

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

VEGZELMA 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 humanizirano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNA tehnologijom u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Jedna bočica od 4 ml sadrži 1,6 mg polisorbata 20.

Jedna bočica od 16 ml sadrži 6,4 mg polisorbata 20.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smeđa tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

VEGZELMA je u kombinaciji s hemoterapijom na bazi fluoropirimidina indicirana za liječenje odraslih bolesnika sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

VEGZELMA je u kombinaciji s paklitakselom indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika sa metastatskim rakom dojke. Za dodatne informacije o statusu receptora-2 ljudskog epidermalnog faktora rasta (engl. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), molimo vidjeti dio 5.1.

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

VEGZELMA je u kombinaciji sa hemoterapijom na bazi spojeva platine indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika sa neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim rakom pluća nemalih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC) u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

VEGZELMA je u kombinaciji s erlotinibom indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika sa neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim NSCLC-om s aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (engl. epidermal growth factor receptor, EGFR) (vidjeti dio 5.1)

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

VEGZELMA je u kombinaciji s interferonom alfa-2a indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika sa uznapredovalim i/ili metastatskim rakom bubrežnih ćelija.

VEGZELMA je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s uznapredovalim (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadiji IIIB, IIIC i IV) epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda i primarnim rakom peritoneuma. (vidjeti dio 5.1)

VEGZELMA je u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indicirana za liječenje odraslih bolesnica sa prvim recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog raka peritoneuma, osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim inhibitorima kardiovaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

VEGZELMA je u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indicirana za liječenje odraslih bolesnica sa recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog raka peritoneuma, 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).

VEGZELMA je u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom kod bolesnica koje ne mogu primiti terapiju platinom, indicirana za liječenje odraslih bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom vrata maternice (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Preporučena doza lijeka VEGZELMA, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine jednom svake dvije sedmice, odnosno 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svake tri sedmice. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastatski rak dojke

Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 10 mg/kg tjelesne težine jednom svake dvije sedmice ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svake tri sedmice, primijenjeno u obliku intravenske infuzije. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

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

VEGZELMA se primjenjuje uz hemoterapiju na bazi spojeva platine do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se VEGZELMA primjenjuje samo do progresije bolesti. Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist kod bolesnika koji boluju od raka pluća nemalih stanica 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 sa erlotinibom. Prije početka liječenja kombinacijom lijeka VEGZELMA 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 VEGZELMA kada se primjenjuje kao dodatak erlotinibu je 15 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije. Liječenje lijekom VEGZELMA 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 metastatski rak bubrežnih ćelija

Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 10 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 2 sedmice u obliku intravenske infuzije. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni rak jajnika, rak jajovoda i primarni rak peritoneuma

Prva linija liječenja: VEGZELMA se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se VEGZELMA primjenjuje sama do progresije bolesti ili najduže 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno o tome što nastupi prije. Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje rekurentne bolesti osjetljive na platinu: VEGZELMA 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 VEGZELMA primjenjuje sama do progresije bolesti. Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje rekurentne bolesti rezistentne na platinu: VEGZELMA se primjenjuje u kombinaciji sa jednim od sljedećih lijekova - paklitakselom, topotekanom (primijenjenim jednom sedmično) ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 10 mg/kg tjelesne težine, 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 VEGZELMA je 15 mg/kg tjelesne težine, 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).

Rak vrata maternice

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

Preporučena doza lijeka VEGZELMA je 15 mg/kg tjelesne težine, 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

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Nisu ispitivani sigurnost primjene i djelotvornost kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Nisu ispitivani sigurnost primjene i djelotvornost kod bolesnika s oštećenjem jetrene 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 raka kolona, rektuma, dojke, pluća, jajnika, jajovoda, peritoneuma, vrata maternice i bubrega.

Način primjene

Lijek VEGZELMA namijenjen je intravenskoj primjeni. Početna 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 indicirano, liječenje treba ili trajno obustaviti ili privremeno prekinuti, kako je opisano u dijelu 4.4. Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Infuzije lijeka VEGZELMA 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 ljudska ili humanizirana protutijela.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacija žučnog mjehura tokom liječenja bevacizumabom. Intraabdominalni upalni proces može biti faktor rizika za gastrointestinalne perforacije kod bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma, stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. Prethodno zračenje je faktor rizika za gastrointestinalnu perforaciju kod bolesnica koje se bevacizumabom liječe zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice, a sve bolesnice sa 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 se liječe bevacizumabom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice 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 sa gastrointestinalno-vaginalnom fistulom prethodno su bile liječene zračenjem. Recidiv raka 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 bevacizumabom, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka fistula. Terapiju lijekom VEGZELMA treba trajno obustaviti kod bolesnika sa traheoezofagealnom fistulom ili bilo kojom fistulom stepena 4 [prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak SAD-a (engl. US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.3)]. Podaci o nastavku primjene bevacizumaba kod bolesnika s drugim fistulama su ograničeni. U slučajevima razvoja unutarnje fistule izvan gastrointestinalnog trakta, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka VEGZELMA.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana (vidjeti dio 4.8)

