,16
<b>Přežití bez progresse</b>					
Medián doby (měsíce)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Poměr rizik		0,44	0,69		0,5
p-hodnota	–	0,0049	0,217		0,0002
<b>Celková četnost odpovědi</b>					
Četnost (procenta)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
p-hodnota		0,029	0,43		0,055
<b>Doba trvání odpovědi</b>					
Medián doby (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

<sup>a</sup> 5 mg/kg každé 2 týdny.

<sup>b</sup> 10 mg/kg každé 2 týdny.

<sup>c</sup> Vzataženo ke kontrolnímu rameni.

NR = nebylo dosaženo.

### NO16966

Randomizované dvojitě zaslepené (pro bevacizumab) klinické hodnocení fáze III hodnotilo bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg v kombinaci s perorálním kapecitabinem a intravenózní oxaliplatinou (XELOX) podávanými v 3týdenním režimu nebo bevacizumab v dávce 5 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými v 2týdenním režimu. Hodnocení mělo dvě části: úvodní nezaslepenou část se 2 rameny (část I), ve které byli pacienti randomizováni do dvou různých léčebných skupin (XELOX a FOLFOX-4) a následné části 2 x 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 bylo přiřazení léčby z hlediska bevacizumabu dvojitě zaslepené.

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

**Tabulka 6 Léčebné režimy ve studii NO16966 (mCRC)**

	Léčba	Úvodní dávka	Režim
--	-------	--------------	-------



FOLFOX-4 nebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina Leukovorin fluoruracil	85 mg/m <sup>2</sup> intravenózně 2 h  200 mg/m <sup>2</sup> intravenózně 2 h  400 mg/m <sup>2</sup> intravenózně bolus, 600 mg/m <sup>2</sup> intravenózně 22 h	Oxaliplatina den 1 Leukovorin den 1 a 2 fluoruracil intravenózní bolus/infuze, obojí den 1 a 2
	Placebo nebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózně 30– 90 min	Den 1, před FOLFOX-4, každé 2 týdny
XELOX nebo XELOX + bevacizumab	Oxaliplatina Kapecitabin	130 mg/m <sup>2</sup> intravenózně 2 h  1000 mg/m <sup>2</sup> perorálně dvakrát denně	Oxaliplatina den 1 Kapecitabin perorálně dvakrát denně po dobu 2 týdnů (následně 1 týden bez léčby)
	Placebo nebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózně 30– 90 min	Den 1, před XELOX, každé 3 týdny
fluoruracil: intravenózní bolusová injekce bezprostředně po leukovorinu			

Primárním parametrem účinnosti v tomto hodnocení byla doba přežití bez progresu. Toto hodnocení mělo dva primární cíle: prokázat, že XELOX je non-inferiorní vůči FOLFOX-4, a prokázat, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX-4 nebo XELOX je superiorní vůči chemoterapii samotné. Oba tyto primární cíle byly splněny:

- Byla prokázána non-inferiorita ramen s režimem XELOX ve srovnání s rameny s režimem FOLFOX-4 při celkovém porovnání přežití bez progresu a celkového přežití u hodnotitelné populace, která dokončila studii podle protokolu.
- Superiorita ramen obsahujících bevacizumab ve srovnání s rameny se samotnou chemoterapií byla prokázána při celkovém porovnání přežití bez progresu celé ITT (Intent-to-Treat) populace (tabulka 7).

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

**Tabulka 7 Klíčové výsledky účinnosti pro analýzu superiority (ITT populace, hodnocení NO16966)**

Cíl (měsíce)	FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-hodnota
Primární cíle			
Medián přežití bez progresu**	8,0	9,4	0,0023
Poměr rizik (97,5% CI) <sup>a</sup>	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundární cíle			

Cíl (měsíce)	FOLFOX-4 nebo XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 nebo XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-hodnota
Medián přežití bez progresse (na léčbě)**	7,9	10,4	< 0,0001
Poměr rizik (97,5% CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Celková četnost odpovědí (hodnocení zkoušejícími)**	49,2 %	46,5 %	
Medián celkového přežití*	19,9	21,2	0,0769
Poměr rizik (97,5% CI)	0,89 (0,76–1,03)		

\*Analýza celkového přežití k datu ukončení sběru klinických údajů 31. ledna 2007

\*\*Primární analýza k datu ukončení sběru klinických údajů 31. ledna 2006

<sup>a</sup> Vztaheno ke kontrolnímu rameni.

