

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Avastin 25 mg / ml, koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg bevacizumaba*.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 100 mg bevacizumaba.

Jedna bočica od 16 ml sadrži 400 mg bevacizumaba.

Za preporuke o razrjeđivanju i druga rukovanja lijekom vidjeti dio 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantno humanizovano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNK tehnologijom u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedosmeđa tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bevacizumab je u kombinaciji s hemoterapijom na bazi fluoropirimidina indikovano za liječenje odraslih bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma.

Bevacizumab je u kombinaciji s paklitakselom indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastazirajućim karcinomom dojke. Za dodatne informacije o statusu receptora-2 humanog epidermalnog faktora rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), molimo vidjeti dio 5.1.

Bevacizumab je u kombinaciji s kapecitabinom indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastazirajućim karcinomom dojke za koje se liječenje drugim hemoterapijskim protokolima, uključujući taksane odnosno antracikline, ne smatra primjerenim. Lijekom Avastin u kombinaciji s kapecitabinom ne smiju se liječiti bolesnici koji su u proteklih 12 mjeseci u okviru adjuvantnog liječenja primili taksane ili antracikline. Za dodatne informacije o statusu HER2, molimo vidjeti dio 5.1.

Bevacizumab je u kombinaciji s hemoterapijom na bazi spojeva platine indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, metastazirajućim ili recidivirajućim karcinomom pluća nemalih ćelija u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne ćelije.

Bevacizumab je u kombinaciji s erlotinibom indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, metastazirajućim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih ćelija s aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (vidjeti dio 5.1).

Bevacizumab je u kombinaciji s interferonom alfa-2a indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim i / ili metastazirajućim karcinomom bubrežnih ćelija.

Bevacizumab je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indikovano za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s uznapredovalim (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadiji IIIB, IIIC i IV) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda i primarnim peritonealnim karcinomom. (Vidjeti dio 5.1)

Bevacizumab je u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indikovano za liječenje odraslih bolesnika s prvim recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Bevacizumab je u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indikovano za liječenje odraslih bolesnika s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma rezistentnih na platinu, koje prethodno nisu primile više od dva hemoterapijska protokola i koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore (vidjeti dio 5.1).

Bevacizumab je u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom kod bolesnika koje ne mogu primiti terapiju platinom, indikovano za liječenje odraslih bolesnika s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Bočica se ne smije tresti

Avastin se mora primjenjivati pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Metastazirajući karcinom kolona ili rektuma

Preporučena doza lijeka Avastin, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi 5 mg / kg ili 10 mg / kg tjelesne mase jednom svake 2 sedmice, odnosno 7,5 mg / kg ili 15 mg / kg tjelesne mase jednom svake 3 sedmice.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastazirajući karcinom dojke

Preporučena doza lijeka Avastin je 10 mg / kg tjelesne mase jednom svake 2 sedmice ili 15 mg / kg tjelesne mase jednom svake 3 sedmice, primijenjeno u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Karcinom pluća nemalih ćelija (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s hemoterapijom na bazi platine

Avastin se primjenjuje uz hemoterapiju na bazi spojeva platine do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Avastin primjenjuje sam do progresije bolesti.

Preporučena doza lijeka Avastin je 7,5 mg / kg ili 15 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist kod bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih ćelija dokazana je i uz dozu od 7,5 mg / kg i uz dozu od 15 mg / kg (vidjeti dio 5.1).

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka Avastin s erlotinibom potrebno je provesti testiranje na mutacije EGFR-a. Važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni nalazi.

Preporučena doza lijeka Avastin kada se primjenjuje kao dodatak erlotinibu je 15 mg/kg tjelesne mase, a primjenjuje se jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje lijekom Avastin uz erlotinib preporučuje se nastaviti do progresije bolesti.

Za informacije o doziranju i načinu primjene erlotiniba pročitajte cjelovite informacije o lijeku za erlotinib.

Uznapredovali i / ili metastazirajući karcinom bubrežnih ćelija

Preporučena doza lijeka Avastin je 10 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 2 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Prva linija liječenja: Avastin se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Avastin primjenjuje sam do progresije bolesti ili najduže 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, zavisno od toga šta nastupi prije.

Preporučena doza lijeka Avastin je 15 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje rekurentne bolesti osjetljive na platinu: Avastin se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom tokom 6, a najviše 10 ciklusa, ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom tokom 6, a najviše 8 ciklusa, nakon čega se Avastin primjenjuje sam do progresije bolesti. Preporučena doza lijeka Avastin je 15 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje rekurentne bolesti rezistentne na platinu: Avastin se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih lijekova – paklitakselom, topotekanom (primijenjenim jednom sedmično) ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Preporučena doza lijeka Avastin je 10 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 2 sedmice u obliku intravenske infuzije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s topotekanom, (koji se daje od 1. do 5. dana svake 3 sedmice), preporučena doza lijeka Avastin je 15 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1, ispitivanje MO22224).

Karcinom cerviksa

Avastin se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih hemoterapijskih protokola: paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom.

Preporučena doza lijeka Avastin je 15 mg / kg tjelesne mase, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Bolesnici starije životne dobi: nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije: nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrine funkcije: nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost kod bolesnika s oštećenjem jetrine funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nema relevantne primjene bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije liječenja karcinoma kolona, rektuma, dojke, pluća, jajnika, jajovoda, peritoneuma, cerviksa i bubrega.

Način primjene

Početa se doza mora primijeniti u obliku intravenske infuzije tokom 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, drugu je moguće primijeniti tokom 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese 60-minutnu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tokom 30 minuta.

Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti u obliku bolusa.

Ne preporučuje se smanjivati dozu zbog nuspojava. Ako je indikovano, liječenje treba ili trajno obustaviti ili privremeno prekinuti, kako je opisano u dijelu 4.4.

Mjere opreza koje treba preduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Infuzije lijeka Avastin ne smiju se primjenjivati niti miješati s otopinama glukoze. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na produkte ćelija jajnika kineskog hrčka ili druga rekombinantna humana ili humanizirana antitijela.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacija žučnog mjehura tokom terapije lijekom Avastin. Intraabdominalni upalni proces može biti faktor rizika za gastrointestinalne perforacije kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma, stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. Prethodno zračenje jest faktor rizika za gastrointestinalnu perforaciju kod bolesnika koje koriste terapiju lijekom Avastin zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma cerviksa, a sve bolesnice s gastrointestinalnom perforacijom prethodno su bile liječene zračenjem. Kod bolesnika kod kojih dođe do gastrointestinalne perforacije, liječenje treba trajno obustaviti.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

Bolesnice koje koriste terapiju lijekom Avastin zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma cerviksa izložene su povećanom riziku od nastanka fistula između rodnice i bilo kojeg dijela gastrointestinalnog trakta (gastrointestinalno-vaginalne fistule). Prethodno zračenje značajan je faktor rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule, a sve bolesnice s gastrointestinalno-vaginalnom fistulom prethodno su bile liječene zračenjem. Recidiv karcinoma unutar područja koje je prethodno bilo zračeno dodatan je važan faktor rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule.

Fistule izvan gastrointestinalnog sistema (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe lijekom Avastin, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka fistula. Terapiju lijekom Avastin treba trajno obustaviti kod bolesnika s traheoezofagealnom fistulom ili bilo kojom fistulom stepena 4 [prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak SAD-a (NCI-CTCAE v.3)]. Podaci o nastavku primjene lijeka Avastin kod bolesnika s drugim fistulama su ograničeni.

U slučajevima razvoja unutrašnje fistule izvan gastrointestinalnog trakta, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka Avastin.

Komplikacije pri zarastanju rana (vidjeti dio 4.8)

Avastin može imati nepovoljan uticaj na proces zarastanja rana. Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zarastanju rana, uključujući i komplikacije vezane uz anastomozu, sa smrtnim ishodom. Liječenje se ne smije započinjati barem 28 dana nakon veće operacije ili dok rana od operacije ne zaraste u potpunosti. Kod bolesnika koji su tokom liječenja imali komplikacije pri zarastanju rana, treba privremeno prekinuti liječenje dok rana u potpunosti ne zaraste. U slučaju planirane operacije liječenje treba privremeno prekinuti.

Kod bolesnika koji koriste terapiju lijekom Avastin rijetko je prijavljen nekrotizirajući fasciitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovo se stanje obično javlja kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju rana, gastrointestinalne perforacije ili nastanka fistule. Kod bolesnika kod kojih se razvije nekrotizirajući fasciitis terapiju lijekom Avastin treba prekinuti i odmah započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hipertenzija (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika koji koriste terapiju lijekom Avastin, opažena je veća incidencija hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da incidencija hipertenzije vjerovatno zavisi od doze. Prije početka terapije lijekom Avastin postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulisati. Nema informacija o učinku lijeka Avastin na bolesnike s nekontrolisanom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja. Načelno se preporučuje tokom terapije kontrolisati krvni pritisak.

U većini slučajeva hipertenzija je bila dobro kontrolisana standardnom antihipertenzivnom terapijom, koja je u skladu sa potrebama pojedinog bolesnika. Upotreba diuretika za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se kod bolesnika koji primaju hemoterapiju na bazi cisplatina. Avastin treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolisati antihipertenzivima, ili ako se kod bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika koji koriste terapiju lijekom Avastin rijetko je zabilježena pojava znakova i simptoma povezanih sa sindromom reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*), rijetkog neurološkog poremećaja koji se, između ostalih, manifestuje sljedećim znakovima i simptomima: konvulzijama, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez povišenog krvnog pritiska. Dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje oslikavanjem magnetnom rezonancom (MR). Kod bolesnika kod kojih se razvije PRES, uz prekid primjene lijeka Avastin preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma, uključujući kontrolu hipertenzije. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja lijeka Avastin kod bolesnika koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija (vidjeti dio 4.8)

Kada koriste terapiju lijekom Avastin, bolesnici s hipertenzijom mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije. Dokazi upućuju na to da svi stepeni proteinurije (prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak [NCI-CTCAE v.3]) mogu zavisiti od doze. Prije početka i tokom terapije lijekom Avastin preporučuje se kontrola proteinurije analizom mokraće pomoću test trakica. Proteinurija stepena 4 (nefrotski sindrom) primijećena je kod najviše 1,4% bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin. Kod bolesnika kod kojih se razvije nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3) treba trajno obustaviti liječenje.

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim je ispitivanjima učestalost arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA), te infarkt miokarda (IM), bila viša kod bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s hemoterapijom u poređenju s onima koji su primali samo hemoterapiju.

Bolesnici koji primaju Avastin zajedno s hemoterapijom i koji u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju, dijabetes ili su stariji od 65 godina, imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija tokom liječenja. Kada takvi bolesnici koriste terapiju lijekom Avastin, potreban je oprez.

Kod bolesnika kod kojih se razvijaju arterijske tromboembolijske reakcije, liječenje treba trajno obustaviti.

Venska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika koji koriste terapiju lijekom Avastin, postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih reakcija, uključujući plućnu emboliju.

Bolesnice koje koriste terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma cerviksa mogu biti izložene povećanom riziku od venskih tromboembolijskih događaja.

Primjenu lijeka Avastin treba prekinuti kod bolesnika s tromboembolijskim reakcijama opasnima po život (stepen 4), uključujući plućnu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Bolesnike s tromboembolijskim reakcijama stepena ≤ 3 treba pomno nadzirati (NCI-CTCAE v.3).

Krvarenje

Bolesnici koji koriste terapiju lijekom Avastin izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a naročito krvarenja povezanog s tumorom. Avastin valja trajno obustaviti kod bolesnika kod kojih tokom liječenja ovim lijekom nastupi krvarenje stepena 3 ili 4 (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s neliječenim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS) bili su rutinski isključeni iz kliničkih ispitivanja lijeka Avastin na temelju dijagnostičkih snimaka ili znakova i simptoma. Zbog toga rizik od krvarenja u CNS-u kod takvih bolesnika nije prospektivno ocijenjen u randomizovanom kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi krvarenja u CNS-u, te u slučaju intrakranijalnog krvarenja obustaviti terapiju lijekom Avastin.

Nema podataka o sigurnosnom profilu lijeka Avastin kod bolesnika s prirođenom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom niti kod bolesnika koji su prije početka terapije lijekom Avastin primali punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije, jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je potreban oprez prije započinjanja liječenja kod tih bolesnika. Međutim, bolesnici kod kojih se tokom liječenja razvila venska tromboza nisu imali povećanu stopu krvarenja stepena 3 ili višeg stepena pri istovremenoj terapiji punom dozom varfarina i lijekom Avastin (NCI-CTCAE v.3).

Plućno krvarenje / hemoptiza

Bolesnici koji boluju od karcinoma pluća nemalih ćelija i koriste terapiju lijekom Avastin, izloženi su riziku od teškog, a u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja / hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje / hemoptizu (> 2,5 ml svježe krvi) ne smiju koristiti terapiju lijekom Avastin.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta kod bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i / ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Avastin potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik kod bolesnika s faktorima rizika, kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene reakcije koje odgovaraju kongestivnom zatajenju srca. Nalazi su se kretali od asimptomatskog smanjenja ejectiveske frakcije lijeve komore do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kad se Avastin primjenjuje kod bolesnika s klinički značajnom bolešću srca i krvnih sudova, poput postojeće bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca.

Većina bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca imala je metastazirajući karcinom dojke, te su prethodno liječeni antraciklinima, radioterapijom lijeve strane grudnog koša ili su pak postojali drugi faktori rizika za kongestivno zatajenje srca.

U ispitivanju AVF3694g, kod bolesnika liječenih antraciklinima, koji ranije nisu primali antracikline, nije opažena povećana učestalost kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stepena u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab u odnosu na skupinu koja je liječena samo antraciklinima. Kongestivno zatajenje srca stepena 3 ili višeg stepena, bilo je nešto češće kod bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s hemoterapijom nego u bolesnika koji su primali samo hemoterapiju. To se podudara s nalazima u bolesnika iz drugih ispitivanja metastazirajućeg karcinoma dojke koji nisu istovremeno liječeni antraciklinima (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija i infekcije (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika liječenih nekim mijelotoksičnim hemoterapijskim protokolima u kombinaciji s lijekom Avastin su, u poređenju s primjenom samo hemoterapije, opažene povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije, te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda). To je uglavnom uočeno kod kombinacije s terapijama na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih ćelija, metastazirajućeg karcinoma dojke, te kod kombinacije s paklitakselom i topotekanom u liječenju perzistentnog, recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma cerviksa.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok) / infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi riziku za razvoj infuzijskih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok). Preporučuje se pomno nadzirati bolesnike za vrijeme i nakon primjene bevacizumaba, kao što je i uobičajeno kod svake infuzijske primjene humanizovanog monoklonskog antitijela. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Sistemska premedikacija nije potrebna.

Osteonekroza vilica (vidjeti dio 4.8)

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilica kod bolesnika s malignom bolešću koji su koristili terapiju lijekom Avastin, od kojih je većina prethodno ili istovremeno primala intravenske bisfosfonate, kod čije primjene osteonekroza vilica predstavlja poznat rizik.

Potreban je oprez kada se Avastin i intravenski bisfosfonat primjenjuju istovremeno ili jedan iza drugoga.

Invazivni stomatološki zahvati također su prepoznati kao faktori rizika. Prije započinjanja terapije lijekom Avastin treba razmisliti o pregledu zuba i odgovarajućim preventivnim stomatološkim postupcima. Kod bolesnika koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate po mogućnosti treba izbjegavati invazivne stomatološke zahvate.

Intravitrealna primjena

Avastin nije namijenjen za intravitrealnu primjenu.

Poremećaji oka

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi i skupine ozbiljnih očnih nuspojava nakon neodobrene intravitrealne primjene lijeka Avastin, pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku primjenu kod bolesnika s malignom bolešću. Ti su događaji obuhvatali infektivni endoftalmitis, intraokularnu upalu poput sterilnog endoftalmitisa, uveitisa i vitritisa, odvajanje mrežnice, kidanje pigmentnog epitela mrežnice, povišen očni pritisak, intraokularno krvarenje poput vitrealnog krvarenja ili krvarenja mrežnice, te krvarenje konjunktive. Neke od ovih reakcija imale su za posljedicu gubitak vida različitog stepena, uključujući i trajnu sljepoću.

Sistemske učinci nakon intravitrealne primjene

Nakon intravitrealnog liječenja inhibitorima VEGF zabilježeno je smanjenje koncentracije VEGF-a u cirkulaciji. Prijavljene su sistemske nuspojave, uključujući neokularna krvarenja i arterijske tromboembolijske reakcije nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora.