Bevacizumab može imati nepovoljan uticaj na proces zacjeljivanja rana. Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zacjeljivanju 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 zacijeli u potpunosti. Kod bolesnika koji su tokom liječenja imali komplikacije pri zacjeljivanju rana treba privremeno prekinuti liječenje dok rana u potpunosti ne zacijeli. U slučaju planirane operacije liječenje treba privremeno prekinuti.

Kod bolesnika liječenih bevacizumabom 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 VEGZELMA treba prekinuti i odmah započeti s odgovarajućim

liječenjem.

Hipertenzija (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika liječenih bevacizumabom opažena je veća incidencija hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da incidencija hipertenzije vjerojatno ovisi o dozi. Prije početka liječenja lijekom VEGZELMA postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulirati. Nema informacija o učinku bevacizumaba na bolesnike sa nekontroliranom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja. Općenito se preporučuje tokom terapije kontrolirati krvni pritisak.

U većini slučajeva hipertenzija je bila dobro kontrolirana standardnom antihipertenzivnom terapijom, sukladnom potrebama pojedinog bolesnika. Upotreba diuretika za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se kod bolesnika koji primaju hemoterapiju na bazi cisplatina. Lijek VEGZELMA treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivima, ili ako se kod bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika liječenih bevacizumabom 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, manifestira sljedećim znakovima i simptomima: napadajima, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, sa ili bez povišenog krvnog pritiska. Dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje oslikavanjem magnetskom rezonancom (MRI). Kod bolesnika kod kojih se razvije PRES, uz prekid primjene lijeka VEGZELMA preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma uključujući kontrolu hipertenzije. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja bevacizumaba kod bolesnika koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe bevacizumabom, bolesnici sa 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 ovisiti o dozi. Prije početka i tokom liječenja lijekom bevacizumabom preporučuje se kontrola proteinurije analizom mokraće pomoću test trakica. Proteinurija stepena 4 (nefrotski sindrom) primijećena je kod najviše 1,4% bolesnika liječenih bevacizumabom. 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 infarkte miokarda (IM), bila veća kod bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s hemoterapijom u usporedbi s onima koji su primali samo hemoterapiju.

Bolesnici koji primaju bevacizumab zajedno sa 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. Kad se takvi bolesnici liječe lijekom VEGZELMA, potreban je oprez.

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

Venska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika koji se liječe bevacizumabom postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih reakcija, uključujući plućnu emboliju.

Bolesnice koje se liječe bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice mogu biti izložene povećanom riziku od venskih tromboembolijskih događaja. Primjenu lijeka VEGZELMA 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 liječeni bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a osobito krvarenja povezanog s tumorom. Lijek VEGZELMA treba 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 sa neliječenim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS) bili su rutinski isključeni iz kliničkih ispitivanja bevacizumaba na temelju dijagnostičkih snimaka ili znakova i simptoma. Zbog

toga rizik od krvarenja u CNS-u u takvih bolesnika nije prospektivno ocijenjen u randomiziranim 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 liječenje lijekom VEGZELMA.

Nema podataka o sigurnosnom profilu bevacizumaba kod bolesnika s prirođenom hemoragijskom diatezom, stečenom koagulopatijom niti kod bolesnika koji su prije početka liječenja bevacizumabom 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 istodobnom liječenju punom dozom varfarina i bevacizumabom (NCI-CTCAE v.3).

Plućno krvarenje/hemoptiza

Bolesnici koji boluju od NSCLC-a i liječe se bevacizumabom izloženi su riziku od ozbiljnog, a u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja/hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje/hemoptizu (> 2,5 ml svježe krvi) ne smiju se liječiti bevacizumabom.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta kod bolesnika sa hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka VEGZELMA potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik kod bolesnika s čimbenicima 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 ejekcijske frakcije lijeve ventrikule do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kad se bevacizumab primjenjuje kod bolesnika sa klinički značajnom bolešću srca i krvnih sudova, poput postojeće bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca.