V podskupině léčené režimem FOLFOX činil medián přežití bez progresse 8,6 měsíce při podávání placebo a 9,4 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem, poměr rizik (HR) = 0,89, 97,5% CI = [0,73; 1,08], p-hodnota = 0,1871, odpovídající výsledky v podskupině léčené režimem XELOX byly 7,4 versus 9,3 měsíce, HR = 0,77, 97,5% CI = [0,63; 0,94], p-hodnota = 0,0026.

Medián celkového přežití činil 20,3 měsíce při podávání placebo a 21,2 měsíce u pacientů léčených bevacizumabem v podskupině s režimem FOLFOX, HR = 0,94, 97,5% CI = [0,75; 1,16], p-hodnota = 0,4937, odpovídající výsledky v podskupině s režimem XELOX jsou 19,2 versus 21,4 měsíce, HR = 0,84, 97,5% CI [0,68; 1,04], p-hodnota = 0,0698.

#### *ECOG E3200*

Toto randomizované otevřené hodnocení fáze III s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab 10 mg/kg v kombinaci s leukovorinem plus fluoruracilem podaným jako bolus a následnou infuzí fluoruracilu a s intravenózní oxaliplatinou (FOLFOX-4) podávanými v 2týdenním režimu 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 hodnocení NO16966.

Primárním parametrem účinnosti v tomto hodnocení bylo celkové přežití definované jako doba od randomizace do úmrtí z jakýchkoli příčin. Bylo randomizováno 829 pacientů (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 a 244 bevacizumab v monoterapii). Přidání bevacizumabu k režimu FOLFOX-4 vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití. Bylo pozorováno rovněž statisticky významné prodloužení přežití bez progresse a zvýšení četnosti objektivních odpovědí (viz tabulka 8).

**Tabulka 8 Výsledky účinnosti ve studii E3200**

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	292	293
Celkové přežití		
Medián (měsíce)	10,8	13,0
95% CI	10,12–11,86	12,09–14,03
Poměr rizik <sup>b</sup>	0,751 (p-hodnota = 0,0012)	
Přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	4,5	7,5
Poměr rizik	0,518 (p-hodnota < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí		
Četnost	8,6 %	22,2 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg každé 2 týdny.

<sup>b</sup> Vztaženo ke kontrolnímu rameni.

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

#### *ML18147*

Toto randomizované otevřené klinické hodnocení fáze III s kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu ve srovnání se samotnou chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu u pacientů s mCRC, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab.

Pacienti s histologicky potvrzeným mCRC a s progresí onemocnění byli randomizováni v poměru 1 : 1 do 3 měsíců od ukončení léčby bevacizumabem v první linii k léčbě chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu/oxaliplatinu nebo fluorpyrimidinu/irinotekanu (chemoterapie zvolena v závislosti na chemoterapii v první linii) s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Léčba byla podávána do progresse onemocnění 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 chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu vedlo ke statisticky významnému prodloužení přežití pacientů s mCRC, u kterých došlo k progresi při první linii léčby režimem obsahujícím bevacizumab (ITT = 819) (viz tabulka 9).

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii ML18147 (ITT populace)**

	ML18147	
	Chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu/irinotekanu nebo fluorpyrimidinu/oxaliplatin y	Chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu/irinotekanu nebo fluorpyrimidinu/oxaliplatin y + bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	410	409
<b>Celkové přežití</b>		
Medián (měsíce)	9,8	11,2
Poměr rizik (95% CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-hodnota = 0,0062)	
<b>Přežití bez progresse</b>		
Medián (měsíce)	4,1	5,7
Poměr rizik (95% CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-hodnota < 0,0001)	
<b>Četnost objektivních odpovědí (ORR)</b>		
Pacienti zahrnutí do analýzy	406	404
Četnost	3,9 %	5,4 %
	(p-hodnota = 0,3113)	

<sup>a</sup> 5,0 mg/kg každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny.

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

Ve studii E3200 byl u pacientů bevacizumabem dosud neléčených použit bevacizumab v dávce odpovídající 5 mg/kg/týden, zatímco ve studii ML18147 u pacientů bevacizumabem již dříve léčených byl použit bevacizumab v dávce odpovídající 2,5 mg/kg/týden. Možnost vzájemného srovnání údajů o účinnosti a bezpečnosti mezi studii je omezena rozdíly mezi těmito studii, zejména rozdílnými populacemi pacientů, předchozí expozicí bevacizumabu a režimy chemoterapie. Obě dávky bevacizumabu odpovídající 5 mg/kg/týden a 2,5 mg/kg/týden vedly ke statisticky významnému přínosu v celkovém přežití (HR 0,751 ve studii E3200 a HR 0,81 ve studii ML18147) a přežití bez progresse (HR 0,518 ve studii E3200 a HR 0,68 ve studii ML18147). Co se týká bezpečnosti, ve srovnání se studii ML18147 byla ve studii E3200 vyšší celková incidence nežádoucích účinků stupně 3–5.