Zatajivanje jajnika / plodnost

Avastin može narušiti plodnost kod žena (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). Stoga, kod žena reproduktivne dobi treba razmotriti strategije za očuvanje plodnosti prije početka terapije lijekom Avastin.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Avastin

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak antineoplastičnih supstanci na farmakokinetiku bevacizumaba

Rezultati analiza populacijske farmakokinetike pokazali su da nema klinički značajnih interakcija istovremeno primijenjene hemoterapije na farmakokinetiku bevacizumaba. Nije bilo ni statistički ni klinički značajnih razlika u klirensu bevacizumaba između bolesnika koji su primali samo Avastin i bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s interferonom alfa-2a, erlotinibom ili hemoterapeutcima (IFL, 5-FU / LV, karboplatin / paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin / gemcitabin).

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih supstanci

Nije primijećena klinički značajna interakcija bevacizumaba na farmakokinetiku istovremeno primijenjenog interferona alfa-2a, erlotiniba (i njegovog aktivnog metabolita OSI-420) ni hemoterapeutika irinotekana (i njegovog aktivnog metabolita SN38), kapecitabina, oksaliplatina (što je utvrđeno određivanjem slobodne platine i ukupne platine) i cisplatina. Ne mogu se donijeti zaključci o uticaju bevacizumaba na farmakokinetiku gemcitabina.

Kombinacija bevacizumaba i sunitinib malata

U dva klinička ispitivanja metastazirajućeg karcinoma bubrežnih ćelija kod 7 od 19 bolesnika liječenih kombinacijom bevacizumaba (10 mg / kg svake dvije sedmice) i sunitinib malata (50 mg dnevno) prijavljena je mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA).

MAHA je hemolitički poremećaj koji se može manifestovati fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Uz to su kod nekih od ovih bolesnika opaženi hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povišen nivo kreatinina i neurološki simptomi. Sve su nuspojave bile reverzibilne po prestanku liječenja bevacizumabom i sunitinib malatom (vidjeti *Hipertenzija*, *Proteinurija* i *Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije* u dijelu 4.4).

Kombinacija s hemoterapijom na bazi platinskog spoja ili taksana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije, te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda) opažene su većinom kod bolesnika koji su primali hemoterapiju na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju karcinoma pluća nemalih ćelija i metastazirajućeg karcinoma dojke.

Radioterapija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost istovremene primjene radioterapije i lijeka Avastin.

Monoklonska antitijela s djelovanjem na EGFR u kombinaciji s hemoterapijom koja uključuje bevacizumab

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska antitijela s djelovanjem na EGFR se u liječenju metastazirajućeg karcinoma kolona ili rektuma ne smiju primjenjivati u kombinaciji s hemoterapijom koja uključuje bevacizumab. Rezultati randomizovanih ispitivanja faze III PACCE i CAIRO-2 kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma ukazuju na to da je primjena monoklonskih antitijela protiv EGFR-a, panitumumaba i cetuksimaba, u kombinaciji s hemoterapijom i bevacizumabom povezana s kraćim preživljenjem bez progresije bolesti i / ili ukupnim preživljenjem, te s povećanom toksičnošću u poređenju s primjenom samo bevacizumaba i hemoterapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tokom (i do 6 mjeseci nakon) liječenja.

Trudnoća

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni lijeka Avastin kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Poznato je da molekule IgG-a mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da Avastin može spriječiti angiogenezu kod fetusa, te se stoga sumnja da bi mogao izazvati teške urođene mane ako se primjenjuje tokom trudnoće. Nakon stavljanja lijeka u promet, primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa kod žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim hemoterapeutcima (vidjeti dio 4.8). Avastin je kontraindikovano u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bevacizumab u majčino mlijeko. Budući da se majčin IgG izlučuje u mlijeko, a bevacizumab može naškoditi rastu i razvoju djeteta (vidjeti dio 5.3), žene moraju prestati dojiti za vrijeme liječenja, te ne smiju dojiti najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze lijeka Avastin.

Plodnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, provedena na životinjama, pokazala su da bevacizumab može imati štetan učinak na žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). U okviru ispitivanja faze III adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom kolona, u podispitivanju žena u predmenopauzi pokazala se veća učestalost novih slučajeva zatajivanja jajnika u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, kod većine se ispitivanja funkcija jajnika oporavila. Nisu još poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Avastin ne utiče, ili zanemarivo utiče, na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Međutim, prilikom primjene lijeka Avastin prijavljene su somnolencija i sinkopa (vidjeti tabelfu 1 u dijelu 4.8). Ako bolesnici imaju simptome koji im djeluju na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, moraju biti upozoreni da ne upravljaju vozilima i ne rade sa mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil lijeka Avastin temelji se na podacima prikupljenim kod više od 5.700 bolesnika s raznim malignim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali Avastin u kombinaciji s hemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4);
- krvarenje, uključujući plućno krvarenje / hemoptizu, koje je češće kod bolesnika koji boluju od karcinoma pluća nemalih ćelija (vidjeti dio 4.4);
- arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4).

Najčešće zabilježene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali Avastin bile su hipertenzija, umor ili astenija, proliv i bol u abdomenu.

Analize kliničkih podataka o sigurnosti primjene upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tokom terapije lijekom Avastin vjerovatno zavisi od doze.

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave navedene u ovom dijelu mogu se svrstati u sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U Tabelama 1 i 2 navedene su nuspojave povezane s primjenom lijeka Avastin u kombinaciji s različitim hemoterapijskim protokolima u većem broju indikacija, prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

U Tabeli 1 navedene su sve nuspojave prema učestalosti za koje je utvrđena uzročna povezanost s primjenom lijeka Avastin:

- poređenjem njihove incidencije u pojedinim ispitivanim skupinama u kliničkim ispitivanjima (s razlikom od barem 10% u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stepena 1–5 prema NCI-CTCAE ili s razlikom od barem 2% u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stepena 3–5 prema NCI-CTCAE);
- iz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja;
- iz spontanih prijava;
- iz epidemioloških ispitivanja, odnosno neintervencijskih ili opservacijskih ispitivanja;
- ili ocjenom izvještaja o pojedinačnim slučajevima.

U Tabeli 2 su navedene učestalosti za teške nuspojave. Teške nuspojave su definisane kao štetni događaji stepena 3–5 prema NCI-CTCAE s razlikom od barem 2% u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima. U Tabelu 2 su uključene i one nuspojave koje nosilac odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključene su u Tabele 1 i 2 (kako je odgovarajuće). Dodatne informacije o tim nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet nalaze se u Tabeli 3.

U sljedećim su tabelama nuspojave razvrstane u odgovarajuću kategoriju učestalosti na osnovu najveće zabilježene incidencije u bilo kojoj indikaciji.

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neke od nuspojava su nuspojave koje se često javljaju uz hemoterapiju, međutim Avastin može pogoršati te nuspojave kada se primjenjuje u kombinaciji s hemoterapijskim lijekovima. Primjeri uključuju sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije kod primjene u kombinaciji s pegilovanim liposomalnim doksorubicinom ili kapecitabinom, perifernu senzornu neuropatiju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom ili oksaliplatinom, poremećaje noktiju ili alopeciju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom, te paronihiju kod primjene u kombinaciji s erlotinibom.

Tabela 1: Nuspojave prema učestalosti

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Sepsa apsces ^{b,d} , celulitis, infekcija, infekcija mokraćnih puteva		Nekrotizirajući fascitis ^a		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija ^b , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				
Poremećaji imunološkog sistema		Preosjetljivost, infuzijske reakcije ^{a,b,d}		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija	Dehidracija				
Poremećaji živčanog sistema	Periferna senzorna neuropatija ^b dizarija, glavobolja, disgeuzija	Cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija		Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije ^{a,b,d}	Hipertenzivna encefalopatija ^a	
Poremećaji oka	Poremećaj oka, pojačano suženje					
Srčani poremećaji		Kongestivno zatajenje srca ^{b,d} supraventrikularna tahikardija				
Krvosudni poremećaji	Hipertenzija ^{b,d} tromboembolija (venska) ^{b,d}	Tromboembolija (arterijska) ^{b,d} , krvarenje ^{b,d} , duboka venska tromboza				Bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{a,b} , aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda	Dispneja, rinitis, epistaksa, kašalj	Plućno krvarenje / hemoptiza ^{b,d} , plućna embolija, hipoksija, disfonija ^a				Plućna hipertenzija ^a , perforacija nosnog septuma ^a

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sistema	Rektalno krvarenje, stomatitis, konstipacija, proliv, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	Gastrointestinalna perforacija ^{b,d} perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula ^{d,e} , gastrointestinalni poremećaj, proktalgija				Gastrointestinalni ulkus ^a
Poremećaji jetre i žuči						Perforacija žučnog mjehura ^{a,b}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Komplikacije pri zacjeljivanju rana ^{b,d} , ekfolijativni dermatitis, suha koža, promjena boje kože	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske				
Poremećaji mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija mialgija	Fistula ^{b,d} , mišićna slabost, bol u leđima				Osteonekroza vilice ^{a,b} osteonekroza koja ne zahvata vilicu ^{a,f}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Proteinurija ^{b,d}					
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Zatajivanje jajnika ^{b,c,d}	Bol u zdjelici				
Prirođeni, porodični i genetski poremećaji						Poremećaji fetusa ^{a,b}
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, umor, pireksija, bol, upala sluznice	Letargija				
Pretrage	smanjenje težine					

Za događaje koji su zabilježeni kao nuspojave u kliničkim ispitivanjima svih stepena težine i stepena težine 3–5, prijavljena je najveća učestalost zabilježena kod bolesnika. Podaci nisu usklađeni s obzirom na različito trajanje liječenja.

^a Za dodatne informacije vidjeti Tabelu 3 *Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet*.

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

^c Na temelju podataka iz podispitivanja u okviru ispitivanja NSABP C-08 s 295 bolesnica.

^d Za dodatne informacije vidjeti dio *Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama* u nastavku.

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

^f Zabilježena samo u pedijatrijskoj populaciji

Tabela 2: Teške nuspojave prema učestalosti

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Sepsa, celulitis, absces ^{a,b} , infekcija, infekcija mokraćnih puteva				Nekrotizirajući fascitis ^c
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija	Anemija, limfopenija				
Poremećaji imunološkog sistema		Preosjetljivost, infuzijske reakcije ^{a,b,c}		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dehidracija hiponatrijemija				
Poremećaji živčanog sistema	Periferna senzorna neuropatija ^a	Cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija, glavobolja				Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije ^{a,b,c} , hipertenzivna encefalopatija ^c
Srčani poremećaji		Kongestivno zatajenje srca ^{a,b} , supraventrikularna tahikardija				
Krvosudni poremećaji	hipertenzija ^{a,b}	Tromboembolija (arterijska) ^{a,b} , krvarenje ^{a,b} , tromboembolija (venska) ^{a,b} , duboka venska tromboza				Bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{b,c} , aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda		Plućno krvarenje / hemoptiza ^{a,b} , plućna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija				Plućna hipertenzija ^c , perforacija nosnog septuma ^c
Poremećaji probavnog sistema	Proliv, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	Perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula ^{c,d} , gastrointestinalni poremećaj, stomatitis, proktalgija				Gastrointestinalna perforacija ^{a,b} , gastrointestinalni ulkus ^c , rektalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči						Perforacija žučnog mjehura ^{b,c}

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Komplikacije pri zarastanju rana ^{a,b} , sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske				
Poremećaji mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva		Fistula ^{a,b} , mialgija, artralgija, mišićna slabost, bol u leđima				Osteonekroza vilice ^{b,c}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		Proteinurija ^{a,b} ,				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Bol u zdjelici				Zatajivanje jajnika ^{a,b} ,
Prirođeni, porodični i genetski poremećaji						Poremećaji fetusa ^{a,c}
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, umor	Bol, letargija, upala sluznice				

U Tabeli 2 su navedene učestalosti teških nuspojava. Teške nuspojave su definisane kao štetni događaji stepena 3–5 prema NCI-CTCAE s razlikom od barem 2% u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima. U Tabelu 2 su uključene i one nuspojave koje nosilac odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima. Te su klinički značajne nuspojave bile prijavljene u kliničkim ispitivanjima, ali nuspojave stepena 3–5 nisu prešle zadani prag od barem 2% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Tabela 2 također uključuje klinički značajne nuspojave zabilježene samo nakon stavljanja lijeka u promet, pa njihova učestalost i stepen prema NCI-CTCAE nisu poznati. Te su klinički značajne nuspojave zato u Tabeli 2 uključene u kolonu *Nepoznata učestalost*.

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

^b Za dodatne informacije vidjeti dio *Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama* u nastavku.

^c Za dodatne informacije vidjeti Tabelu 3 *Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet*.

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

Opis odabranih ozbiljnih nuspojava

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.4)

Avastin se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalne perforacije su u kliničkim ispitivanjima prijavljene s incidencijom manjom od 1% kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom pluća nemalih ćelija, najviše 1,3% kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom dojke, najviše 2% kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom bubrežnih ćelija ili bolesnika s karcinomom jajnika, te u najviše 2,7% (uključujući gastrointestinalne fistule i apsces) bolesnika s metastazirajućim kolorektalnim karcinomom. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), gastrointestinalne perforacije (svih stepena) prijavljene su kod 3,2% bolesnika, a kod svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice.

Pojava tih događaja razlikovala se po obilježjima i težini, u rasponu od slobodnog vazduha vidljivog na rendgenskoj snimci abdomena, koji nije trebalo liječiti, do perforacije crijeva s razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. U nekim slučajevima bila je prisutna otprije postojeća intraabdominalna upala, uzrokovana ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom povezanim s hemoterapijom.

Smrtni je ishod prijavljen kod približno trećine ozbiljnih slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2% i 1% svih bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin.

U kliničkim ispitivanjima lijeka Avastin prijavljena incidencija gastrointestinalnih fistula (svih stepena) iznosila je do 2% kod bolesnika s metastazirajućim kolorektalnim karcinomom i karcinomom jajnika, no one su prijavljene manje često i kod bolesnika s drugim oblicima karcinoma.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

U ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa, incidencija gastrointestinalno-vaginalnih fistula iznosila je 8,3% kod bolesnica koje su koristile terapiju lijekom Avastin, te 0,9% u kontrolnoj skupini, a kod svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice. Učestalost gastrointestinalno-vaginalnih fistula u skupini koja je koristila terapiju lijekom Avastin + hemoterapijom bila je viša kod bolesnica s recidivom unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (16,7%) nego u onih koje prethodno nisu primale zračenje i / ili onih bez recidiva unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (3,6%). Odgovarajuća učestalost u kontrolnoj skupini koja je primala samo hemoterapiju iznosila je 1,1%, odnosno 0,8%. Bolesnice kod kojih se pojave gastrointestinalno-vaginalne fistule mogu imati i opstrukciju crijeva, što može zahtijevati hiruršku intervenciju kao i izvođenje preusmjeravajućih stoma.

Fistule izvan gastrointestinalnog sistema (vidjeti dio 4.4)

Primjena lijeka Avastin povezuje se s ozbiljnim slučajevima fistula, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), fistule izvan gastrointestinalnog sistema i to vaginalne, vezikalne ili fistule u ženskom genitalnom traktu, prijavljene su kod 1,8% bolesnica koje su koristile terapiju lijekom Avastin, te kod 1,4% bolesnica u kontrolnoj skupini.

U ispitivanjima u raznim indikacijama manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) su prijavljene fistule u dijelovima tijela izvan gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleuralne i bilijarne fistule). Fistule su prijavljene i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Fistule su prijavljene u različitim razdobljima tokom liječenja, od prve sedmice do više od godine dana nakon početka primjene lijeka Avastin, ali se većina njih pojavila u prvih 6 mjeseci liječenja.

Zarastanje rana (vidjeti dio 4.4)

Budući da Avastin može nepovoljno uticati na zarastanje rana, bolesnici koji su bili podvrgnuti opsežnijoj operaciji u prethodnih 28 dana nisu bili uključeni u klinička ispitivanja faze III.

U kliničkim ispitivanjima u indikaciji metastazirajućeg karcinoma kolona ili rektuma nije zabilježen povećan rizik od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zarastanju rana kod bolesnika koji su bili podvrgnuti većem hirurškom zahvatu od 28 do 60 dana prije početka terapije lijekom Avastin. Zabilježena je povećana incidencija postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zarastanju rana unutar 60 dana od većeg hirurškog zahvata ako je bolesnik primao Avastin u vrijeme zahvata. Incidencija je varirala između 10% (4/40) i 20% (3/15).

Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zarastanju rana, uključujući anastomotske komplikacije, od kojih su neke imale smrtni ishod.