Većina bolesnika sa kongestivnim zatajenjem srca imala je metastatski rak dojke te su prethodno liječeni antraciklinima, radioterapijom lijeve strane prsnog koša ili su 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 sa hemoterapijom nego kod bolesnika koji su primali samo hemoterapiju. To se podudara sa nalazima kod bolesnika iz drugih ispitivanja metastatskoga raka dojke koji nisu istodobno 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 sa bevacizumabom su, u usporedbi sa primjenom samo hemoterapije, opažene povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (sa nekoliko smrtnih ishoda). To je uglavnom uočeno kod kombinacije s terapijama na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju raka pluća nemalih stanica, metastatskog raka dojke te kod kombinacije s paklitakselom i topotekanom u liječenju perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice.

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

Bolesnici mogu biti izloženi riziku za razvoj infuzijskih reakcija/ 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 humaniziranog monoklonskog protutijela. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Sistemska premedikacija nije potrebna.

Osteonekroza vilice (vidjeti dio 4.8)

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice kod bolesnika sa malignom bolešću liječenih bevacizumabom, od kojih je većina prethodno ili istodobno primala intravenske bisfosfonate, kod čije primjene osteonekroza vilice predstavlja poznati rizik. Potreban je oprez kada se bevacizumab

i intravenski bisfosfonat primjenjuju istovremeno ili jedan iza drugoga.

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

Intravitrealna primjena

Lijek VEGZELMA nije namijenjen za intravitrealnu primjenu.

Poremećaji oka

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi i skupine ozbiljnih očnih nuspojava nakon neodobrene intravitrealne primjene bevacizumaba pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku primjenu kod bolesnika s malignom bolešću. Ti su događaji obuhvaćali 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 trajno sljepilo.

Sistemske efekte 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

Bevacizumab 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 liječenja lijekom VEGZELMA.

Pomoćne supstance

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

Ovaj lijek sadrži 0,4 mg polisorbata 20 u jednom ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Bolesnici s alergijom na polisorbate ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

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 istodobno primijenjene hemoterapije na farmakokinetiku bevacizumaba. Nije bilo ni statistički ni klinički značajnih razlika u klirensu bevacizumaba između bolesnika koji su primali samo bevacizumab i bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a, erlotinibom ili hemoterapeutičkim (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih tvari

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

Kombinacija bevacizumaba i sunitinibmalata

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

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

Kombinacija sa 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 raka pluća nemalih stanica i metastatskog raka dojke.

Radioterapija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost istodobne primjene radioterapije i bevacizumaba.

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

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska antitijela sa djelovanjem na EGFR se u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ne smiju primjenjivati u kombinaciji sa hemoterapijom koja uključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih ispitivanja faze III PACCE i CAIRO-2 kod bolesnika sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma ukazuju na to da je primjena monoklonskih antitijela protiv EGFR-a, panitumumaba i cetuksimaba, u kombinaciji sa hemoterapijom i bevacizumabom povezana s kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) i/ili ukupnim preživljavanjem (engl. overall survival, OS) te s povećanom toksičnošću u usporedbi sa 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 bevacizumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Poznato je da molekule imunoglobulina G (IgG-a) mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da bevacizumab 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 sa poznatim embriotoksičnim hemoterapeutima (vidjeti dio 4.8). Bevacizumab je kontraindiciran 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 bevacizumaba.

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 sa rakom 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, u većine se ispitanica funkcija jajnika oporavila. Nisu još poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bevacizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri primjeni bevacizumaba prijavljene su somnolencija i sinkopa (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.8). Ako bolesnici imaju simptome koji im djeluju na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, mora ih se upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil bevacizumaba temelji se na podacima prikupljenima u više od 5700

bolesnika s raznim zloćudnim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali bevacizumab u kombinaciji sa hemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4)
- krvarenje, uključujući plućno krvarenje/hemoptizu, koje je češće kod bolesnika koji boluju od NSCLC-a (vidjeti dio 4.4)
- arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4).

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

Analize kliničkih podataka o sigurnosti primjene upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tijekom liječenja bevacizumabom vjerojatno ovisi o dozi.

Tablični 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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

U Tablici 1 navedene su sve nuspojave prema učestalosti za koje je utvrđena uzročna povezanost sa primjenom bevacizumaba:

- usporedbom njihove incidencije u pojedinim ispitivanim skupinama u kliničkim ispitivanjima (s razlikom od barem 10% u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stupnja 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 spontanijh prijava,
- iz epidemioloških ispitivanja odnosno neintervencijskih ili opservacijskih ispitivanja
- ili ocjenom izvješća o pojedinačnim slučajevima.

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

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

U sljedećim su tablicama 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, bevacizumab može pogoršati te nuspojave kada se primjenjuje u kombinaciji sa hemoterapijskim lijekovima. Primjeri uključuju sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije kod primjene u kombinaciji s pegiliranim 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.