#### Metastazující karcinom prsu (mBC)

##### *ECOG E2100*

Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení E2100 s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotilo bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem u pacientů s lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro lokálně rekurentní a metastazující onemocnění. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené samotným paklitaxelem (90 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 1 hodiny, jednou týdně po tři ze čtyř týdnů) 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 pacienta do studie. Ze 722 pacientů v hodnocení, kteří již prodělali předchozí léčbu trastuzumabem nebo u nichž nebyla léčba trastuzumabem vhodná, měla většina pacientů (90 %) HER-2 negativní onemocnění, u menšího počtu pacientů nebyla pozitivita HER-2 známa (8 %) nebo byla potvrzena (2 %). Mimo to 65 % pacientů absolvovalo také adjuvantní chemoterapii, včetně 19 % pacientů s předchozí léčbou taxany a 49 % pacientů s předchozí léčbou antracykliny. Pacienti s metastázami do centrálního nervového

systému včetně pacientů s dříve léčenými nebo resekovanými lézemi mozku byli ze studie vyloučeni.

V hodnocení E2100 byli pacienti léčeni až do progresu onemocnění. Pokud bylo nutné předčasně ukončit chemoterapii, léčba samotným bevacizumabem pokračovala až do progresu onemocnění. Charakteristiky pacientů byly obdobné v obou ramenech studie. Primárním cílovým parametrem tohoto hodnocení bylo přežití bez progresu (PFS), definované na základě vyhodnocení progresu onemocnění zkoušejícími. Kromě toho bylo provedeno rovněž nezávislé zhodnocení primárního cílového parametru. Výsledky tohoto hodnocení jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 Výsledky účinnosti ve studii E2100**

Přežití bez progresu				
	Hodnocení zkoušejícím*		Hodnocení nezávislým orgánem	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián PFS (měsíce)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Četnost odpovědí (pacienti s měřitelným onemocněním)				
	Hodnocení zkoušejícím		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
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

\* primární analýza

Celkové přežití		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/bevacizumab (n = 368)
Medián celkového přežití (měsíce)	24,8	26,5
HR (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-hodnota	0,1374	

Klinický přínos léčby bevacizumabem měřený podle 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)).

#### Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

První linie léčby nedlaždicového NSCLC v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu přidaného k chemoterapii na bázi platiny v první linii léčby pacientů s nedlaždicovým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) byla sledována v hodnoceních E4599 a BO17704. V hodnocení E4599, kdy byl podáván bevacizumab v dávce

15 mg/kg každé 3 týdny, bylo prokázáno delší celkové přežití. Hodnocení BO17704 prokázalo, že jak dávka 7,5 mg/kg každé tři týdny, tak dávka 15 mg/kg každé tři týdny prodlužují přežití bez progresu a zvyšují četnost odpovědi.

#### E4599

E4599 bylo otevřené randomizované multicentrické klinické hodnocení s aktivně léčenou kontrolní skupinou hodnotící bevacizumab v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIb s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním NSCLC jiného histologického typu než s převahou dlaždicových buněk.

Pacienti byli randomizováni k chemoterapii na bázi platiny (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatině AUC = 6,0, oba léky v intravenózní infuzi (PC) podané v den 1 každého 3týdenního cyklu, po maximálně 6 cyklů nebo k PC v kombinaci s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg v intravenózní infuzi podané v den 1 každého 3týdenního 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 progresu onemocnění. Do dvou ramen bylo randomizováno 878 pacientů.

V průběhu hodnocení 32,2 % (136/422) pacientů léčených hodnocenou léčbou dostalo 7–12 dávek bevacizumabu a 21,1 % (89/422) pacientů dostalo 13 nebo více dávek bevacizumabu.

Primárním cílovým parametrem byla doba přežití. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

**Tabulka 11 Výsledky účinnosti ve studii E4599**

	Rameno 1 Karboplatina/paklitaxel	Rameno 2 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) 95% CI (0,69; 0,93)	
Přežití bez progresu		
Medián (měsíce)	4,8	6,4
Poměr rizik	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Celková četnost odpovědi		
Četnost (procenta)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

V explorativní analýze byla míra přínosu bevacizumabu na celkové přežití méně zřetelná v podskupině pacientů, kteří neměli histologický nález adenokarcinomu.

#### BO17704

BO17704 je randomizované dvojité zaslepené hodnocení fáze III s bevacizumabem přidaným k cisplatině a gemcitabinu versus placebo, cisplatinu a gemcitabinu u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIb s metastázami do supraklavikulárních lymfatických uzlin nebo maligním pleurálním či perikardiálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým NSCLC, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu, sekundární cílové parametry zahrnovaly délku celkového přežití.