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma dojke, komplikacije pri zarastanju rana stepena 3–5 primijećene su kod 1,1% bolesnika koji su primali Avastin, u poređenju s 0,9% bolesnika u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

U kliničkim ispitivanjima karcinoma jajnika, komplikacije pri zarastanju rana stepena 3–5 zabilježene su kod 1,8% bolesnica u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na 0,1% u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima, osim u ispitivanju JO25567, ukupna incidencija hipertenzije (svih stepena), dosegala je do 42,1% u skupinama čije je liječenje uključivalo Avastin, u poređenju s najviše 14% u kontrolnim skupinama. Ukupna incidencija hipertenzije stepena 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijima kod bolesnika koji su primali Avastin kretala se od 0,4% do 17,9%. Hipertenzija stepena 4 (hipertenzivna kriza) nastupila je kod najviše 1% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s hemoterapijom, u poređenju s najviše 0,2% bolesnika liječenih samo istom tom hemoterapijom.

U ispitivanju JO25567, hipertenzija svih stepena primijećena je kod 77,3% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s erlotinibom kao prvu liniju liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u poređenju s 14,3% bolesnika liječenih samo erlotinibom. Hipertenzija stepena 3 zabilježena je kod 60% bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s erlotinibom u poređenju s 11,7% bolesnika liječenih samo erlotinibom. Nisu zabilježeni slučajevi hipertenzije stepena 4 ili 5.

Hipertenzija se u načelu dobro kontrolisala primjenom oralnih antihipertenziva, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretika i blokatora kalcijevih kanala. Rijetko je došlo do prekida terapije lijekom Avastin ili hospitalizacije.

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi hipertenzivne encefalopatije, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Rizik od hipertenzije vezane uz Avastin nije bio u korelaciji s bolesnikovim karakteristikama na početku liječenja, bolešću koja se liječi ili popratnom terapijom.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (vidjeti dio 4.4)

Kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin rijetko je prijavljena pojava znakova i simptoma povezanih s PRES-om, rijetkim neurološkim poremećajem. On se može manifestovati konvulzijama, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez hipertenzije. Kliničke manifestacije PRES-a su često nespecifične, pa stoga dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje MR-om.

Kod bolesnika kod kojih se razvije PRES, uz obustavu bevacizumaba preporučuje se rano prepoznavanje simptoma i brzo liječenje specifičnih simptoma, uključujući kontrolu hipertenzije (ako je sindrom povezan s teškom neliječenom hipertenzijom). Simptomi se obično povlače ili poboljšavaju u roku od nekoliko dana nakon prekida liječenja, iako su neki bolesnici imali neke neurološke posljedice. Nije poznata sigurnost pri ponovnom uvođenju lijeka Avastin kod bolesnika koji su prethodno imali PRES.

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno ukupno 8 slučajeva PRES-a. U dva od tih osam slučajeva nije bilo radiološke potvrde MR-om.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim je ispitivanjima proteinurija prijavljena kod između 0,7% i 54,7% bolesnika koji su primali Avastin.

Težina proteinurije kretala se od klinički asimptomatske, kratkotrajne proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, no u najvećem broju slučajeva radilo se o proteinuriji stepena 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurija stepena 3 prijavljena je kod najviše 10,9% liječenih bolesnika. Proteinurija stepena 4 (nefrotski sindrom) zabilježena je kod najviše 1,4% liječenih bolesnika. Prije početka terapije lijekom Avastin preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja nivoi proteina u mokraći ≥ 2 g / 24 č. dovele su do prekida primjene lijeka Avastin dok se nivo nije vratio na < 2 g / 24 č.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna incidencija reakcija krvarenja stepena 3–5 prema NCI-CTCAE iznosila je od 0,4% do 6,9% kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin u odnosu na najviše 4,5% kod bolesnika u kontrolnoj skupini liječenoj hemoterapijom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), reakcije krvarenja stepena 3–5 prijavljene su u do 8,3% bolesnica koje su koristile terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u poređenju s do 4,6% bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Reakcije krvarenja opažene u kliničkim ispitivanjima odnosile su se uglavnom na krvarenja povezana s tumorom (vidjeti u daljem tekstu) i manja mukokutana krvarenja (npr. epistaksu).

Krvarenje povezano s tumorom (vidjeti dio 4.4)

Jako ili masivno plućno krvarenje / hemoptiza opaženo je ponajprije u ispitivanjima provedenima kod bolesnika s karcinomom pluća nemalih ćelija (NSCLC-om). Mogući faktori rizika obuhvataju histološki tip tumora skvamoznih ćelija, liječenje antireumatskim / protivupalnim lijekovima, liječenje antikoagulansima, prethodnu radioterapiju, terapiju lijekom Avastin, anamnezu ateroskleroze, te središnju lokalizaciju i kavitacije tumora prije ili tokom liječenja. Jedine varijable koje su pokazale statistički značajne korelacije s krvarenjem jesu terapija lijekom Avastin i histologija skvamoznih ćelija. Bolesnici koji su imali NSCLC s poznatom histologijom skvamoznih ćelija ili NSCLC mješovitog ćelijskog tipa s prevladavajućom histologijom skvamoznih ćelija nisu bili uključeni u dalja ispitivanja faze III, dok su bolesnici s tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

Kod bolesnika s karcinomom pluća nemalih ćelija, osim u slučaju prevladavajuće histologije skvamoznih ćelija, krvarenja svih stepena zabilježena su s učestalošću do 9,3% kada su koristili terapiju lijekom Avastin i hemoterapiju, u poređenju s najviše 5% kod bolesnika liječenih samo hemoterapijom. Krvarenja stepena 3–5 opažena su kod do 2,3% bolesnika liječenih kombinacijom hemoterapije i lijeka Avastin u poređenju s < 1% kod bolesnika liječenih samo hemoterapijom (NCI-CTCAE v.3). Jako ili masivno plućno krvarenje / hemoptiza može nastupiti iznenada, a do dvije trećine slučajeva ozbiljnog plućnog krvarenja imalo je smrtni ishod.

Za krvarenja u probavnom sistemu prijavljena kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanim s tumorom.

Krvarenja povezana s tumorom rijetko su primijećena i kod drugih vrsta tumora i drugih sijela, uključujući slučajeve krvarenja u centralnom nervnom sistemu kod bolesnika s metastazama u CNS-u (vidjeti dio 4.4).

Incidencija krvarenja u CNS-u kod bolesnika s neliječenim metastazama u CNS-u koji su primali bevacizumab nije prospektivno ocijenjena u randomizovanim kliničkim ispitivanjima. U eksploracijskoj retrospektivnoj analizi podataka iz 13 završenih randomizovanih ispitivanja kod bolesnika s različitim vrstama tumora, 3 bolesnika od njih 91 (3,3%) s metastazama na mozgu imala su krvarenja u CNS-u (svi stepena 4) kada su liječeni bevacizumabom, u poređenju s 1 bolesnikom (stepen 5) od njih 96 (1%) koji nisu bili izloženi bevacizumabu. U dva kasnija ispitivanja kod bolesnika s liječenim metastazama na mozgu (koja su obuhvatala približno 800 bolesnika) u vrijeme međuanalize sigurnosti primjene kod 83 bolesnika liječenih bevacizumabom prijavljen je jedan slučaj krvarenja u CNS-u stepena 2 (1,2%) (NCI-CTCAE v.3).

U svim je kliničkim ispitivanjima krvarenje u kožu i sluznice zabilježeno kod do 50% bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin. Najčešće se radilo o epistaksi stepena 1 prema NCI-CTCAE v.3, koja je trajala manje od 5 minuta i povukla se bez medicinske intervencije, te nije zahtijevala promjene u režimu terapije lijekom Avastin. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da bi incidencija manjih mukokutanih krvarenja (npr. epistaksa) mogla zavisiti od doze.

Bilo je i manje čestih slučajeva blažeg mukokutanog krvarenja na drugim mjestima, poput krvarenja iz desni ili vaginalnog krvarenja.

Tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

Arterijska tromboembolija: kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin u svim je indikacijama opažena povećana incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije.

U kliničkim je ispitivanjima ukupna incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija dosegala do 3,8% u skupinama čija je terapija obuhvatala Avastin, te do 2,1% u kontrolnim skupinama liječenim hemoterapijom. Smrtni je ishod prijavljen kod 0,8% bolesnika koji su primali Avastin, te kod 0,5% bolesnika koji su primali samo hemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su kod najviše 2,7% bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s hemoterapijom u odnosu na najviše 0,5% bolesnika liječenih samo hemoterapijom. Infarkt miokarda prijavljen je kod najviše 1,4% bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s hemoterapijom u poređenju s najviše 0,7% bolesnika liječenih samo hemoterapijom.

U jedno kliničko ispitivanje AVF2192g, u kojem se Avastin ispitivao u kombinaciji s 5-fluorouracilom / folnom kiselinom, uključeni su bolesnici s metastazirajućim kolorektalnim karcinomom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijske tromboembolijske reakcije opažene kod 11% (11/100) bolesnika u poređenju s 5,8% (6/104) u kontrolnoj skupini liječenoj hemoterapijom.

Venska tromboembolija: incidencija venskih tromboembolijskih reakcija u kliničkim ispitivanjima bila je slična kod bolesnika koji su primali Avastin u kombinaciji s hemoterapijom i bolesnika u kontrolnoj skupini koji su primali samo hemoterapiju. Venske tromboembolijske reakcije uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna se incidencija venskih tromboembolijskih reakcija kretala od 2,8% do 17,3% kod bolesnika koji s koristili terapiju lijekom Avastin, te od 3,2% do 15,6% u kontrolnim skupinama.

Venske tromboembolijske reakcije stepena 3–5 (NCI-CTCAE v.3) prijavljene su kod najviše 7,8% bolesnika liječenih hemoterapijom i bevacizumabom u poređenju s 4,9% kod bolesnika liječenih samo hemoterapijom (u svim indikacijama osim perzistentnog, recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma cerviksa).

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), venski tromboembolijski događaji stepena 3–5 prijavljeni su kod do 15,6% bolesnica koje su koristile terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom u poređenju s do 7% bolesnica liječenih paklitakselom i cisplatinom.

Bolesnici koji su imali vensku tromboembolijsku reakciju mogu biti izloženi većem riziku od njenog ponovnog pojavljivanja ako prime Avastin u kombinaciji s hemoterapijom nego ako prime samo hemoterapiju.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima lijeka Avastin kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće se javljalo kod bolesnika s metastazirajućim rakom dojke. U četiri ispitivanja faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom dojke, kongestivno zatajenje srca stepena 3 ili višeg stepena (NCI-CTCAE v.3) prijavljeno je kod do 3,5% bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s hemoterapijom, u poređenju s 0,9% bolesnika u kontrolnim skupinama. Kod bolesnika iz ispitivanja AVF3694g koji su primali antracikline zajedno s bevacizumabom, incidencija kongestivnog zatajenja srca stepena 3 ili višeg stepena bila je i u skupini na bevacizumabu i u kontrolnoj skupini slična incidenciji u drugim ispitivanjima metastazirajućeg karcinoma dojke: 2,9% u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab te 0% u skupini koja je primala antraciklin + placebo. Nadalje, u ispitivanju AVF3694g incidencija kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stepena bila je podjednaka u skupini koja je primala antraciklin + Avastin (6,2%) i skupini koja je primala antraciklin + placebo (6,0%).

Kod većine bolesnika koji su za vrijeme kliničkog ispitivanja metastazirajućeg karcinoma dojke razvili kongestivno zatajenje srca je nakon odgovarajućeg liječenja došlo do poboljšanja simptoma i / ili poboljšanja funkcije lijeve komore.

Bolesnici s postojećim kongestivnim zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) stepena II-IV nisu bili uključeni u većinu kliničkih ispitivanja lijeka Avastin, pa stoga nema dostupnih informacija o riziku za razvoj kongestivnog zatajenja srca kod te populacije bolesnika.

Prethodna izloženost antraciklinima i / ili zračenje stijenke grudnog koša mogući su faktori rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca.

Opažena je povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca u kliničkom ispitivanju bolesnika s difuznim velikostaničnim limfomom B-limfocita kada su primali bevacizumab s doksorubicinom u kumulativnoj dozi višoj od 300 mg / m². U tom je kliničkom ispitivanju faze III upoređeno liječenje kombinacijom rituksimab / ciklofosamid / doksorubicin / vinkristin / prednizon (R-CHOP) uz bevacizumab s protokolom R-CHOP bez bevacizumaba. Dok je incidencija kongestivnog zatajenja srca u obje skupine bila viša od one zabilježene kod liječenja doksorubicinom, stopa je bila veća u skupini koja je primala R-CHOP uz bevacizumab. Ovi rezultati upućuju na potrebu pomnog kliničkog nadzora uz odgovarajuću procjenu srčane funkcije kod bolesnika izloženih kumulativnim dozama doksorubicina višima od 300 mg / m² u kombinaciji s bevacizumabom.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok)/ infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4 i *Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet* u daljem tekstu)

U nekim su kliničkim ispitivanjima anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije prijavljene češće kod bolesnika koji su u kombinaciji s hemoterapijom primali Avastin nego kod bolesnika koji su primali samo hemoterapiju. Incidencija ovih reakcija je u pojedinim kliničkim ispitivanjima lijeka Avastin bila česta (do 5% kod bolesnika liječenih bevacizumabom).

Infekcije

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), infekcije stepena 3–5 prijavljene su kod do 24% bolesnica koje su koristile terapiju lijekom Avastin u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u poređenju s do 13% bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Zatajenje jajnika / plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

U ispitivanju NSABP C-08, ispitivanju faze III adjuvantne terapije lijekom Avastin bolesnika s karcinomom kolona, kod 295 žena u predmenopauzi ispitana je incidencija novih slučajeva zatajenja jajnika, definisanih kao amenoreja u trajanju od tri mjeseca ili više, nivo FSH \geq 30 mIU / ml, te negativan serumski β -HCG test na trudnoću. Novi slučajevi zatajenja jajnika prijavljeni su kod 2,6% bolesnica u skupini mFOLFOX-6 u poređenju s 39% njih u skupini mFOLFOX-6 + bevacizumab. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, funkcija jajnika se oporavila u 86,2% tih žena koje je bilo moguće ocijeniti. Nisu poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Smanjen broj neutrofila, smanjen broj leukocita i prisutnost proteina u mokraći mogu biti povezani s terapijom lijekom Avastin.

Sljedeća odstupanja laboratorijskih nalaza stepena 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) u svim su se kliničkim ispitivanjima javljala s razlikom od najmanje 2% između bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin i odgovarajućih kontrolnih skupina: hiperglikemija, snižen nivo hemoglobina, hipokalijemija, hiponatrijemija, smanjen broj leukocita, povišena vrijednost INR-a (internacionalni normalizovani omjer).

Klinička su ispitivanja pokazala da su prolazna povećanja serumskog nivoa kreatinina (u rasponu od 1,5 do 1,9 puta iznad početne vrijednosti), koja su se javljala i uz istovremenu proteinuriju kao i bez nje, povezana s primjenom lijeka Avastin. Primijećeno povećanje serumskog nivoa kreatinina nije bilo povezano s većom incidencijom kliničkih manifestacija oštećenja bubrežne funkcije kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin.

Ostale posebne populacije

Bolesnici starije životne dobi

U randomizovanim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA), te infarkte miokarda (IM). Ostale nuspojave terapije lijekom Avastin zabilježene češće kod bolesnika starijih od 65 godina u poređenju s bolesnicima u dobi od \leq 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija stepena 3–4 (NCI-CTCAE v.3) te neutropenija, proliv, mučnina, glavobolja i umor bilo kojeg stepena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8, pod *Tromboembolija*). U jednom je kliničkom ispitivanju incidencija hipertenzije stepena \geq 3 bila dvostruko veća kod bolesnika starijih od 65 godina nego u mlađoj dobnoj skupini ($<$ 65 godina). U ispitivanju recidiva karcinoma jajnika rezistentnog na platinu prijavljene su i alopecija, upala sluznice, periferna senzorna neuropatija, proteinurija i hipertenzija, a stopa njihova pojavljivanja u skupini koja je primala hemoterapiju i bevacizumab bila je najmanje 5% veća kod bolesnica liječenih bevacizumabom u dobi od \geq 65 godina nego kod bolesnica liječenih bevacizumabom u dobi od \leq 65 godina.