Tablica 1
Nuspojave prema učestalosti

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		sepsa apsces ^{b,d} , celulitis, infekcija, infekcija mokraćnih putova		nekrotizirajuć i 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 i hiponatrijemija	dehidracija				
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija ^b dizartrija, glavobolja , disgeuzija	cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija		sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije ^{a,b,d}	hipertenzivna encefalopatija ^a	
Poremećaji oka	poremećaj oka, pojačano suzenje					
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca ^{b,d} supraventrikularna tahikardija				
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^{b,d} tromboembolija (venska) ^{b,d}	tromboembolija (arterijska) ^{b,d} , krvarenje ^{b,d} , duboka venska tromboza				bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{a,b} , hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji Disajnog sistema, prsišta i sredoprsja	dispneja, rinitis, epistaksa, kašalj	plućno krvarenje/ hemoptiza ^{b,d} , plućna embolija, hipoksija, disfonija ^a				plućna hipertenzija ^a , perforacija nosnog septuma ^a

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepozната učestalost
Poremećaji probavnog sistema	rektalno krvarenje, stomatitis, konstipacija, proljev, 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 eritrodizestezije				
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija	fistula ^{b,d} , mišićna slabost, bol u leđima				osteonekroza čeljusti ^{a,b} , osteonekroza koja ne zahvaća čeljust ^{a,f}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	proteinurija ^{b,d}					
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	zatajivanje jajnika ^{b,c,d}	bol u zdjelici				
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji						poremećaji fetusa ^{a,b}
Opći 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 Tablicu 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 napade i druge arterijske tromboembolijske reakcije).

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

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

Tablica 2

Teške nuspojave prema učestalosti

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		sepsa, celulitis, absces ^{a, b} , infekcija, infekcija mokraćnih puteva				nekrotizirajuć faskitis ^c
Poremećaji krvi i limfnog sistema	febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija ^a , trombocitopenija ^a	anemija, limfopenija				
Poremećaji imunološkog sistema		preosjetljivost, infuzijske reakcije ^{a, b, c}		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija, hiponatrijemija				
Poremećaji nervnog 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				
Poremećaji vaskularnog sistema	hipertenzija ^{a, b}	tromboembolija (arterijska) ^{a, b} , krvarenje ^{a, b} , duboka venska tromboza				bubrežna trombotska mikroangiopatija ^{a, b, c} , hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula, aneurizme i disekcije arterije

Poremećaji disajnog sistema		plućno krvarenje/ hemoptiza ^{a,b} , plućna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija				plućna hipertenzija ^c , perforacija nosnog septuma ^c
Poremećaji probavnog sistema	proljev, 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 zacjeljivanju rana ^{a,b} , sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezi je				
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		fistula ^{a,b} , mialgija, artralgija, mišićna slabost, bol u leđima				osteonekroza čeljusti ^{b,c}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		proteinurija ^{a,b} ,				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		bol u zdjelici				zatajivanje jajnika ^{a,b}

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji						poremećaji fetusa ^{a, c}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor	bol, letargija, upala sluznice				

U Tablici 2 su navedene učestalosti teških nuspojava. Teške nuspojave su definirane kao štetni događaji stupnja 3-5 prema NCI-CTCAE s razlikom od barem 2% u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima. U Tablicu 2 su uključene i one nuspojave koje nositelj odobrenja smatra klinički značajnim ili teškim. 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. Tablica 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 Tablici 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 (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, 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 Tablicu 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)

Bevacizumab se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije. Gastrointestinalne perforacije su u kliničkim ispitivanjima prijavljene sa incidencijom manjom od 1% kod bolesnika s neskvamoznim NSCLC-om, najviše 1,3% kod bolesnika sa metastatskim rakom dojke, najviše 2,0% u bolesnika sa metastatskim rakom bubrežnih stanica ili bolesnika sa rakom jajnika te u najviše 2,7% (uključujući gastrointestinalne fistule i apsces) bolesnika sa metastatskim kolorektalnim rakom. U kliničkom ispitivanju kod bolesnika s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice (ispitivanje GOG-0240), gastrointestinalne perforacije (svih stepena) prijavljene su u 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 zraka 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 u približno trećine ozbiljnih slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2% i 1% svih bolesnika liječenih bevacizumabom.