Pacienti byli randomizováni k chemoterapii na bázi platiny, cisplatinu 80 mg/m<sup>2</sup> v intravenózní

infuzi v den 1 a gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> v intravenózní infuzi v den 1 a den 8 každého 3týdenního cyklu po dobu maximálně 6 cyklů (CG) s placebem nebo k CG s bevacizumabem v dávce 7,5 nebo 15 mg/kg v intravenózní infuzi v den 1 každého 3týdenního cyklu. Pacienti v ramenech obsahujících bevacizumab mohli dostávat bevacizumab v monoterapii každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Výsledky hodnocení ukazují, že 94 % (277/296) kvalifikovaných pacientů pokračovalo v léčbě bevacizumabem v monoterapii v 7. cyklu. Vysoký podíl pacientů (přibližně 62 %) nadále dostával různou, protokolem nespecifikovanou protinádorovou léčbu, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

**Tabulka 12** Výsledky účinnosti ve studii 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
Přežití bez progresu			
Medián (měsíce)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Poměr rizik		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Nejlepší celková četnost odpovědi <sup>a</sup>	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

<sup>a</sup> Pacienti s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

Celkové přežití			
Medián (měsíce)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Poměr rizik		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

#### Pokročilý a/nebo metastazující renální karcinom (mRCC)

##### *Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a v první linii léčby pokročilého a/nebo metastazujícího karcinomu ledvin (BO17705)*

Toto randomizované dvojité zaslepené hodnocení fáze III bylo provedeno 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 mRCC. Bylo randomizováno 649 pacientů (léčeno bylo 641) s výkonností dle Karnofského  $\geq 70$  %, bez metastáz do CNS a s průměrnou funkcí orgánů. U pacientů byla provedena nefrektomie pro primární karcinom ledvin. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván každé 2 týdny až do progresu onemocnění. IFN alfa-2a byl podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progresu onemocnění v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností snížení dávky na 3 MIU třikrát týdně ve 2 krocích. Pacienti byli stratifikováni dle země a Motzerova skóre a léčebná ramena byla s ohledem na prognostické faktory dobře vyvážena.

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití, sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu. Přidání bevacizumabu k IFN-alfa-2a významně zvýšilo PFS a četnost objektivních odpovědí nádoru. Tyto výsledky byly potvrzeny nezávislým radiologickým

přezkoumáním. Zlepšení primárního cílového parametru celkového přežití o 2 měsíce bylo nicméně nevýznamné (HR = 0,91). Velký podíl pacientů (přibližně 63 % v rameni IFN/placebo a 55 % v rameni bevacizumab/IFN) byl po hodnocení léčen řadou nespecifikovaných protinádorových léků, včetně cytostatik, což mohlo ovlivnit analýzu celkového přežití.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

**Tabulka 13** Výsledky účinnosti ve studii BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN <sup>a</sup>	Bv <sup>b</sup> + IFN <sup>a</sup>
Počet pacientů	322	327
Přežití bez progresse		
Medián (měsíce)	5,4	10,2
Poměr rizik	0,63	
95% CI	0,52, 0,75 (p-hodnota < 0,0001)	
Četnost objektivních odpovědí (%) u pacientů s měřitelným onemocněním		
N	289	306
Četnost odpovědí	12,8 %	31,4 %
	(p-hodnota < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 MIU 3x týdně.

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny.

Celkové přežití		
Medián (měsíce)	21,3	23,3
Poměr rizik	0,91	
95% CI	0,76, 1,10 (p-hodnota 0,3360)	

Explorativní multivariační Coxův regresní model se zpětným výběrem ukázal, že nezávisle na léčbě byly s přežitím silně spojeny následující vstupní prognostické faktory: pohlaví, počet leukocytů, trombocyty, ztráta tělesné hmotnosti v 6 měsících před vstupem do hodnocení, počet metastazujících lokalizací, součet nejdelších průměrů cílových lézí, Motzerovo skóre. Zohlednění těchto vstupních faktorů vede k poměru rizik léčby 0,78 (95% CI [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 97 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 případů bez příhody PFS v průběhu času, jak dokládá analýza podskupin.

U 131 pacientů v rameni bevacizumabu + IFN-alfa-2a, u nichž byla dávka IFN-alfa-2a redukována na 6 nebo 3 MIU a dále během hodnocení zachována, byla četnost případů bez příhody PFS po 6, 12 a 18 měsících 73, 52 respektive 21 % ve srovnání s 61, 43 a 17 % v celé populaci pacientů léčené bevacizumabem + IFN-alfa-2a.