Kod bolesnika starije životne dobi ($>$ 65 godina) koji su primali Avastin, u odnosu na bolesnike u dobi od \leq 65 godina liječene Avastinom, nije primijećen porast incidencije drugih reakcija, uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zarastanju rana, kongestivno zatajenje srca i krvarenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Avastin kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

U ispitivanju BO25041, u kojem se ocjenjivao Avastin kao dodatak poslijeoperacijskoj radioterapiji (RT) uz istovremenu i adjuvantnu primjenu temozolomida kod pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim supratentorijalnim, infratentorijalnim, cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stepena, sigurnosni profil bio je uporediv s onim opaženim kod drugih vrsta tumora kod

odraslih koji su koristili terapiju lijekom Avastin.

U ispitivanju BO20924, u kojem se ispitivao Avastin s trenutnom standardnom terapijom u liječenju metastazirajućeg rabdomyosarkoma i sarkoma mekog tkiva koji nije rabdomyosarkom, sigurnosni profil lijeka kod djece koja su koristila terapiju lijekom Avastin bio je uporediv s onim primijećenim kod odraslih osoba koje su koristile terapiju lijekom Avastin.

Avastin nije odobren za primjenu kod bolesnika mlađih od 18 godina. U izvještajima objavljenim u literaturi zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvatila vilicu kod bolesnika mlađih od 18 godina koji su koristili terapiju lijekom Avastin.

Tabela 3 Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

<i>Klasifikacija organskih sistema (SOC)</i>	<i>Nuspojave (učestalost*)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nekrotizirajući fasciitis, obično kao posljedica komplikacija pri zarastanju rana, gastrointestinalne perforacije ili stvaranja fistule (rijetko) (vidjeti i dio 4.4).
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Reakcije preosjetljivosti i infuzijske reakcije (često), sa sljedećim mogućim pratećim znakovima: dispneja / otežano disanje, navale vrućine / crvenilo / osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kiseonikom, bol u grudima, treskavica i mučnina / povraćanje (vidjeti i dio 4.4 te dio <i>Reakcije preosjetljivosti / infuzijske reakcije</i> u prethodnom tekstu) Anafilaktički šok (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
<i>Poremećaji živčanog sistema</i>	Hipertenzivna encefalopatija (vrlo rijetko) (vidjeti i dio 4.4 i <i>Hipertenzija</i> u dijelu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
<i>Krvosudni poremećaji</i>	Renalna trombotska mikroangiopatija, koja se klinički može iskazati kao proteinurija (nepoznato), kod istodobne primjene sunitiniba ili bez njega. Za dodatne informacije o proteinuriji vidjeti dio 4.4 i <i>Proteinurija</i> u dijelu 4.8.
<i>Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda</i>	Perforacija nosnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Disfonija (često)
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznato)
<i>Poremećaji jetre i žuč</i>	Perforacija žučnog mjehura (nepoznato)
<i>Poremećaji mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva</i>	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin, većinom kod bolesnika koji su imali poznate faktori rizika za osteonekrozu vilice, naročito izloženost intravenskim bisfosfonatima i / ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stomatološke zahvate u anamnezi (vidjeti i dio 4.4). Kod pedijatrijskih bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Avastin zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvatala vilicu (vidjeti dio 4.8, <i>Pedijatrijska populacija</i>).
<i>Prirođeni, porodični i genetski poremećaji</i>	Primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa kod žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim hemoterapeutcima (vidjeti dio 4.6)

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist / rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi / rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Najveća doza ispitana kod ljudi (20 mg / kg tjelesne mase, primijenjena intravenski svake 2 sedmice) kod nekoliko je bolesnika bila povezana s teškom migrenom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: preparati za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici, ostali antineoplastici, monoklonska antitijela, ATC oznaka: L01FG01
Avastin je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na krvosudni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ključni medijator vaskulogeneze i angiogeneze, i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih ćelija. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizuje preostala tumorska krvosudna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih sudova tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamički učinci

Primjena bevacizumaba ili njegova parentalnog mišjeg antitijela na ksenotransplantacijske modele raka kod golih miševa rezultirala je ekstenzivnom antitumorskom aktivnošću u ljudskim zloćudnim tumorima, uključujući rak kolona, dojke, gušterače i prostate. Inhibirana je metastazirajuća progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna propusnost.

Klinička djelotvornost

Metastazirajući karcinom kolona ili rektuma

Sigurnost primjene i djelotvornost preporučene doze (5 mg / kg tjelesne mase svake dvije sedmice) u liječenju metastazirajućeg karcinoma kolona ili rektuma ispitane su u tri randomizovana, aktivno kontrolisana klinička ispitivanja u kombinaciji s hemoterapijom prve linije baziranom na fluoropirimidinu. Avastin je kombinovan s dva hemoterapijska protokola:

- AVF2107g: sedmična primjena protokola irinotekan / bolus 5-fluorouracila / folne kiseline (IFL) kroz ukupno 4 sedmice tokom svakog šestosedmičnog ciklusa (Saltzov protokol);
- AVF0780g: u kombinaciji s bolusom 5-fluorouracila / folne kiseline (5-FU / FA) kroz ukupno 6 sedmica tokom svakog osmosedmičnog ciklusa (Roswell–Park protokol);
- AVF2192g: u kombinaciji s bolusom 5-FU / FA kroz ukupno 6 sedmica tokom svakog osmosedmičnog ciklusa (Roswell–Park protokol) kod bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja.

Provedena su tri dodatna ispitivanja bevacizumaba kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma: ispitivanje u prvoj liniji liječenja (NO16966), ispitivanje u drugoj liniji liječenja bez prethodne primjene bevacizumaba (E3200) i ispitivanje u drugoj liniji liječenja nakon progresije bolesti uz prethodnu primjenu bevacizumaba u prvoj liniji liječenja (ML18147). U tim je ispitivanjima bevacizumab primjenjivan u kombinaciji s protokolima FOLFOX-4 (5FU / LV / oksaliplatin) i XELOX (kapecitabin / oksaliplatin), te fluoropirimidin / irinotekan i fluoropirimidin / oksaliplatin u sljedećim režimima doziranja:

- NO16966: Avastin u dozi od 7,5 mg / kg tjelesne mase svake 3 sedmice u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), ili Avastin u dozi od 5 mg / kg svake 2 sedmice u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).
- E3200: Avastin u dozi od 10 mg / kg tjelesne mase svake 2 sedmice u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4) kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom.
- ML18147: Avastin u dozi od 5 mg / kg tjelesne mase svake 2 sedmice ili Avastin u dozi od 7,5 mg / kg tjelesne mase svake 3 sedmice u kombinaciji s fluoropirimidinom / irinotekanom ili fluoropirimidinom / oksaliplatinom kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon liječenja bevacizumabom u prvoj liniji. Protokoli koji sadrže irinotekan odnosno oksaliplatin promijenjeni su u zavisnosti od toga je li u prvoj liniji primijenjen oksaliplatin ili irinotekan.

AVF2107g

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III, u kojem se proučavala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastazirajućeg karcinoma kolona ili rektuma. Randomizovano je 813 bolesnika, u skupinu koja je primala IFL + placebo (skupina 1) ili u skupinu koja je primala IFL + Avastin (5 mg / kg svake 2 sedmice, skupina 2). Treća skupina sa 110 bolesnika primala je bolus 5FU / FA + Avastin (skupina 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u treću skupinu prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s protokolom IFL. Liječenje je kod svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 59,4 godine; 56,6% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 43% status 1, a 0,4% status 2. 15,5% bolesnika prethodno je primilo radioterapiju, a 28,4% hemoterapiju.

Primarna varijabla za ocjenu djelotvornosti liječenja bilo je ukupno preživljenje. Dodatak lijeka Avastin IFL protokolu rezultiralo je statistički značajnim porastom ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora (vidjeti Tabelu 4). Kliničko poboljšanje, mjereno ukupnim preživljenjem, uočeno je u svim unaprijed definisanim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene dobi, pola, funkcionalnog statusa, sijela primarnog tumora, broja zahvaćenih organa i trajanja metastazirajuće bolesti.

Rezultati djelotvornosti lijeka Avastin u kombinaciji s IFL hemoterapijom prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + Avastin ^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljenje		
Medijan vremena (mjeseci)	15,6	20,3
95% CI	14,29 –16,99	18,46–24,18
Omjer hazarda ^b	0,660 (p-vrijednost = 0,00004)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan vremena (mjeseci)	6,2	10,6
Omjer hazarda	0,54 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
	(p-vrijednost = 0,0036)	

^a 5 mg / kg svake 2 sedmice

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Za 110 bolesnika randomizovanih u skupinu 3 (5-FU / FA + Avastin) prije prekida uključivanja u tu skupinu medijan ukupnog preživljenja iznosio je 18,3 mjeseca, a medijan preživljenja bez progresije bolesti 8,8 mjeseci.

AVF2192g

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se određivala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s protokolom 5-FU / FA kao prve linije liječenja metastazirajućeg kolorektalnog karcinoma kod bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. Randomizovano je 105 bolesnika u skupinu 5-FU / FA + placebo, a 104 bolesnika u skupinu 5-FU / FA + Avastin (5 mg / kg svake 2 sedmice). Liječenje je kod svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin u dozi od 5 mg / kg protokolu 5-FU / FA svake dvije sedmice povećala se stopa objektivnog odgovora, statistički značajno je produženo preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u poređenju s primjenom samo hemoterapije 5-FU / FA.

AVF0780g

Riječ je o randomizovanom, aktivno kontrolisanom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze II, u kojem se ispitivala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s protokolom 5-FU / FA u prvoj liniji liječenja metastazirajućeg kolorektalnog karcinoma. Medijan dobi iznosio je 64 godine. 19% bolesnika prethodno je primilo hemoterapiju, a 14% radioterapiju. Randomizovan je 71 bolesnik, ili za bolus 5-FU / FA ili za 5-FU / FA + Avastin (5 mg / kg svake 2 sedmice). Treća skupina od 33 bolesnika primala je bolus 5-FU / FA + Avastin (10 mg / kg svake 2 sedmice). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su stopa objektivnog odgovora i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin u dozi od 5 mg / kg protokolu 5-FU / FA svake dvije sedmice povećala se stopa objektivnog odgovora, produžilo se preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u poređenju s primjenom samo hemoterapije 5-FU / FA (vidjeti Tabelu 5). Ovi podaci o djelotvornosti podudaraju se s rezultatima iz ispitivanja AVF2107g.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja AVF0780g i AVF2192g, u kojima je ispitivana primjena lijeka Avastin u kombinaciji s hemoterapijom 5-FU / FA, sažeti su u Tabeli 5.

Tabela 5. Rezultati djelotvornosti za ispitivanja AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU / FA	5-FU / FA + Avastin ^a	5-FU / FA + Avastin ^b	5-FU / FA + placebo	5-FU / FA + Avastin
Broj bolesnika	36	35	33	105	104
Ukupno preživljenje					
Medijan vremena (mjeseci)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35–16,95	13,63–19,32
Omjer hazarda ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-vrijednost		0,073	0,978		0,16
Preživljenje bez progresije bolesti					
Medijan vremena (mjeseci)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Omjer hazarda		0,44	0,69		0,5
p-vrijednost	-	0,0049	0,217		0,0002
Ukupna stopa odgovora					
Stopa (postotak)	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-vrijednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Medijan vremena (mjeseci)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75. percentil (mjeseci)	5,5 - ND	6,1 - ND	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg / kg svake 2 sedmice

^b 10 mg / kg svake 2 sedmice

^c u odnosu na kontrolnu skupinu

ND = nije dostignuto

NO16966

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitala primjena lijeka Avastin u dozi od 7,5 mg / kg svake 3 sedmice u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksalipaltinom (XELOX), odnosno primjena lijeka Avastin u dozi od 5 mg / kg svake dvije sedmice u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, nakon čega je slijedila infuzija 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4). Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: u početnom otvorenom dijelu s dvije skupine (dio I) bolesnici su randomizovani u dvije različite terapijske skupine (XELOX i FOLFOX-4). U sljedećem dijelu (dio II) sastavljenom od 4 skupine prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2 bolesnici su randomizovani u četiri terapijske skupine (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). U dijelu II je randomizacija bolesnika bila dvostruko slijepa s obzirom na Avastin.

U svaku od 4 skupine u dijelu II ispitivanja randomizovano je približno 350 bolesnika.

Tabela 6 Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (metastazirajući karcinom kolona ili rektuma)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + Avastin	oksaliplatin	85 mg / m ² i. v. 2 č.	oksaliplatin 1. dana
	leukovorin	200 mg / m ² i. v. 2 č.	leukovorin 1. i 2. dana
	5-fluorouracil	400 mg / m ² i. v. bolus, 600 mg / m ² i.v. 22 č.	5-fluorouracil i. v. bolus / infuzija, oboje 1. i 2. dana
	placebo ili Avastin	5 mg /kg i.v. 30–90 min.	1. dana prije primjene protokola FOLFOX-4, svake 2 sedmice
XELOX ili XELOX+ Avastin	oksaliplatin	130 mg / m ² i. v. 2 č.	oksaliplatin 1. dana
	kapecitabin	1000 mg / m ² peroralno dva puta na dan	kapecitabin, peroralno, dva puta na dan tokom 2 sedmice (slijedi jednosedmični prekid)
	placebo ili Avastin	7,5 mg / kg i. v. 30– 90 min.	1. dana prije primjene protokola XELOX, svake 3 sedmice
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Primarni parametar djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4, te pokazati da je terapija lijekom Avastin u kombinaciji s hemoterapijskim protokolima FOLFOX-4 ili XELOX superiornije od liječenja samo hemoterapijom. Oba su primarna cilja postignuta:

- Neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 u potpunom poređenju je dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje u populaciji bolesnika liječenih prema protokolu koje je bilo moguće ocijeniti.
- Superiornost protokola koji su obuhvatali Avastin u odnosu na samu hemoterapiju u potpunom poređenju je dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti u populaciji bolesnika u kojoj je planirano liječenje (ITT populaciji) (Tabela 7).

Sekundarne analize preživljenja bez progresije bolesti, na temelju procjene odgovora tokom liječenja, potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za bolesnike koji su koristili terapiju lijekom Avastin (analize prikazane u Tabeli 7), što je u skladu sa statistički značajnom koristi opaženom u analizi objedinjenih podataka.

Tabela 7 Ključni rezultati djelotvornosti za analizu superiornosti (ITT populacija, ispitivanje NO16966)

Mjera ishoda (mjeseci)	FOLFOX-4 ili XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 ili XELOX + bevacizumab (n=699)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda			
Medijan PFS-a**	8,0	9,4	0,0023
Omjer hazarda (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Sekundarne mjere ishoda			
Medijan PFS-a (tokom liječenja)**	7,9	10,4	< 0,0001
Omjer hazarda (97,5% CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Ukupna stopa odgovora (procjena ispitivača)**	49,2%	46,5%	
Medijan ukupnog preživljenja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer hazarda (97,5% CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* analiza ukupnog preživljenja prema podacima do 31. januara 2007.

** primarna analiza prema podacima do 31. januara 2006.

^a u odnosu na kontrolnu skupinu

U podskupini bolesnika liječenih protokolom FOLFOX medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 8,6 mjeseci kod bolesnika koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca kod bolesnika liječenih bevacizumabom: omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR) = 0,89; 97,5% CI = [0,73; 1,08]; p-vrijednost = 0,1871. U podskupini bolesnika liječenih protokolom XELOX medijan preživljenja bez progresije bolesti je iznosio 7,4 mjeseca kod bolesnika koji su primali placebo, u poređenju s 9,3 mjeseca kod bolesnika liječenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63; 0,94]; p-vrijednost = 0,0026.

Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 20,3 mjeseca kod bolesnika u podskupini liječenoj protokolom FOLFOX koji su primali placebo, a 21,2 mjeseca u onih liječenih bevacizumabom: HR = 0,94; 97,5% CI = [0,75; 1,16]; p-vrijednost = 0,4937. U podskupini liječenoj protokolom XELOX, medijan ukupnog preživljenja bio je 19,2 mjeseca kod bolesnika koji su dobivali placebo, u poređenju s 21,4 mjeseca kod bolesnika liječenih bevacizumabom, HR = 0,84; 97,5% CI = [0,68; 1,04]; p-vrijednost = 0,0698.

ECOG E3200

Riječ je o randomizovanom, aktivno kontrolisanom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivao Avastin u dozi od 10 mg / kg svake 2 sedmice u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracilom, a zatim infuzijom 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatinu (FOLFOX-4) u prethodno liječenih bolesnika (druga linija) s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. U skupinama koje su primale hemoterapiju, u liječenju protokolom FOLFOX-4 koristile su se doze i raspored doziranja jednaki onima prikazanim u Tabeli 6 za ispitivanje NO16966.