#### AVF2938

Randomizované dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze II hodnotilo bevacizumab 10 mg/kg v 2týdenním režimu se stejnou dávkou bevacizumabu v kombinaci s erlotinibem v dávce 150 mg



denně u pacientů s metastazujícím světlebuněčným RCC. Do tohoto 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 erlotinib 150 mg denně. Analýza primárního cílového parametru neprokázala rozdíl mezi ramenem bevacizumab + placebo a ramenem bevacizumab + erlotinib (medián PFS 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 (HR = 1,764, p = 0,1789), doby trvání objektivní odpovědi (6,7 versus 9,1 měsíce) nebo doby do progresse symptomů (HR = 1,172, p = 0,5076).

#### *AVF0890*

Toto randomizované hodnocení fáze II porovnávalo bezpečnost a účinnost bevacizumabu oproti placebo. 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 placebo (n = 40). Průběžná analýza prokázala významné prodloužení doby do progresse onemocnění 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 progresse 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, celková četnost odpovědi pro dávku 10 mg/kg byla 10 %.

#### Karcinom děložního čípku

##### GOG-0240

Účinnost a bezpečnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií (paklitaxelem a cisplatinou nebo paklitaxelem a topotekanem) při léčbě pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku byla hodnocena v randomizovaném čtyřramenném otevřeném multicentrickém hodnocení fáze III GOG-0240.

Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do jednoho z ramen:

- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2, každé 3 týdny; nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 (každé 3 týdny); nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 (každé 3 týdny);
- paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny);  
nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 2 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 2 (každé 3 týdny);  
nebo  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 plus bevacizumab 15 mg/kg intravenózně v den 1 (každé 3 týdny);
- paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut v dny 1–3 (každé 3 týdny);
- paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 3 hodin v den 1 a topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut v dny 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, nebylo u nich možné provést kurativní chirurgickou léčbu a/nebo radioterapii a neměly předchozí léčbu bevacizumabem nebo jinými inhibitory VEGF či receptorů VEGF.

Medián věku byl 46,0 roku (v rozmezí: 20–83) ve skupině se samotnou chemoterapií a 48,0 roku (v rozmezí: 22–85) ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem; přičemž 9,3 % pacientek ve skupině se samotnou chemoterapií a 7,5 % u pacientek ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem bylo ve věku nad 65 let.

Ze 452 pacientek randomizovaných na začátku studie byly pacientky většinou bělošky (80,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 75,3 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), měly dlaždicobuněčný karcinom (67,1 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 69,6 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), přetrvávající/rekurentní onemocnění (83,6 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 82,8 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), 1–2 metastazující lokality (72,0 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 76,2 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem), postižení lymfatických uzlin (50,2 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 56,4 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem) a interval bez platiny  $\geq$  6 měsíců (72,5 % ve skupině se samotnou chemoterapií a 64,4 % ve skupině s chemoterapií + bevacizumabem).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progresu a četnost objektivních odpovědí. Výsledky z primární a následné analýzy jsou uvedeny v tabulce 14 (dle léčby bevacizumabem) a v tabulce 15 (dle hodnocené léčby).

**Tabulka 14** Výsledky účinnosti ze studie GOG-0240 podle léčby bevacizumabem

	Chemoterapie (n = 225)	Chemoterapie + <u>bevacizumab</u> (n = 227)
<b><u>Primární cílový parametr</u></b>		
<b>Celkové přežití – primární analýza<sup>6</sup></b>		
Medián (měsíce) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Poměr rizik [95% CI]	0,74 [0,58, 0,94] (p-hodnota <sup>5</sup> = 0,0132)	
<b>Celkové přežití – následná analýza<sup>7</sup></b>		
Medián (měsíce) <sup>1</sup>	13,3	16,8
Poměr rizik [95% CI]	0,76 [0,62, 0,94] (p-hodnota <sup>5,8</sup> = 0,0126)	
<b><u>Sekundární cílové parametry</u></b>		
<b>Přežití bez progresu – primární analýza<sup>6</sup></b>		
Medián PFS (měsíce) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Poměr rizik [95% CI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-hodnota <sup>5</sup> < 0,0001)	
<b>Nejlepší celková odpověď<sup>8</sup> – primární analýza<sup>6</sup></b>		
Pacienti s odpovědí (četnost odpovědí <sup>2</sup> )	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% CI pro četnost odpovědí <sup>3</sup>	[27,6 %, 40,4 %]	[38,8 %, 52,1 %]
Rozdíl četností odpovědí	11,60 %	
95% CI pro rozdíl četnosti odpovědí <sup>4</sup>	[2,4 %, 20,8 %]	
p-hodnota (Chí-kvadrát test)	0,0117	

<sup>1</sup> Kaplan-Meierovy odhady

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 95% interval spolehlivosti pro jeden vzorek za použití binomické Pearson-Clopperovy metody

<sup>4</sup> Přibližný 95% interval spolehlivosti pro rozdíl dvou četností za použití Hauck-Andersonovy metody

<sup>5</sup> Log-rank test (stratifikovaný)

<sup>6</sup> Primární analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu

<sup>7</sup> Následná analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 7. března 2014

<sup>8</sup> p-hodnota pouze pro popisný účel

**Tabulka 15 Výsledky celkového přežití ze studie GOG-0240 podle hodnocené léčby**

Porovnání léčby	Jiný faktor	Celkové přežití – primární analýza <sup>1</sup> Poměr rizik (95% CI)	Celkové přežití – následná analýza <sup>2</sup> Poměr rizik (95% CI)
bevacizumab vs. bez bevacizumabu	Cisplatina + paklitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs. 14,3 měsíce; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs. 15,0 měsíce; p = 0,0584)
	Topotekan + Paklitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 měsíce; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 měsíce; p = 0,1342)
Topotekan + paklitaxel vs. Cisplatina + paklitaxel	Bevacizumab vs. Bez bevacizumabu	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 měsíce; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs. 17,5 měsíce; p = 0,3769)
		1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs. 14,3 měsíce; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs. 15,0 měsíce; p = 0,6267)

<sup>1</sup> Primární analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 12. prosince 2012 a je považována za konečnou analýzu

<sup>2</sup> Následná analýza byla provedena k datu ukončení sběru údajů 7. března 2014 a všechny zobrazené p-hodnoty mají výlučně popisný charakter

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v indikacích nádorového onemocnění prsu, adenokarcinomu tlustého střeva a konečníku, karcinomu plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom), karcinomu ledvin a ledvinné pánvičky (s výjimkou nefroblastomu, nefroblastomatózy, světlobuněčného sarkomu, mezoblastického nefromu, medulárního renálního karcinomu a rabdoidního nádoru ledviny), karcinomu vaječníků (s výjimkou rabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk), karcinomu vejcovodů (s výjimkou rabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk), peritoneálního karcinomu (s výjimkou blastomů a sarkomů) a karcinomu děložního čípku a děložního těla.

### Gliom vysokého stupně malignity (high-grade gliom, HGG)

Protinádorová aktivita nebyla pozorována ve dvou předcházejících studiích u celkem 30 dětí ve věku > 3 roky s relabujícím nebo progresivním gliomem vysokého stupně malignity při léčbě bevacizumabem a irinotekanem (CPT-11). Informace nepostačují ke stanovení bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu u dětí s nově diagnostikovaným high-grade gliomem.

- V jednoramenné studii (PBTC-022) bylo 18 dětí s rekurentním nebo progresivním nepontinním high-grade gliomem (včetně 8 s glioblastomem [WHO stupeň IV], 9 s anaplastickým astrocytomem [stupeň III] a 1 s anaplastickým oligodendrogliomem [stupeň III]) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) s odstupem dvou týdnů a poté bevacizumabem v kombinaci s CPT-11 (125–350 mg/m<sup>2</sup>) jednou každé dva týdny až do progresu. Nebyly zaznamenány žádné objektivní (částečné nebo úplné) radiologické odpovědi (MacDonaldova kritéria). Toxicita a nežádoucí účinky zahrnovaly arteriální hypertenzi a únavu a také ischemii CNS s akutním neurologickým deficitem.

- V sérii retrospektivních studií v jednotlivých zdravotnických zařízeních bylo postupně (2005 až 2008) 12 dětí s relabujícím nebo progresivním high-grade gliomem (3 s WHO stupněm IV, 9 se stupněm III) léčeno bevacizumabem (10 mg/kg) a irinotekanem (125 mg/m<sup>2</sup>) každé 2 týdny. Nebyly pozorovány žádné úplné odpovědi a byly pozorovány 2 částečné odpovědi (MacDonaldova kritéria).

V randomizované studii fáze II (BO25041) bylo celkem 121 pacientů ve věku  $\geq 3$  roky až  $< 18$  let s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním high-grade gliomem (HGG) léčeno pooperační radioterapií (RT) a adjuvantním temozolomidem (T) s bevacizumabem nebo bez něj: 10 mg/kg každé 2 týdny intravenózně.