Primarni parametar djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), definisano kao vrijeme od randomizacije do smrti uzrokovane bilo kojim uzrokom. Randomizovano je 829 bolesnika (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za Avastin + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju lijekom Avastin). Dodatak lijeka Avastin protokolu FOLFOX-4 rezultirao je statistički značajnim produženjem preživljenja. Uočeno je i statistički značajno produženje preživljenja bez progresije bolesti i povećanje stope objektivnog odgovora (vidjeti Tabelu 8).

Tabela 8 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,8	13,0
95% CI	10,12–11,86	12,09–14,03
Omjer hazarda ^b	0,751 (p-vrijednost = 0,0012)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,5	7,5
Omjer hazarda	0,518 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora na liječenje		
Stopa	8,6%	22,2%
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^a 10 mg / kg svake 2 sedmice

^b u odnosu na kontrolnu skupinu

Nije opažena značajna razlika u dužini ukupnog preživljenja između bolesnika koji su primali Avastin u monoterapiji i bolesnika liječenih protokolom FOLFOX-4. Preživljenje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u skupini koja je primala Avastin u monoterapiji nego u skupini liječenoj protokolom FOLFOX-4.

ML18147

Riječ je o randomizovanom, kontrolisanom, otvorenom ispitivanju faze III u kojem se ispitivao Avastin u dozi od 5 mg / kg svake 2 sedmice ili 7,5 mg / kg svake 3 sedmice u kombinaciji s hemoterapijom na bazi fluoropirimidina u poređenju s primjenom samo hemoterapije na bazi fluoropirimidina kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je obuhvatala bevacizumab.

Bolesnici s histološki potvrđenim metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma i progresijom bolesti su unutar 3 mjeseca od prekida primjene bevacizumaba u prvoj liniji liječenja randomizovani u omjeru 1:1 da primaju hemoterapiju s fluoropirimidinom / oksaliplatinom ili fluoropirimidinom / irinotekanom (ta je hemoterapija bila promijenjena zavisno od hemoterapije u prvoj liniji), s bevacizumabom ili bez njega. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje, definisano kao vrijeme od randomizacije do smrti zbog bilo kojeg razloga.

Ukupno je randomizovano 820 bolesnika. Dodavanje bevacizumaba hemoterapiji na bazi fluoropirimidina dovelo je do statistički značajnog produženja preživljenja kod bolesnika s metastazirajućim karcinomom kolona ili rektuma kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je sadržavala bevacizumab (ITT = 819) (vidjeti Tabelu 9).

Tabela 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje ML18147 (ITT populacija)

	ML18147	
	Hemoterapija na bazi fluoropirimidina / irinotekana ili fluoropirimidina / oksaliplatina	Hemoterapija na bazi fluoropirimidina / irinotekana ili fluoropirimidina / oksaliplatina + Avastin ^a
Broj bolesnika	410	409
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	9,8	11,2
Omjer hazarda (95% CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vrijednost = 0,0062)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,1	5,7
Omjer hazarda (95% CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)		
Bolesnici obuhvaćeni analizom	406	404
Stopa	3,9%	5,4%
	(p- vrijednost = 0,3113)	

^a 5 mg / kg svake 2 sedmice ili 7,5 mg / kg svake 3 sedmice

Opaženo je i statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti. Stopa objektivnog odgovora bila je niska u obje terapijske skupine, a razlika nije bila statistički značajna.

U ispitivanju E3200 je kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom primijenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 5 mg / kg sedmično, dok je u ispitivanju ML18147 kod bolesnika prethodno liječenih bevacizumabom primijenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 2,5 mg/kg sedmično. Poređenje podataka o djelotvornosti i sigurnosti između ta dva ispitivanja ograničena je razlikama prije svega u populacijama bolesnika, prethodnoj izloženosti bevacizumabu i hemoterapijskim protokolima. I doze bevacizumaba ekvivalentne dozi od 5 mg / kg sedmično i one ekvivalentne dozi od 2,5 mg / kg sedmično pružile su statistički značajnu korist s obzirom na ukupno preživljenje (HR 0,751 u ispitivanju E3200; HR 0,81 u ispitivanju ML18147) i preživljenje bez progresije bolesti (HR 0,518 u ispitivanju E3200; HR 0,68 u ispitivanju ML18147). Što se tiče sigurnosti primjene, u ispitivanju E3200 ukupna incidencija nuspojava stepena 3–5 bila je veća nego u ispitivanju ML18147.

Metastazirajući karcinom dojke

Djelotvornost terapije lijekom Avastin u kombinaciji s dva zasebna hemoterapijska lijeka ispitana je u dva velika ispitivanja faze III, u kojima je primarna mjera ishoda bilo preživljenje bez progresije bolesti. U oba su ispitivanja opažena klinički i statistički značajna poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti.

Slijedi sažeti pregled rezultata preživljenja bez progresije bolesti za svaki hemoterapijski lijek obuhvaćen indikacijom:

- Ispitivanje E2100 (paklitaksel)
 - Medijan produženja preživljenja bez progresije bolesti: 5,6 mjeseci, HR = 0,421 (p < 0,0001; 95% CI = 0,343; 0,516)
- Ispitivanje AVF3694g (kapecitabin)
 - Medijan produženja preživljenja bez progresije bolesti: 2,9 mjeseci, HR = 0,69 (p = 0,0002; 95% CI = 0,56; 0,84)

Dodatne pojedinosti i rezultati svakoga od ispitivanja navedeni su u nastavku.

ECOG E2100

Ispitivanje E2100 bilo je otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano multicentrično kliničko ispitivanje u kojem se ispitala primjena lijeka Avastin u kombinaciji s paklitakselom u liječenju lokalno recidivirajućeg ili metastazirajućeg karcinoma dojke kod bolesnika koji prethodno nisu primali hemoterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastazirajuću bolest.

Bolesnici su randomizovani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg / m² intravenski u trajanju od jednog sata, jedanput sedmično tokom od tri od četiri sedmice), ili paklitaksel u kombinaciji s lijekom Avastin (10 mg / kg intravenskom infuzijom svake dvije sedmice). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastazirajuće bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju, većina je imala HER2-negativan oblik bolesti (90%), uz mali broj bolesnika kod kojih status nije bio poznat (8%) ili su imali potvrđen HER2-pozitivan status (2%), te su prethodno ili bili liječeni trastuzumabom ili nisu bili smatrani pogodnima za liječenje trastuzumabom. Nadalje, 65% bolesnika je primilo adjuvantnu hemoterapiju, od toga u 19% slučajeva taksane, a u 49% antracikline. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s metastazama u centralnom nervnom sistemu, uključujući prethodno liječene ili odstranjene lezije mozga.

U ispitivanju E2100 bolesnici su liječeni do progresije bolesti. U situacijama u kojima je bilo potrebno prije vremena prekinuti hemoterapiju, nastavljena je monoterapija lijekom Avastin do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su slične u obje ispitivane skupine. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti, na temelju ispitivačeve procjene progresije bolesti. Dodatno je provedena i nezavisna revizija primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u Tabeli 10.

Tabela 10 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E2100

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitiivača*		Procjena nezavisne ocjenjivačke komisije	
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/ Avastin (n = 368)	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/ Avastin (n = 368)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stope odgovora na liječenje (za bolesnike s mjerljivom bolešću)				
	Procjena ispitiivača		Procjena nezavisne ocjenjivačke komisije	
	Paklitaksel (n = 273)	Paklitaksel/ Avastin (n = 252)	Paklitaksel (n = 243)	Paklitaksel/ Avastin (n = 229)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljenje		
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel / Avastin (n = 368)
Medijan OS-a (mjeseci)	24,8	26,5
HR (95% CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrijednost	0,1374	

Klinička korist lijeka Avastin, određena prema preživljenju bez progresije bolesti, uočena je u svim unaprijed definisanim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastazirajućih sjela, prethodno liječenje adjuvantnom hemoterapijom i status estrogenskih receptora [ER]).

AVF3694g

Ispitivanje AVF3694g bilo je multicentrično, randomizovano, placebom kontrolisano kliničko ispitivanje faze III u kojem se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s hemoterapijom u odnosu na hemoterapiju plus placebo, u prvoj liniji liječenja bolesnika s HER2 negativnim metastazirajućim ili lokalno recidivirajućim karcinomom dojke.

Izbor hemoterapije bio je prepušten ispivaču prije randomizacije u omjeru 2:1 za hemoterapiju plus Avastin u odnosu na hemoterapiju plus placebo. Moguća hemoterapija obuhvatala je kapecitabin, taksan (paklitaksel vezan za proteine, docetaksel) i lijekove na bazi antraciklina (doksorubicin / ciklofosfamid, epirubicin / ciklofosfamid, 5-fluorouracil / doksorubicin / ciklofosfamid, 5-fluorouracil / epirubicin / ciklofosfamid) koji su davani svake tri sedmice. Avastin, odnosno placebo, davani su u dozi od 15 mg / kg svake tri sedmice.

Ovo je ispitivanje obuhvatilo tri faze: slijepu fazu liječenja, neobaveznu otvorenu fazu nakon progresije bolesti, te fazu praćenja preživljenja. Tokom slijepo faze liječenja bolesnici su primali hemoterapiju i lijek (Avastin odnosno placebo) svake 3 sedmice do nastupa progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava dalje liječenje ili smrt. Čim bi se potvrdila progresija bolesti, bolesnici koji su ušli u neobaveznu otvorenu fazu ispitivanja mogli su primiti Avastin u kombinaciji sa širokim izborom lijekova druge linije.

Statističke analize napravljene su posebno za: 1) bolesnike koji su primali kapecitabin u kombinaciji s lijekom Avastin odnosno placebo te 2) bolesnike koji su primali hemoterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji s lijekom Avastin odnosno placebo. Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispivača. Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocijenila je i nezavisna ocjenjivačka komisija.

U Tabeli 11 prikazani su rezultati za preživljenje bez progresije bolesti i stope odgovora na liječenje dobiveni analizama prema konačnom protokolu za kapecitabin kohortu iz ispitivanja AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima nezavisnu statističku snagu. Uz to su prikazani i rezultati eksploracijske analize ukupnog preživljenja, koji obuhvataju dodatnih sedam mjeseci praćenja (oko 46% bolesnika je umrlo). Postotak bolesnika koji su u otvorenoj fazi primali Avastin iznosio je 62,1% u skupini kapecitabin + placebo, te 49,9% u skupini kapecitabin + Avastin.

Tabela 11 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF3694g: - kapecitabin^a i Avastin / placebo (Kap + Avastin / pl)

Preživljenje bez progresije bolesti ^b				
	Procjena ispitivača		Procjena nezavisne ocjenjivačke komisije	
	Kap + pl (n = 206)	Kap + Avastin (n = 409)	Kap + pl (n = 206)	Kap + Avastin (n = 409)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,7	8,6	6,2	9,8
Omjer hazarda u odnosu na skupinu na placebo (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-vrijednost	0,0002		0,0011	
Stopa odgovora (za bolesnike s mjerljivom bolešću) ^b				
	Kap + pl (n = 161)		Kap + Avastin (n = 325)	
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrijednost	0,0097			
Ukupno preživljenje ^b				
HR (95% CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vrijednost (eksploracijska)	0,33			

^a1000 mg / m² peroralno dvaput na dan tokom 14 dana, svake 3 sedmice.

^bStratifikovana analiza obuhvatila je sve događaje progresije i smrti izuzev tamo gdje je prije nego što je utvrđena progresija uvedena terapija koja nije obuhvaćena protokolom ispitivanja; podaci o ovim bolesnicima su izostavljeni kod posljednje procjene tumora prije uvođenja terapije koja nije obuhvaćena protokolom.

Napravljena je nestratifikovana analiza preživljenja bez progresije bolesti (prema ocjeni ispitivača) koja nije isključila bolesnike koji su prije progresije bolesti primali terapiju koja nije bila obuhvaćena protokolom. Rezultati ove analize bili su vrlo slični primarnim rezultatima preživljenja bez progresije.

Karcinom pluća nemalih ćelija (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s hemoterapijom na bazi platine

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Avastin u kombinaciji s hemoterapijom na bazi platine kao prvom linijom liječenja bolesnika koji boluju od neskvamoznog karcinoma pluća nemalih ćelija (NSCLC) ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist za ukupno preživljenje dokazana je u ispitivanju E4599 uz primjenu bevacizumaba u dozi od 15 mg / kg svake 3 sedmice. Ispitivanje BO17704 pokazalo je da bevacizumab i u dozi od 7,5 mg / kg svake 3 sedmice i u dozi od 15 mg / kg svake 3 sedmice produžuje preživljenje bez progresije bolesti, te povećava stopu odgovora na liječenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano, multicentrično kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena lijeka Avastin u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastazirajućim ili recidvirajućim karcinomom pluća nemalih ćelija u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne ćelije.

Bolesnici su randomizovani u skupinu koja je primala hemoterapiju na bazi platinskog spoja (paklitaksel 200 mg / m²) i karboplatin AUC = 6,0, oba i. v. infuzijom (PK) 1. dana svakog trosedmičnog ciklusa u trajanju do najviše šest ciklusa, ili u skupinu koja je primala isti hemoterapijski protokol na bazi platine (PK) uz Avastin u dozi od 15 mg / kg primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana svakog trosedmičnog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa hemoterapije s karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida hemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala Avastin + karboplatin i paklitaksel nastavili su primati samo Avastin svake 3 sedmice do progresije bolesti. U te je dvije skupine randomizovano 878 bolesnika.

Od bolesnika koji su tokom ispitivanja primali ispitivani lijek, njih 32,2% (136/422) je primilo 7–12 aplikacija lijeka Avastin, a 21,1% (89/422) 13 ili više aplikacija lijeka Avastin.

Primarna mjera ishoda bilo je trajanje preživljenja. Rezultati su prikazani u Tabeli 12.

Tabela 12 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1 Karboplatin / Paklitaksel	Skupina 2 Karboplatin / Paklitaksel + Avastin 15 mg / kg svake 3 sedmice
Broj bolesnika	444	434
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,3	12,3
Omjer hazarda	0,80 (p = 0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,8	6,4
Omjer hazarda	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (postotak)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

U eksploracijskoj analizi je utvrđeno da je opseg koristi terapije lijekom Avastin u pogledu ukupnog preživljenja bio manje izražen u podskupini bolesnika koji histološki nisu imali adenokarcinom.

BO17704

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizovano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je Avastin kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu upoređivan s placebom, cisplatinom i gemcitabinom kod bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIb s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastazirajućim ili recidivirajućim neskvamoznim karcinomom pluća nemalih ćelija, koji ranije nisu primali hemoterapiju. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvatale i trajanje ukupnog preživljenja.

Bolesnici su randomizovani ili u skupinu koja je primala hemoterapiju na bazi platine, i to cisplatin u dozi od 80 mg / m² primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana i gemcitabin u dozi od 1250 mg / m² primijenjen intravenskom infuzijom 1. i 8. dana svakog trosedmičnog ciklusa u trajanju do najviše 6 ciklusa (CG) i placebo ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s lijekom Avastin u dozi od 7,5 ili 15 mg / kg, primijenjenim i. v. infuzijom 1. dana svakog trosedmičnog ciklusa. U skupinama koje su primale Avastin bolesnici su mogli dobivati Avastin i kao jedini lijek svake tri sedmice do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 94% (277/296) bolesnika koji su ispunjavali uslove u 7. ciklusu nastavilo liječenje samo bevacizumabom. Visok udio bolesnika (oko 62%) je u nastavku liječenja primao različite antitumorske lijekove koji nisu navedeni u protokolu, a koji su mogli uticati na analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tabeli 13.

Tabela 13 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17704

	Cisplatin / Gemcitabin + placebo	Cisplatin / Gemcitabin + Avastin 7,5 mg / kg svake 3 sedmice	Cisplatin / Gemcitabin + Avastin 15 mg / kg svake 3 sedmice
Broj bolesnika	347	345	351
Preživljenje bez progresije bolesti			
Medijan (mjeseci)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Omjer hazarda		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Najbolja stopa ukupnog odgovora ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a bolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

Ukupno preživljenje			
Medijan (mjeseci)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Omjer rizika		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

JO25567

Ispitivanje JO25567 bilo je randomizovano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II, provedeno u Japanu s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Avastin kao dodatka erlotinibu kod bolesnika oboljelih od neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija L858R u eksonu 21) koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za bolest stadija IIIB/IV ili recidivirajuću bolest.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni nezavisne ocjenjivačke komisije. Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje, stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, trajanje odgovora i sigurnost.