Studie nedosáhla primárního cílového parametru k prokázání významného prodloužení EFS (přežití bez příhod) (hodnocené centrální komisí Central Radiology Review Committee (CRRC)) po přidání bevacizumabu do ramene RT/T oproti samostatné RT/T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90, 2,30). Tyto výsledky se shodovaly s výsledky získanými z různých analýz citlivosti a v klinicky relevantních podskupinách. Výsledky pro všechny sekundární cílové parametry (zkoušejícími hodnocené EFS, ORR a celkové přežití) konzistentně neprokázaly zlepšení po přidání bevacizumabu do ramene RT/T v porovnání s ramenem se samotnou RT/T.

Přidání bevacizumabu k RT/T neprokázalo ve studii BO25041 klinický přínos u 60 hodnotitelných dětských pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním nebo infratentoriálním cerebelárním nebo pedunkulárním high-grade gliomem (HGG) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### Sarkom měkké tkáně

V randomizované studii fáze II (BO20924) bylo celkem 154 pacientů ve věku  $\geq 6$  měsíců až  $< 18$  let s nově diagnostikovaným metastazujícím sarkomem měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu léčeno standardní léčbou (indukční léčba IVADO/IVA s lokální léčbou nebo bez ní, s následnou udržovací léčbou vinorelbinem a cyklofosfamidem) a bevacizumabem nebo bez bevacizumabu (2,5 mg/kg/týden) s celkovým trváním léčby přibližně 18 měsíců. V době finální primární analýzy neprokázal primární cílový parametr EFS, podle nezávislého centrálního zhodnocení, statisticky významný rozdíl mezi dvěma léčebnými rameny s HR 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41; p-hodnota = 0,72).

Podle nezávislého centrálního zhodnocení byl rozdíl v ORR 18 % (CI: 0,6 %, 35,3 %) mezi dvěma léčebnými rameny u malého počtu pacientů, kteří měli na začátku léčby hodnotitelný nádor a měli potvrzenou odpověď před použitím jakékoli lokální léčby, tento: 27/75 pacientů (36,0 %, 95% CI: 25,2 %, 47,9 %) v rameni s chemoterapií a 34/63 pacientů (54,0 %, 95% CI: 40,9 %, 66,6 %) v rameni s bevacizumabem + chemoterapií. Pro sekundární cílový parametr celkového přežití (OS) nebyl dostupný dostatečný počet údajů na vyhodnocení. Konečné závěry o poměru přínosů/rizik nelze vyvodit, dokud nebude k dispozici dostatek údajů o celkovém přežití.

Přidání bevacizumabu ke standardní léčbě v klinickém hodnocení BO20924 neprokázalo klinický přínos u 71 hodnotitelných dětských pacientů (věk od 6 měsíců do méně než 18 let) s metastazujícím sarkomem měkké tkáně typu rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomu. (Informace o použití u dětí viz bod 4.2.)

Incidence nežádoucích účinků, včetně nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  a těžkých nežádoucích účinků, byl podobný v obou léčebných ramenech. V žádném léčebném rameni se nevyskytl nežádoucí účinek, který by vedl k úmrtí; veškerým úmrtím byla připsána souvislost s progresí onemocnění. Přidání bevacizumabu k více typům standardní léčby se zdálo být v této pediatrické populaci dobře snášené.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické údaje pro bevacizumab jsou dostupné z deseti klinických studií provedených

u pacientů se solidními nádory. Ve všech klinických studiích se bevacizumab podával jako intravenózní infuze. Rychlost infuze byla založena na snášenlivosti s délkou úvodní infuze 90 minut. Farmakokinetika bevacizumabu byla lineární při dávkách od 1 do 10 mg/kg.

### Distribuce

Typická hodnota centrálního objemu ( $V_c$ ) byla 2,73 l u pacientek a 3,28 l u pacientů a je v rozmezí udávaném pro IgG a jiné monoklonální protilátky. Typická hodnota periferního objemu ( $V_p$ ) byla 1,69 l u pacientek a 2,35 l u pacientů, pokud se bevacizumab podával souběžně s cytostatiky. Po úpravě vzhledem k tělesné hmotnosti měli pacienti větší  $V_c$  (+ 20 %) oproti pacientkám.

### Biotransformace

Stanovení metabolismu bevacizumabu u králíků po jedné intravenózní dávce  $^{125}\text{I}$ -bevacizumabu naznačuje, že jeho metabolický profil je podobný profilu, který se očekává u nativní IgG molekuly, která se neváže na VEGF. Metabolismus a eliminace bevacizumabu jsou podobné endogennímu IgG, tedy se jedná hlavně o proteolytický katabolismus těla, včetně endoteliálních buněk, a není závislý primárně na eliminaci ledvinami a játry. Vazba IgG na FcRn receptor vede k ochraně před buněčným metabolismem a k dlouhému terminálnímu poločasu.

### Eliminace

Hodnota clearance se v průměru rovná 0,188 l/den u pacientek a 0,220 l/den u pacientů. Po úpravě vzhledem k tělesné hmotnosti měli pacienti vyšší clearance bevacizumabu (+ 17 %) oproti pacientkám. Podle dvoukompartimentového modelu je eliminační poločas 18 dnů u typické pacientky a 20 dnů u typického pacienta.

Nízká hodnota albuminu a vysoká nádorová zátěž většinou svědčí o závažnosti onemocnění. Clearance bevacizumabu byla přibližně o 30 % rychlejší u pacientů s nízkými hladinami sérového albuminu a o 7 % rychlejší u pacientů s vyšší nádorovou zátěží v porovnání s typickým pacientem s průměrnými hodnotami albuminu a nádorové zátěže.

### Farmakokinetika u zvláštních populací

Farmakokinetika u dospělých a pediatrických pacientů se analyzovala k vyhodnocení vlivu demografických charakteristik. Výsledky u dospělých neukázaly žádné podstatné rozdíly ve farmakokinetice bevacizumabu ve vztahu ke stáří pacientů.

#### Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože ledviny nejsou hlavním orgánem pro metabolismus ani exkreci bevacizumabu.

#### Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná hodnocení, která by zkoumala farmakokinetiku bevacizumabu u pacientů s poruchou funkce jater, protože játra nejsou hlavním orgánem pro metabolismus ani exkreci bevacizumabu.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika bevacizumabu byla hodnocena u 152 dětí, dospívajících a mladých dospělých (ve věku 7 měsíců až 21 let, s hmotností 5,9 kg až 125 kg) ve 4 klinických studiích za pomoci populačního farmakokinetického modelu. Farmakokinetické výsledky ukazují, že clearance a distribuční objem bevacizumabu, normalizované podle tělesné hmotnosti, při snižující se expozici s poklesem tělesné hmotnosti, jsou srovnatelné u pediatrických a mladých dospělých

pacientů. Věk nebyl dáván do souvislosti s farmakokinetikou bevacizumabu při zohlednění tělesné hmotnosti.

Farmakokinetika bevacizumabu byla dobře popsána populačním farmakokinetickým modelem u 70 pediatrických pacientů ve studii BO20924 (ve věku 1,4 až 17,6 roku, s hmotností 11,6 kg až 77,5 kg) a u 59 pacientů ve studii BO25041 (ve věku 1 až 17 let, s hmotností 11,2 až 82,3 kg). Ve studii BO20924 byla expozice bevacizumabu obecně nižší v porovnání s typickými dospělými pacienty při stejné dávce. Ve studii BO25041 byla expozice bevacizumabu podobná v porovnání s typickými dospělými při stejné dávce. V obou studiích se expozice bevacizumabu snižovala s klesající tělesnou hmotností.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích na makacích, které trvaly 26 týdnů, byla pozorována dysplazie růstové chrupavky u mladých zvířat s otevřenými růstovými ploténkami při průměrných sérových koncentracích bevacizumabu nižších, než jsou očekávané terapeutické průměrné sérové 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 potenciál bevacizumabu.

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech ke zhodnocení účinku 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 dělohy a také úbytek menstruačních cyklů.

U králíků se prokázalo, že bevacizumab je embryotoxický a teratogenní. Pozorované účinky zahrnovaly snížení tělesné hmotnosti březí matky a plodu, zvýšený počet fetálních resorpcí a zvýšenou incidenci specifických makroskopických a kosterních fetálních malformací. V případě všech testovaných dávek byly zaznamenány nežádoucí účinky na plod, z čehož nejnižší dávka odpovídala průměrným sérovým koncentracím, které byly přibližně 3krát vyšší než u lidí, kterým byla podávána dávka 5 mg/kg každé 2 týdny. Informace o fetálních malformacích pozorovaných po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v bodě 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení a v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharóza  
Kyselina jantarová  
Dinatrium-edetát  
Polysorbát 80  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
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)

3 roky.

#### Naředený léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 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 teplotě 2 °C až 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 naředení jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

4 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) obsahující 100 mg bevacizumabu.

16 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) obsahující 400 mg bevacizumabu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

K zajištění sterility připraveného roztoku je třeba, aby přípravek Zirabev připravoval zdravotnický pracovník za použití antiseptické techniky.

Po otevření injekční lahvičky je nutné ihned provést ředění. Odebere se potřebné množství bevacizumabu a rozředí se v injekčním 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 Zirabev se ve většině případů může ředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného na celkový objem 100 ml.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nezměnily barvu a neobsahují pevné částice.

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

Přípravek Zirabev 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**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. února 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): <http://www.ema.europa.eu>