Kod svakog se bolesnika prije probira određivao status mutacija EGFR-a, nakon čega su 154 bolesnika randomizovana ili u skupinu koja je primala erlotinib + Avastin (erlotinib 150 mg na dan, peroralno + Avastin [15 mg / kg i. v. svake 3 sedmice]) ili u skupinu koja je primala monoterapiju erlotinibom (150 mg na dan, peroralno) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ako nije došlo do progresije bolesti, prekid primjene jednog od lijekova uključenih u ispitivanje u skupini liječenoj erlotinibom + lijekom Avastin nije uzrokovao prekid primjene drugog lijeka uključenog u ispitivanje kao što je specificovano u protokolu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za ovo ispitivanje prikazani su u Tabeli 14.

Tabela 14 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje JO25567

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Avastin N = 75 [#]
PFS[^] (mjeseci)		
Medijan	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrijednost	0,0015	
Stopa ukupnog odgovora		
Stopa (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-vrijednost	0,4951	
Ukupno preživljenje* (mjeseci)		
Medijan	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrijednost	0,3267	

Ukupno su randomizovana 154 bolesnika (ECOG funkcionalni status 0 ili 1). Međutim, dva su randomizovana bolesnika prekinula učestvovanje u ispitivanju prije nego što su primila bilo koju ispitivanu terapiju.

[^] Zaslijepljena nezavisna ocjena podataka (*engl. Blinded independent review*) (protokolom definisana primarna analiza).

* Eksploracijska analiza: konačna analiza ukupnog preživljenja (OS) na temelju podataka prikupljenih do 31. oktobra 2017, umrlo je približno 59% bolesnika.

CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda na temelju nestratifikovane Coxove regresijske analize; ND, nije dostignuto.

Uznapredovali i / ili metastazirajući karcinom bubrežnih ćelija

Avastin u kombinaciji s interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja uznapredovalog i / ili metastazirajućeg karcinoma bubrežnih ćelija (BO17705)

Radi se o randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se upoređivala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Avastin u kombinaciji s interferonom (IFN) alfa-2a u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja metastazirajućeg karcinoma bubrežnih ćelija. Randomizovano je 649 bolesnika (od kojih je 641 liječen) funkcionalnog statusa po Karnofskom $\geq 70\%$, bez metastaza u centralnom nervnom sistemu i sa zadovoljavajućom funkcijom organa. Bolesnicima je prethodno učinjena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrežnih ćelija. Avastin u dozi od 10 mg / kg primjenjivao se svake 2 sedmice do progresije bolesti. Interferon alfa-2a se primjenjivao najduže 52 sedmice ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 miliona IU tri puta sedmično, uz mogućnost postepenog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 miliona IU tri puta sedmično. Bolesnici su bili stratifikovani po zemljama i rezultatu po Motzeru, a terapijske skupine su bile dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvatale i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem lijeka Avastin interferonu alfa-2a značajno se produžilo preživljenje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora tumora. Ti su rezultati potvrđeni nezavisnim radiološkim pregledom. Međutim, produženje ukupnog preživljenja, kao primarne mjere ishoda, za 2 mjeseca nije bilo statistički značajno (HR= 0,91). Velik udio bolesnika (oko 63% za IFN / placebo; 55% za Avastin / IFN) je nakon završetka ispitivanja primao različite nespecificovane antitumorske terapije, uključujući antineoplastičke lijekove, što je moglo uticati na analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tabeli 15.

Tabela 15 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Broj bolesnika	322	327
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	5,4	10,2
Omjer hazarda	0,63	
95% CI	0,52; 0,75	
	(p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa (%) objektivnog odgovora kod bolesnika s mjerljivom bolešću		
N	289	306
Stopa odgovora	12,8%	31,4%
	(p-vrijednost < 0,0001)	

^a Interferon alfa-2a 9 miliona IU 3 puta sedmično

^b Bevacizumab 10 mg/kg svake 2 sedmice

Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	21,3	23,3
Omjer hazarda	0,91	
95% CI	0,76; 1,10	
	(p-vrijednost = 0,3360)	

Eksploracijski multivarijantni Coxov regresijski model sa selekcijom unazad (engl. "backward selection") pokazao je da su sljedeći ishodišni prognostički faktori izrazito povezani s preživljenjem, nezavisno od liječenja: pol, broj bijelih krvnih zrnaca, trombociti, gubitak tjelesne mase tokom 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje, broj metastazirajućeg sijela, zbir najdužeg promjera ciljnih lezija i procjena po Motzeru. Nakon prilagodbe za navedene ishodišne faktore dobiven je omjer rizika liječenja od 0,78 (95% CI [0,63;0,96]; p = 0,0219), koji ukazuje da je rizik od smrti u skupini Avastin + IFN alfa-2a bio 22% manji nego kod bolesnika koji su primali IFN alfa-2a.

Kod 97 bolesnika koji su primali IFN alfa-2a i 131 bolesnika koji je primao Avastin doza interferona alfa-2a smanjena je s 9 miliona IU na 6 ili 3 miliona IU tri puta sedmično, kako je prethodno utvrđeno u protokolu ispitivanja. Analiza podskupina pokazala je da smanjenje doze IFN alfa-2a nije uticalo na djelotvornost kombinacije lijeka Avastin i IFN alfa-2a, sudeći po udjelima preživljenja bez progresije bolesti u promatranom vremenu. Kod 131 bolesnika koji su primali Avastin + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održana tokom ispitivanja na 6 ili 3 miliona IU, stopa preživljenja bez progresije bolesti iznosila je 73% nakon 6 mjeseci, 52% nakon 12 mjeseci, te 21% nakon 18 mjeseci, u poređenju sa 61%, 43% odnosno 17% u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali Avastin + IFN alfa-2a.

AVF2938

Riječ je o randomizovanom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitala primjena lijeka Avastin u dozi od 10 mg / kg svake dvije sedmice u poređenju s istom dozom lijeka Avastin u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan, kod bolesnika s metastazirajućim svjetloćelijskim karcinomom bubrežnih ćelija. U ovom su ispitivanju ukupno 104 bolesnika randomizovana u dvije terapijske skupine: 53 za terapiju lijekom Avastin u dozi od 10 mg / kg svake 2 sedmice u kombinaciji s placebo, a 51 za terapiju lijekom Avastin u dozi od 10 mg / kg svake 2 sedmice u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan. Analiza primarne mjere ishoda pokazala je da nema razlike između skupine liječene kombinacijom Avastin + placebo i skupine liječene kombinacijom Avastin + erlotinib (medijan PFS 8,5 naspram 9,9 mjeseci). Sedam bolesnika u svakoj skupini postiglo je objektivni odgovor.

Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo ukupno preživljenje (HR = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 naspram 9,1 mjeseci) niti vrijeme do progresije simptoma (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Riječ je o randomizovanom ispitivanju faze II u kojem se upoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u odnosu na placebo. Ukupno je 116 bolesnika randomizovano u tri skupine. Jedna je skupina primala bevacizumab u dozi od 3 mg / kg svake 2 sedmice (n = 39), druga u dozi od 10 mg / kg svake 2 sedmice (n = 37), a treća je skupina primala placebo (n = 40). Preliminarna analiza pokazala je značajno produženje vremena do progresije bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg / kg u poređenju sa skupinom koja je primala placebo (omjer rizika 2,55; p < 0,001). Istovremeno je utvrđena mala razlika, graničnog značaja, u vremenu do progresije bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg / kg u odnosu na skupinu na placebo (omjer rizika 1,26; p = 0,053). Kod četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg / kg, postignut je objektivni (djelimičan) odgovor, a stopa ukupnog odgovora na liječenje za dozu od 10 mg / kg iznosila je 10%.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda i primarni peritonealni karcinom

Prva linija liječenja karcinoma jajnika

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Avastin u prvoj liniji liječenja bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom ispitivane su u dva ispitivanja faze III (GOG-0218 i BO17707), koja su procjenjivala učinak dodavanja lijeka Avastin karboplatinu i paklitakselu u poređenju s liječenjem samo tim hemoterapijskim protokolom.

GOG-0218

Ispitivanje GOG-0218 bilo je multicentrično, randomizovano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje faze III u tri skupine, koje je procjenjivalo učinak dodavanja lijeka Avastin odobrenom hemoterapijskom protokolu (karboplatin i paklitaksel) kod bolesnica s uznapredovalim (stadiji IIIB, IIIC i IV prema FIGO klasifikaciji, verzija iz 1988) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sistemnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. hemoterapijom, terapijom monoklonskim antitijelom, terapijom inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno su randomizovane 1.873 bolesnice u jednakim omjerima u sljedeće tri skupine:

- skupina CPP: pet ciklusa placeba (počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg / m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja;
- skupina CPB15: pet ciklusa lijeka Avastin (15 mg / kg svake 3 sedmice, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg / m²), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja;
- skupina CPB15+: pet ciklusa lijeka Avastin (15 mg / kg svake 3 sedmice, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg / m²), nakon čega je slijedila trajna primjena lijeka Avastin (15 mg / kg svake 3 sedmice) kao jedinog lijeka u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja.

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bile su bijele rase (87% u sve tri skupine), medijan dobi iznosio je 60 godina u skupinama CPP i CPB15, a 59 godina u skupini CPB15+, dok je 29% bolesnica u skupinama CPP i CPB15 te 26% u skupini CPB15+ bilo starije od 65 godina. Sveukupno je približno 50% bolesnica imalo GOG (Gynecologic Oncology Group) funkcionalni status 0 na početku liječenja, njih 43% imalo je GOG funkcionalni status 1, a 7% GOG funkcionalni status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog karcinoma jajnika (82% u skupinama CPP i CPB15, a 85% u skupini CPB15+), nakon čega je po učestalosti slijedio primarni peritonealni karcinom (16% u skupini CPP, 15% u skupini CPB15, 13% u skupini CPB15+) te karcinom jajovoda (1% u skupini CPP, 3% u skupini CPB15, 2% u skupini CPB15+). Većina je bolesnica po histološkom tipu imala serozni adenokarcinom (85% u skupinama CPP i CPB15 te 86% u skupini CPB15+). Približno 34% bolesnica imalo je po FIGO klasifikaciji bolest stadija III uz optimalno odstranjenu tumorsku masu, ali uz velik rezidualni tumor; 40% bolesnica bolest stadija III uz suboptimalno odstranjenu tumorsku masu, a 26% bolesnica bilo je u stadiju IV.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti, prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti na temelju radioloških snimaka, nivoa CA-125 ili simptomatskog pogoršanja po protokolu. Dodatno je provedena i unaprijed određena analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi porasta nivoa CA-125, kao i nezavisna procjena preživljenja bez progresije bolesti na temelju radioloških snimaka.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj – produženje preživljenja bez progresije bolesti. U poređenju s bolesnicama liječenima samo hemoterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji liječenja, bolesnice koje su dobivale 15 mg / kg bevacizumaba svake tri sedmice u kombinaciji s hemoterapijom te nastavile primati samo bevacizumab (CPB15+) imale su klinički i statistički značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti.

Kod bolesnica koje su primale bevacizumab samo u kombinaciji s hemoterapijom, te nisu nastavile primati samo bevacizumab (CPB15), nisu uočena klinički značajna poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tabeli 16.

Tabela 16 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0218:

Preživljenje bez progresije bolesti ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan PFS (mjeseci)	10,6	11,6	14,7
Omjer hazarda (95% CI) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrijednost ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektivna stopa odgovora ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	63,4	66,2	66,0
p-vrijednost		0,2341	0,2041
Ukupno preživljenje ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan OS (mjeseci)	40,6	38,8	43,8
Omjer hazarda (95% CI) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-vrijednost ³		0,2197	0,0641

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača u skladu sa protokolom GOG (nije cenzurisana za porast nivoa CA-125, ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. februara 2010.

² U odnosu na kontrolnu skupinu, stratificirani omjer rizika

³ p-vrijednost jednostranog log-rang testa

⁴ Zavisno od granične p-vrijednosti od 0,0116

⁵ Bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

⁶ Finalna analiza ukupnog preživljenja izvršena je nakon što je umrlo 46,9% bolesnica.

Provedene su unaprijed određene analize preživljenja bez progresije bolesti; u svima je završni datum prikupljanja podataka bio 29. septembra 2009. Rezultati tih unaprijed određenih analiza su sljedeći:

- Protokolom predviđena analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (bez cenzuriranja za porast nivoa CA-125 ili terapiju izvan protokola) pokazuje stratifikovani omjer rizika od 0,71 (95% CI: 0,61–0,83; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 10,4 mjeseca u skupini CPP te 14,1 mjesec u skupini CPB15+.

- Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (cenzurisana za porast nivoa CA-125 i terapiju izvan protokola) pokazuje stratifikovani omjer rizika od 0,62 (95% CI: 0,52–0,75; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 12 mjeseci u skupini CPP te 18,2 mjeseca u skupini CPB15+.
- Analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni nezavisne ocjenjivačke komisije (cenzurisana za terapiju izvan protokola) pokazuje stratifikovani omjer rizika od 0,62 (95% CI: 0,50–0,77; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ uporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 13,1 mjesec u skupini CPP, te 19,1 mjesec u skupini CPB15+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tabeli 17. Ti rezultati pokazuju robusnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u Tabeli 16.

Tabela 17 Rezultati preživljenja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja GOG-0218

Randomizovane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medijan PFS-a (mjeseci)	12,4	14,3	17,5
Omjer hazarda (95% CI) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizovane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	10,9	13,9
Omjer hazarda (95% CI) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizovane bolesnice sa stadijem IV bolesti			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medijan PFS-a (mjeseci)	9,5	10,4	12,8
Omjer hazarda (95% CI) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača u skladu s protokolom GOG (nije cenzurisana za porast nivoa CA-125, ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. februara 2010.

² Uz veliki rezidualni tumor

³ 3,7% ukupne populacije randomizovanih bolesnica bilo je u stadiju bolesti IIIB.

⁴ U odnosu na kontrolnu skupinu

BO17707 (ICON7)

BO17707 bilo je multicentrično, randomizovano, kontrolisano, otvoreno ispitivanje faze III, s dvije skupine, koje je upoređivalo učinak dodavanja lijeka Avastin terapiji karboplatinom i paklitakselom kod bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom FIGO stadija I ili IIA (samo stepena 3 ili s histologijom svijetlih ćelija, n = 142) ili FIGO stadija IIB–IV (svih stepena i svih histoloških tipova, n = 1386) nakon hirurškog zahvata (NCI-CTCAE v.3). U ovom se ispitivanju koristila verzija FIGO klasifikacije iz 1988. godine.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sistemnom terapijom za liječenje karcinoma jajnika (npr. hemoterapijom, terapijom monoklonskim antitijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno je randomizovano 1.528 bolesnica u jednakim omjerima u sljedeće dvije skupine:

- skupina CP: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg / m²) u 6 trosedmičnih ciklusa;

- skupina CPB7.5+: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg / m²) tokom 6 trosedmičnih ciklusa uz Avastin (7,5 mg / kg svake 3 sedmice) do najviše 12 mjeseci (primjena lijeka Avastin započela je u drugom ciklusu hemoterapije ako je od hirurškog zahvata do liječenja prošlo manje od 4 sedmice ili u prvom ciklusu ako je od hirurškog zahvata do liječenja prošlo više od 4 sedmice).

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bila je bijele rase (96%), medijan dobi u obje je skupine iznosio 57 godina, a 25% bolesnica u svakoj skupini imalo je 65 ili više godina. Približno 50% bolesnica imalo je ECOG funkcionalni status 1, dok je 7% bolesnica u svakoj skupini imalo ECOG status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog karcinoma jajnika (87,7%), nakon kojega po učestalosti slijede primarni peritonealni karcinom (6,9%) i karcinom jajovoda (3,7%) ili kombinacija tih triju bolesti (1,7%). Većina bolesnica bila je u FIGO stadiju III bolesti (68% u obje skupine), nakon čega je najčešći bio FIGO stadij IV (13% odnosno 14%), FIGO stadij II (10% odnosno 11%), te FIGO stadij I (9% odnosno 7%). Kod većine bolesnica u svakoj skupini (74% odnosno 71%) primarni su tumori na početku liječenja bili slabo diferencirani (stepena 3). Incidencija svake histološke podvrste epitelnog karcinoma jajnika bila je slična u obje skupine; 69% bolesnica u svakoj skupini bolovalo je od seroznog adenokarcinoma.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST-u.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj – produženje preživljenja bez progresije bolesti. U poređenju s bolesnicama liječenima samo hemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) u prvoj liniji liječenja, kod bolesnica koje su dobivale 7,5 mg / kg bevacizumaba svake 3 sedmice u kombinaciji s hemoterapijom, te nastavile primati bevacizumab do najviše 18 ciklusa zabilježeno je statistički značajno produženje preživljenja bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tabeli 18.

Tabela 18 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17707 (ICON7):

Preživljenje bez progresije bolesti		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Medijan PFS (mjeseci) ²	16,9	19,3
Omjer hazarda [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-vrijednost = 0,0185)	
Stopa objektivnog odgovora ¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Stopa odgovora	54,9%	64,7%
	(p-vrijednost = 0,0188)	
Ukupno preživljenje ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Medijan (mjeseci)	58,0	57,4
Omjer hazarda [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-vrijednost = 0,8910)	

¹ Kod bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

² Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. novembra 2010.

³ Konačna analiza ukupnog preživljenja izvršena nakon što je umrlo 46,7% bolesnica, prema podacima do 31. marta 2013.

Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača i na temelju podataka prikupljenih do 28. februara 2010. pokazuje nestratifikovani omjer rizika od 0,79 (95% CI: 0,68–0,91; p-vrijednost dvostranog log-rang testa = 0,0010), uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 16 mjeseci u skupini CP, te 18,3 mjeseca u skupini CPB7.5+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u Tabeli 19. Ti rezultati pokazuju robusnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u Tabeli 18.

Tabela 19 Rezultati preživljenja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja BO17707 (ICON7)

Randomizovane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medijan PFS (mjeseci) Omjer hazarda (95% CI) ⁴	17,7	19,3 0,89 (0,74; 1,07)
Randomizovane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medijan PFS (mjeseci) Omjer hazarda (95% CI) ⁴	10,1	16,9 0,67 (0,52; 0,87)
Randomizovane bolesnice sa stadijem IV bolesti		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medijan PFS-a (mjeseci) Omjer hazarda (95% CI) ⁴	10,1	13,5 0,74 (0,55; 1,01)

¹ Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. novembra 2010.

² Uz veliki rezidualni tumor ili bez njega

³ 5,8% ukupne populacije randomizovanih bolesnica imalo je stadij bolesti IIIB.

⁴ U odnosu na kontrolnu skupinu

Rekurentni karcinom jajnika

Sigurnost i djelotvornost lijeka Avastin u liječenju recidiva epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma ispitivane su u tri ispitivanja faze III (AVF4095g, MO22224 i GOG-0213) s različitim populacijama bolesnica i različitim hemoterapijskim protokolima.

- U ispitivanju AVF4095g ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom, nakon čega se bevacizumab primjenjivao sam, kod bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu.
- U ispitivanju GOG-0213 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, nakon čega se bevacizumab primjenjivao sam, kod bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu.
- U ispitivanju MO22224 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom kod bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma rezistentnih na platinu.

AVF4095g

Sigurnost i djelotvornost lijeka Avastin u liječenju bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu, koje nisu prethodno primale hemoterapiju za liječenje recidiva i nisu prethodno bile liječene bevacizumabom, ispitivane su u randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju (AVF4095g). U ovom se ispitivanju upoređivao učinak na progresiju kod dodavanja lijeka Avastin hemoterapiji karboplatinom i gemcitabinom i zatim nastavka primjene samo lijeka Avastin u odnosu na terapiju samo karboplatinom i gemcitabinom.

U ispitivanje su uključene samo bolesnice s histološki potvrđenim karcinomom jajnika, primarnim peritonealnim karcinomom ili karcinomom jajovoda koji je recidivirao nakon > 6 mjeseci od hemoterapije utemeljene na platini, a koje nisu primale hemoterapiju za liječenje recidiva i nisu prethodno bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Ukupno je randomizovano 484 bolesnica s mjerljivom bolešću u omjeru 1:1 da primaju:

- karboplatin (AUC4, 1. dan) i gemcitabin (1.000 mg / m², 1. i 8. dan) uz placebo svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 10 ciklusa, a zatim samo placebo (svake 3 sedmice) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti, ili
- karboplatin (AUC4, 1. dan) i gemcitabin (1.000 mg / m², 1. i 8. dan) uz Avastin (15 mg / kg, 1. dan) svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 10 ciklusa, a zatim samo Avastin (15 mg / kg svake 3 sedmice) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST-u. Dodatne mjere ishoda obuhvatale su objektivni odgovor, trajanje odgovora, ukupno preživljenje i sigurnost primjene. Provedena je i nezavisna procjena primarne mjere ishoda.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tabeli 20.

Tabela 20 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF4095g

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača		Procjena nezavisne komisije	
	Placebo+ C / G (n = 242)	Avastin + C / G (n = 242)	Placebo+ C / G (n = 242)	Avastin + C / G (n = 242)
<i>Nije cenzurisano za terapiju izvan protokola</i>				
Medijan PFS-a (mjeseci)	8,4	12,4	8,6	12,3
Omjer hazarda (95% CI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p -vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Cenzurisano za terapiju izvan protokola</i>				
Medijan PFS (mjeseci)	8,4	12,4	8,6	12,3
Omjer hazarda (95% CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p -vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stopa objektivnog odgovora				
	Procjena ispitivača		Procjena nezavisne komisije	
	Placebo+ C / G (n = 242)	Avastin + C / G (n = 242)	Placebo+ C / G (n = 242)	Avastin + C / G (n = 242)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p -vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje				
	Placebo+ C / G (n = 242)		Avastin + C / G (n = 242)	
Medijan OS-a (mjeseci)	32,9		33,6	
Omjer hazarda (95% CI)	0,952 [0771; 1,176]			
p-vrijednost	0,6479			

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema nastupu recidiva u odnosu na posljednju terapiju platinom sažete su u Tabeli 21.

Tabela 21 Preživljenje bez progresije bolesti prema vremenu od posljednje terapije platinom do recidiva

Vrijeme od posljednje terapije platinom do recidiva	Procjena ispitivača	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
6–12 mjeseci (n = 202)		
Medijan	8,0	11,9
Omjer hazarda (95% CI)	0,41 (0,29 - 0,58)	
> 12 mjeseci (n = 282)		
Medijan	9,7	12,4
Omjer hazarda (95% CI)	0,55 (0,41 - 0,73)	

GOG-0213

U ispitivanju GOG-0213, randomizovanom, kontrolisanom, otvorenom ispitivanju faze III, ispitivale su se sigurnost i djelotvornost lijeka Avastin u liječenju bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu primale hemoterapiju za liječenje recidiva. Prethodna antiangiogena terapija nije bila isključni kriterij. U ovom se ispitivanju ocjenjivao učinak dodavanja lijeka Avastin karboplatinu i paklitakselu i zatim nastavka primjene samo lijeka Avastin do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti u odnosu na terapiju samo karboplatinom i paklitakselom.

Ukupno su 673 bolesnice randomizovane u jednakim udjelima u sljedeće dvije liječene skupine:

- skupina CP: karboplatin (AUC5) i paklitaksel (175 mg / m² i. v.) svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 8 ciklusa;
- skupina CPB: karboplatin (AUC5) i paklitaksel (175 mg / m² i. v.) uz Avastin (15 mg / kg) svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim samo Avastin (15 mg / kg svake 3 sedmice) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Većina bolesnica i u skupini CP (80,4%) i u skupini CPB (78,9%) bila je bijele rase. Medijan dobi iznosio je 60 godina u skupini CP te 59 godina u skupini CPB. Većina je bolesnica (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) bila u dobnoj skupini < 65 godina. Na početku ispitivanja, većina bolesnica u obje liječene skupine imala je GOG funkcionalni status 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) ili 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). GOG funkcionalni status 2 na početku ispitivanja zabilježen je kod 0,9% bolesnica u skupini CP, te u 1,2% bolesnica u skupini CPB.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (OS). Glavna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Rezultati su prikazani u Tabeli 22.

Tabela 22 Rezultati djelotvornosti^{1,2} za ispitivanje GOG-0213

Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljenje (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medijan OS (mjeseci)	37,3	42,6
Omjer hazarda (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-vrijednost	0,0447	
Omjer hazarda (95% CI) (registracijski obrazac) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-vrijednost	0,0683	
Sekundarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medijan PFS (mjeseci)	10,2	13,8
Omjer hazarda (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	

p-vrijednost	<0,0001
--------------	---------

¹ Završna analiza ² Ocjene tumora i procjene odgovora provodili su ispitivači na temelju GOG RECIST kriterija (Revidirana RECIST smjernica [verzija 1.1]. Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Omjer hazarda procjenjivao se Coxovim modelima proporcionalnog hazarda stratifikovanim prema dužini razdoblja bez primjene platine prije uključivanja u ovo ispitivanje u skladu sa navodima u elektroničkim test listama ispitanika (engl. *electronic case report form*, eCRF) i statusu sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da / Ne (Da = randomizovana za citoredukciju ili randomizovana za neprovođenje citoredukcije; Ne = nije pogodna ili nije pristala na citoredukciju). ^b stratifikovano prema dužini razdoblja bez primjene liječenja prije uključivanja u ovo ispitivanje u skladu sa navodima u registracijskim obrascima i statusu sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da / Ne

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj - produženje ukupnog preživljenja. Terapija lijekom Avastin u dozi od 15 mg / kg svake 3 sedmice u kombinaciji s hemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) tokom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim lijekom Avastin do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, dovelo je, kada su prikupljeni podaci iz elektroničkih test lista ispitanica, do klinički važnog i statistički značajnog poboljšanja OS-a u poređenju s liječenjem samo karboplatinom i paklitakselom.

MO22224

U ispitivanju MO22224 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s hemoterapijom za liječenje recidiva epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma rezistentnih na platinu. Ispitivanje je osmišljeno kao otvoreno, randomizovano ispitivanje faze III u dvije skupine, u kojem se ocjenjivala primjena bevacizumaba i hemoterapije (KT+BV) naspram primjene samo hemoterapije (KT).

U ispitivanje je uključena ukupno 361 bolesnica. Bolesnice su primale ili samo hemoterapiju (paklitaksel, topotekan ili pegilirani liposomalni doksorubicin [PLD]) ili hemoterapiju u kombinaciji s bevacizumabom:

- Skupina KT (samo hemoterapija):
 - paklitaksel 80 mg / m² u obliku jednosatne i. v. infuzije 1, 8, 15. i 22. dana svake 4 sedmice.
 - topotekan 4 mg / m² u obliku 30-minutne i. v. infuzije 1, 8. i 15. dana svake 4 sedmice; Alternativno se mogla primjenjivati doza od 1,25 mg / m² tokom 30 minuta od 1. do 5. dana svake 3 sedmice.
 - PLD 40 mg / m² u obliku i. v. infuzije brzinom od 1 mg / min samo 1. dana svake 4 sedmice. Nakon 1. ciklusa lijek se mogao primjenjivati u obliku jednosatne infuzije.
- Skupina KT+BV (hemoterapija i bevacizumab):
 - odabrana hemoterapija kombinovana je s bevacizumabom primijenjenim u dozi od 10 mg / kg i. v. svake 2 sedmice (ili s bevacizumabom u dozi od 15 mg / kg svake 3 sedmice ako se radilo o kombinaciji s topotekanom u dozi od 1,25 mg / m² od 1. do 5. dana svake 3 sedmice).

Bolesnice koje su se mogle uključiti u ispitivanje imale su epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda ili primarni peritonealni karcinom koji je progredirao unutar < 6 mjeseci od prethodne terapije platinom, koja je obuhvatala najmanje 4 ciklusa terapije platinom. Bolesnice su morale imati očekivan životni vijek od ≥ 12 sedmica i prethodno nisu smjele biti liječene radioterapijom zdjelice ili abdomena. Većina bolesnica imala je bolest stadija IIIC ili stadija IV prema FIGO klasifikaciji. Većina bolesnica u obje skupine imala je ECOG funkcionalni status (engl. Performance Status, PS) 0 (KT: 56,4% naspram KT+BV: 61,2%). Postotak bolesnica s ECOG funkcionalnim statusom 1 odnosno ≥ 2 iznosio je 38,7% odnosno 5,0% u skupini koja je primala KT, te 29,8% odnosno 9,0% u skupini koja je primala KT+BV. Podaci o rasi na raspolaganju su za 29,3% bolesnica i gotovo sve su bile bijele rase. Medijan dobi bolesnica bio je 61 godinu (raspon 25–84 godine). Ukupno je 16 bolesnica bilo starije od 75 godina. Ukupna stopa prekida ispitivanja zbog nuspojava iznosila je 8,8% u skupini KT, te 43,6% u skupini KT+BV (uglavnom zbog nuspojava stepena 2–3), a medijan vremena do prekida ispitivanja u skupini KT+BV bio je 5,2 mjeseca u poređenju s 2,4 mjeseca u skupini KT. Stope prekida ispitivanja zbog nuspojava u podskupini bolesnica starijih od 65 godina iznosile su 8,8% u skupini KT te 50% u skupini KT+BV. Omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 0,47 (95% CI: 0,35; 0,62) za podskupinu bolesnica mlađih od 65 godina, odnosno 0,45 (95% CI: 0,31; 0,67) za podskupinu u dobi od ≥ 65 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvatale stopu objektivnog odgovora i ukupno preživljenje. Rezultati su prikazani u Tabeli 23.

Tabela 23 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MO22224

Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti*		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medijan (mjeseci)	3,4	6,7
Omjer hazarda (95% CI)	0,379 [0,296; 0, 0,485]	
p-vrijednost	<0,0001	
Sekundarne mjere ishoda		
Stopa objektivnog odgovora**		
	KT (n = 144)	KT+BV (n = 142)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-vrijednost	0,0007	
Ukupno preživljenje (završna analiza)***		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medijan OS-a (mjeseci)	13,3	16,6
Omjer hazarda (95% CI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-vrijednost	0,2711	

Sve analize prikazane u ovoj tabeli su stratifikovane.

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

**Randomizovane bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

***Završna analiza ukupnog preživljenja provedena je nakon što je umrlo 266 bolesnica, što predstavlja 73,7% uključenih bolesnica.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj – produženje preživljenja bez progresije bolesti. U poređenju s bolesnicama koje su zbog recidiva bolesti rezistentnih na platinu liječene samo hemoterapijom (paklitaksel, topotekan ili PLD), bolesnice koje su primale bevacizumab u dozi od 10 mg / kg svake 2 sedmice (ili 15 mg / kg svake 3 sedmice, ako se radilo o kombinaciji s topotekanom u dozi od 1,25 mg / m² od 1. do 5. dana svake 3 sedmice) u kombinaciji s hemoterapijom i nastavile primati bevacizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti imale su statistički značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti. Eksploracijske analize PFS-a i OS-a prema hemoterapijskoj kohorti pokazale su poboljšanja u svim kohortama (paklitaksel, topotekan i PLD) nakon dodavanja bevacizumaba. Rezultati su sažeti u Tabeli 24.

Tabela 24: Eksploracijske analize PFS-a i OS-a prema hemoterapijskoj kohorti

	KT	KT+BV
Paklitaksel	n = 115	
Medijan PFS-a (mjeseci)	3,9	9,6
Omjer hazarda (95% CI)*	0,47 [0,31; 0,72]	
Medijan OS-a (mjeseci)	13,2	22,4
Omjer hazarda (95% CI)*	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotekan	n = 120	
Medijan PFS-a (mjeseci)	2,1	6,2
Omjer hazarda (95% CI)*	0,28 [0,18; 0,44]	
Medijan OS-a (mjeseci)	13,3	13,8
Omjer hazarda (95% CI)*	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
Medijan PFS-a (mjeseci)	3,5	5,1
Omjer hazarda (95% CI)*	0,53 [0,36; 0,77]	
Medijan OS-a (mjeseci)	14,1	13,7
Omjer hazarda (95% CI)*	0,91 [0,61; 1,35]	

Karcinom cerviksa

GOG-0240

Djelotvornost i sigurnost lijeka Avastin u kombinaciji s hemoterapijom (paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom) u liječenju bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom cerviksa ispitivane su u ispitivanju GOG-0240 – randomizovanom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III s četiri skupine.

Ukupno su randomizovane 452 bolesnice, da primaju jedan od sljedećih protokola:

- paklitaksel u dozi od 135 mg / m² i. v. tokom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 2. dana, svake 3 sedmice ili paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 2. dana (svake 3 sedmice) ili paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 1. dana (svake 3 sedmice) ili
- paklitaksel u dozi od 135 mg / m² i. v. tokom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg / kg i. v. 2. dana (svake 3 sedmice) ili paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg / kg i. v. 2. dana (svake 3 sedmice) ili paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg / m² i. v. 1. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg / kg i. v. 1. dana (svake 3 sedmice) ili
- paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg / m² i. v. tokom 30 minuta od 1. do 3. dana (svake 3 sedmice) ili
- paklitaksel u dozi od 175 mg / m² i. v. tokom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg / m² i. v. tokom 30 minuta od 1. do 3. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg / kg i. v. 1. dana (svake 3 sedmice).

Bolesnice pogodne za uključivanje u ispitivanje imale su perzistentni, recidivirajući ili metastazirajući planocelularni karcinom, adenoplanocelularni karcinom ili adenokarcinom cerviksa koji nije odgovorio na kurativno liječenje hirurškim zahvatom i / ili radioterapijom i prethodno nisu bile liječene bevacizumabom ili drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore. Medijan dobi bio je 46 godina (raspon: 20–83) u skupini koja je primala samo hemoterapiju, a 48 godina (raspon: 22–85) u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin; 9,3% bolesnica u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 7,5% bolesnica u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin bilo je starije od 65 godina.

Od 452 bolesnice randomizovane na početku ispitivanja većina su bile bjelkinje (80,0% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 75,3% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin) te su većinom imale planocelularni karcinom (67,1% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 69,6% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin), perzistentnu / recidivirajuću bolest (83,6% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 82,8% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin), od 1 do 2 metastazirajuća sijela (72,0% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 76,2% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin), zahvaćene limfne čvorove (50,2% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 56,4% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin) i interval bez liječenja platinom \geq 6 mjeseci (72,5% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 64,4% u skupini koja je primala hemoterapiju + Avastin).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Sekundarne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti i stopu objektivnog odgovora. Rezultati primarne analize i analize nakon praćenja su prikazani prema terapiji lijekom Avastin i prema ispitivanom liječenju u Tabeli 25, odnosno Tabeli 26.

Tabela 25 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0240 prema terapiji lijekom Avastin

	Hemoterapija (n = 225)	Hemoterapija + Avastin (n = 227)
Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljenje – Primarna analiza⁶		
Medijan (mjeseci) ¹	12,9	16,8
Omjer hazarda [95% CI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrijednost ⁵ = 0,0132)	
Ukupno preživljenje – Analiza nakon praćenja⁷		
Medijan (mjeseci) ¹	13,3	16,8
Omjer hazarda [95% CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrijednost ^{5,8} = 0,0126)	
Sekundarne mjere ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti – Primarna analiza⁶		
Medijan PFS-a (mjeseci) ¹	6,0	8,3
Omjer hazarda [95% CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrijednost ⁵ < 0,0001)	
Najbolji ukupni odgovor - Primarna analiza⁶		
Bolesnice s odgovorom (Stopa odgovora ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% CI za stope odgovora ³	[27,6%; 40,4%]	[38,8%; 52,1%]
Razlika u stopama odgovora	11,60%	
95% CI za razliku u stopama odgovora ⁴	[2,4%; 20,8%]	
p-vrijednost (hi-kvadrat test)	0,0117	

¹ Kaplan–Meierove procjene

² Bolesnice i postotak bolesnica s najboljim ukupnim odgovorom koji uključuje potvrđeni djelimičan ili potpun odgovor; postotak izračunat na temelju bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

³ 95% CI za binomski test na jednom uzorku primjenom Pearson–Clopperove metode

⁴ Približno 95% CI za razliku između dviju stopa primjenom Hauck–Andersonove metode

⁵ log-rank test (stratificirani)

⁶ Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. decembra 2012. i smatra se završnom analizom.

⁷ Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. marta 2014.

⁸ p-vrijednost navedena je samo u ilustrativne svrhe.

Tabela 26 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje GOG-0240 prema ispitivanom liječenju

Poređenje liječenja	Drugi faktor	Ukupno preživljenje – Primarna analiza ¹	Ukupno preživljenje – Analiza nakon praćenja ²
		Omjer hazarda (95% CI)	Omjer hazarda (95% CI)
Avastin naspram bez lijeka Avastin	cisplatin + paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 naspram 14,3 mjeseci; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 naspram 15,0 mjeseci; p = 0,0584)
	topotekan + paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 naspram 11,9 mjeseci; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 naspram 12,0 mjeseci; p = 0,1342)
Topotekan + paklitaksel naspram Cisplatin + paklitaksel	Avastin	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 naspram 17,5 mjeseci; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 naspram 17,5 mjeseci; p = 0,3769)
	bez lijeka Avastin	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 naspram 14,3 mjeseci; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 naspram 15,0 mjeseci; p = 0,6267)

¹ Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. decembra 2012. i smatra se završnom analizom.

² Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. marta 2014; sve p-vrijednosti navedene su samo u ilustrativne svrhe.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Avastin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (malih i nemalih ćelija), karcinoma bubrega i bubrežne zdjelice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svijetloćelijskog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega), karcinoma jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih ćelija), karcinoma jajovoda (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih ćelija), peritonealnog karcinoma (izuzev blastoma i sarkoma), te karcinoma vrata i tijela uterusa.

Gliom visokog stepena

Antitumorska aktivnost nije opažena u dva ranija ispitivanja među ukupno 30 djece starije od 3 godine s relapsnim ili progresivnim gliomom visokog stepena malignosti, kada su liječena bevacizumabom i irinotekanom (CPT-11). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost bevacizumaba kod djece s novodijagnosticiranim gliomom visokog stepena malignosti.

- U ispitivanju (PBTC-022) koje je uključivalo jednu skupinu, 18 djece s rekurentnim ili progresivnim gliomom visokog stepena malignosti koji ne zahvata pons (uključujući 8 s glioblastomom [stepena IV prema WHO], 9 s anaplastičnim astroцитomom [stepena III] i 1 s anaplastičnim oligodendrogliomom [stepena III]) liječeno je bevacizumabom (10 mg / kg) u razmaku od 2 sedmice i zatim bevacizumabom u kombinaciji s CPT-11 (125–350 mg / m²) jednom svake dvije sedmice do progresije bolesti. Nije bilo objektivnog (parcijalnog ili potpunog) radiološkog odgovora (kriterij po MacDonaldu). Toksičnost i nuspojave su uključivali arterijsku hipertenziju i umor, te ishemiju centralnog živčanog sistema s akutnim neurološkim deficitom.
- Retrospektivnim pregledom u jednoj ustanovi, 12 uzastopno (od 2005. do 2008) otkrivene djece s relapsirajućim ili progresivnim gliomom visokog stepena malignosti (3 stepena IV prema WHO, 9 stepena III) liječeno je bevacizumabom (10 mg / kg) i irinotekanom (125 mg / m²) svake 2 sedmice. Potpunog odgovora na liječenje nije bilo, a dobivena su 2 parcijalna odgovora (kriterij prema MacDonaldu).

U randomizovanom ispitivanju faze II (BO25041) ukupno je 121 bolesnik u dobi od ≥ 3 godine do < 18 godina s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stepena bio liječen poslijeoperacijskom radioterapijom (RT) i adjuvantnim temozolomidom (T) u kombinaciji s bevacizumabom i bez njega: 10 mg / kg svake 2 sedmice intravenski.

Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda, tj. nije pokazalo značajno poboljšanje preživljenja bez događaja (prema ocjeni centralne komisije za radiološku ocjenu) u skupini koja je uz RT / T primala i bevacizumab u odnosu na onu koja je primala samo RT / T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Ti su rezultati bili u skladu s onima iz različitih analiza osjetljivosti, te u klinički značajnim podskupinama. Rezultati za sve sekundarne mjere ishoda (preživljenje bez događaja prema ocjeni ispitivača te ORR i OS) bili su dosljedni u smislu da nisu pokazivali poboljšanje povezano s dodavanjem bevacizumaba kombinaciji RT / T u odnosu na skupinu koja je primala samo RT / T.

U ispitivanju BO25041, dodavanje lijeka Avastin kombinaciji RT / T nije pokazalo kliničku korist u 60 ocjenjive djece s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stepena (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sarkom mekog tkiva

U randomizovanom ispitivanju faze II (BO20924) ukupno su 154 bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina s novodijagnosticiranim metastazirajućim rabdiosarkomom ili sarkomom mekog tkiva koji nije rabdiosarkom bila liječena standardnom terapijom (uvodno liječenje režimom IVADO / IVA +/- lokalna terapija, a zatim terapija održavanja vinorelbinom i ciklofosfamidom) uz bevacizumab (2,5 mg / kg / sedmično) ili bez njega, a liječenje je ukupno trajalo približno 18 mjeseci. U trenutku završne primarne analize, za primarnu mjeru ishoda – preživljenje bez događaja prema ocjeni nezavisne središnje komisije – nije bilo statistički značajne razlike između dvije liječene skupine, uz HR 0,93 (95% CI: 0,61; 1,41; p-vrijednost = 0,72). Prema ocjeni nezavisne centralne komisije, razlika u ORR-u između dvije liječene skupine iznosila je 18% (CI: 0,6%, 35,3%) kod malobrojnih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali tumor koji se mogao ocijeniti, te potvrđen odgovor prije nego što su primili bilo koju lokalnu terapiju: 27/75 bolesnika (36,0%; 95% CI: 25,2%, 47,9%) u skupini liječenoj hemoterapijom, te 34/63 bolesnika (54,0%; 95% CI: 40,9%, 66,6%) u skupini koja je primala bevacizumab + hemoterapiju. Završna analiza podataka o ukupnom preživljenju (OS) nije pokazala značajnu kliničku korist od dodavanja bevacizumaba hemoterapiji u ovoj populaciji bolesnika.

U kliničkom ispitivanju BO20924, dodavanje lijeka Avastin standardnoj terapiji nije pokazalo kliničku korist kod 71 pedijatrijskog bolesnika kojeg se moglo ocijeniti (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s metastazirajućim rabdiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji nije rabdiosarkom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Incidencija štetnih događaja, uključujući štetne događaje stepena ≥ 3 i ozbiljne štetne događaje, bila je slična u obje liječene skupine. Niti u jednoj skupini nisu nastupili štetni događaji koji bi doveli do smrti; svi smrtni ishodi pripisani su progresiji bolesti. Čini se da ova pedijatrijska populacija dobro podnosi dodavanje bevacizumaba multimodalnom standardnom liječenju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dostupni su farmakokinetički podaci o bevacizumabu iz deset kliničkih ispitivanja kod bolesnika sa solidnim tumorima. U svim je kliničkim ispitivanjima bevacizumab primijenjen u obliku intravenske infuzije. Brzina infuzije zavisila je od podnošljivosti, a početna infuzija trajala je 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba bila je linearna pri dozama od 1 do 10 mg / kg.

Distribucija

Karakteristična vrijednost za volumen centralnog kompartmenta (V_c) bila je 2,73 l za žene i 3,28 l za muškarce, što je u rasponu opisanom za IgG i druga monoklonska antitijela. Kod istovremene primjene bevacizumaba i antineoplastičkih lijekova, karakteristična vrijednost volumena perifernog odjeljka (V_p) iznosila je 1,69 l za žene i 2,35 l za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu masu, muškarci su imali veći V_c (+20%) od žena.

Biotransformacija

Procjena metabolizma bevacizumaba kod kunića nakon jednokratne intravenske doze ^{125}I -bevacizumaba pokazala je da je njegov metabolički profil sličan onome kakav bi se očekivao od prirodne molekule IgG-a koja ne vezuje VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba slični su endogenom IgG-u, tj. primarno se odvijaju putem proteolitičkog katabolizma u čitavom tijelu, uključujući endotelne ćelije, te se primarno ne oslanjaju na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG-a na FcRn receptor rezultira zaštitom od ćelijskog metabolizma i dugim terminalnim poluvijekom.

Eliminacija

Vrijednost klirensa iznosi u prosjeku 0,188 l / dan za žene i 0,220 l / dan za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu masu, muškarci su imali veći klirens bevacizumaba (+17%) od žena. Prema modelu s dva odjeljka, poluvrijeme eliminacije kod tipične bolesnice iznosi 18 dana, a kod tipičnog bolesnika 20 dana.

Načelno, niske vrijednosti albumina i visoko tumorsko opterećenje pokazuju težinu bolesti. U poređenju s tipičnim bolesnikom s medijanom vrijednosti albumina i tumorskog opterećenja, klirens bevacizumaba bio je oko 30% brži kod bolesnika s niskom koncentracijom serumskog albumina i 7% brži kod ispitanika s visokim tumorskim opterećenjem.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika analizirana je populacijska farmakokinetika kako bi se procijenili učinci demografskih karakteristika. Kod odraslih, rezultati nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici bevacizumaba s obzirom na dob.

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da bubrezi nisu glavni organ metabolizovanja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrine funkcije

S obzirom na to da jetra nije glavni organ metabolizovanja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba kod bolesnika s oštećenjem jetrine funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitana je kod 152 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (7 mjeseci do 21 godine; 5,9 do 125 kg) u 4 klinička ispitivanja uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Farmakokinetički podaci pokazuju da su klirens i volumen distribucije bevacizumaba kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika uporedivi kada se normaliziraju za tjelesnu masu, uz trend smanjenja izloženosti sa smanjenjem tjelesne mase. Kada se uzela u obzir tjelesna masa, dob nije bila povezana s farmakokinetikom bevacizumaba.

Farmakokinetika bevacizumaba dobro je okarakterisana pedijatrijskim populacijskim farmakokinetičkim modelom za 70 bolesnika u ispitivanju BO20924 (1,4–17,6 godina; 11,6–77,5 kg), te 59 bolesnika u ispitivanju BO25041 (1–17 godina; 11,2–82,3 kg). U ispitivanju BO20924, izloženost bevacizumabu načelno je bila niža nego kod tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U ispitivanju BO25041, izloženost bevacizumabu bila je slična onoj kod tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U oba se ispitivanja izloženost bevacizumabu obično smanjivala sa smanjenjem tjelesne mase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na makaki majmunima u trajanju od najduže 26 sedmica, kod mladih životinja s otvorenom pločom rasta opažena je epifizna displazija, pri čemu su prosječne koncentracije bevacizumaba u serumu bile niže od očekivanih prosječnih terapijskih koncentracija u serumu kod ljudi. Kod kunića se pokazalo da bevacizumab inhibira zacjeljivanje rana pri dozama nižima od predložene kliničke doze. Učinci na zacjeljivanje rana bili su u potpunosti reverzibilni.

Nisu provedena istraživanja koja bi ocijenila mutageni i kancerogeni potencijal bevacizumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak na plodnost. Može se, međutim, očekivati nepovoljan uticaj na plodnost žena, jer su ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama pokazala inhibiciju sazrijevanja folikula u jajnicima i smanjenje / odsutnost žutog tijela, te s time povezano smanjenje mase jajnika i maternice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Bevacizumab se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u istraživanju provedenom na kunićima. Opaženo je smanjenje tjelesne mase majke i fetusa, povećan broj fetalnih resorpcija i veća incidencija specifičnih ukupnih i kosnih deformacija fetusa. Štetni ishodi za fetus opaženi su pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je najniža doza rezultirala prosječnim koncentracijama u serumu otprilike 3 puta većim od onih u ljudi koji su primali 5 mg / kg svake 2 sedmice. Informacije o malformacijama fetusa primijećenim nakon stavljanja lijeka u promet navode se u dijelu 4.6 *Trudnoća, dojenje i plodnost*, te u dijelu 4.8. *Nuspojave*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Trehaloza-dihidrat
Natrijev fosfat
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Razgradnja bevacizumaba zavisna od koncentracije primijećena je pri razrjeđivanju otopinama glukoze (5%).

6.3 Rok upotrebe

Bočica (neotvorena)

2 godine.

Razrijeđeni lijek

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka tokom 48 sati na temperaturi od 2°C do 30 °C u otopini natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg / ml (0,9%). S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uslove čuvanja do primjene lijeka odgovoran je korisnik, te ono obično ne smije biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma) sadrži 100 mg bevacizumaba.

16 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma) sadrži 400 mg bevacizumaba.

Pakovanje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica se ne smije tresti.

Avastin mora pripremiti zdravstveni radnik u aseptičkim uslovima kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine. Za pripremu lijeka Avastin moraju se upotrijebiti sterilna igla i štrcaljka.

Treba izvući potrebnu količinu bevacizumaba i razrijediti je otopinom natrijevog hlorida 9 mg / ml (0,9%) za injekciju do volumena potrebnog za primjenu. Krajnja koncentracija otopine s bevacizumabom treba biti unutar raspona od 1,4 mg / ml do 16,5 mg / ml. U većini slučajeva potrebna količina lijeka Avastin se može razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog hlorida za injekciju do ukupnog volumena od 100 ml.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost čestica i promjenu boje.

Nisu opažene nekompatibilnosti između lijeka Avastin i polivinilhloridnih ili poliolefinskih vrećica ili kompleta za infuziju.

Avastin je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Administrativno sjedište

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzacherstrasse 124, 4070 Bazel, Švajcarska

Mjesto puštanja lijeka u promet

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Švajcarska Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd. Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo, BiH

7. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet u BiH

Avastin 100 mg / 4 ml 04-07.3-2-3926/20 od 09.04.2021.

Avastin 400 mg / 16 ml 04-07.3-2-3927/20 od 09.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17.01.2024.godine