U kliničkim ispitivanjima bevacizumaba prijavljena incidencija gastrointestinalnih fistula (svih stepeni) iznosila je do 2% u bolesnika sa metastatskim kolorektalnim rakom i rakom jajnika, ali one su prijavljene manje često i kod bolesnika sa drugim oblicima raka.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

U ispitivanju kod bolesnika sa perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice, incidencija gastrointestinalno-vaginalnih fistula iznosila je 8,3% kod bolesnika liječenih bevacizumabom te 0,9% u kontrolnoj skupini, a kod svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice. Učestalost gastrointestinalno-vaginalnih fistula u skupini liječenoj bevacizumabom + hemoterapijom bila je veća kod bolesnika sa recidivom unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (16,7%) nego kod 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 bevacizumaba povezuje se sa ozbiljnim slučajevima fistula, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica sa perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice (ispitivanje GOG-0240), fistule izvan gastrointestinalnog sistema i to vaginalne, vezikalne ili fistule u ženskom genitalnom traktu, prijavljene su kod 1,8% bolesnica liječenih bevacizumabom 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 bevacizumaba, ali se većina njih pojavila u prvih 6 mjeseci liječenja.

Zacjeljivanje rana (vidjeti dio 4.4)

Budući da bevacizumab može nepovoljno uticati na zacjeljivanje 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 metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije zabilježen povećan rizik od postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana kod bolesnika koji su bili podvrgnuti većem hirurškom zahvatu 28 do 60 dana prije početka liječenja bevacizumabom.

Zabilježena je povećana incidencija postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana unutar 60 dana od većeg hirurškog zahvata ako je bolesnik primao bevacizumab u vrijeme zahvata. Incidencija je varirala između 10% (4/40) i 20% (3/15).

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

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg ili metastatskog raka dojke, komplikacije pri zacjeljivanju rana stepena 3-5 primijećene su kod 1,1% bolesnika koji su primali bevacizumab, u usporedbi s 0,9% bolesnika u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

U kliničkim ispitivanjima raka jajnika, komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3-5 zabilježene su u 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 stepeni), dosezala je do 42,1% u skupinama čije je liječenje uključivalo bevacizumab, u usporedbi s najviše 14% u kontrolnim skupinama. Ukupna incidencija hipertenzije stepena 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijima kod bolesnika koji su primali bevacizumab kretala se od 0,4% do 17,9%. Hipertenzija stepena 4 (hipertenzivna kriza) nastupila je kod najviše 1,0% bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemoterapijom, u usporedbi sa najviše 0,2% bolesnika liječenih samo istom tom hemoterapijom.

U ispitivanju JO25567, hipertenzija svih stepeni primijećena je u 77,3% bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa erlotinibom kao prvu liniju liječenja neskvamoznog NSCLC-a sa aktivirajućim mutacijama EGFR-a u usporedbi s 14,3% bolesnika liječenih samo erlotinibom.

Hipertenzija stepena 3 zabilježena je kod 60,0% bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa erlotinibom u usporedbi sa 11,7% bolesnika liječenih samo erlotinibom. Nisu zabilježeni slučajevi hipertenzije stepena 4 ili 5.

Hipertenzija se u načelu dobro kontrolirala primjenom oralnih antihipertenziva poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretika i blokatora kalcijumskih kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja bevacizumabom ili hospitalizacije.

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

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

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (vidjeti dio 4.4)

Kod bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je prijavljena pojava znakova i simptoma povezanih s PRES-om, rijetkim neurološkim poremećajem. On se može manifestirati napadajima, 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 bevacizumaba 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 bevacizumab.

Težina proteinurije kretala se od klinički asimptomatske, kratkotrajne proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, ali 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 liječenja lijekom VEGZELMA preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja razine proteina u mokraći ≥ 2 g/24 h dovele su do prekida primjene bevacizumaba dok se razina nije vratila na < 2 g/24 h.

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 liječenih bevacizumabom u odnosu na najviše 4,5% kod bolesnika u kontrolnoj skupini liječenoj hemoterapijom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica sa perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice (ispitivanje GOG-0240), reakcije krvarenja stepena 3-5 prijavljene su kod do 8,3% bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i topotekanom u usporedbi sa 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 daljnjem 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 NSCLC-om. Mogući faktori rizika obuhvaćaju histološki tip tumora skvamoznih stanica, liječenje antireumatskim/protuupalnim lijekovima, liječenje antikoagulantima, prethodnu radioterapiju, terapiju bevacizumabom, anamnezu ateroskleroze te središnju lokalizaciju i kavitacije tumora prije ili tokom liječenja. Jedine varijable koje su pokazale statistički značajne korelacije sa krvarenjem jesu terapija bevacizumabom i histologija skvamoznih ćelija. Bolesnici koji su imali NSCLC s poznatom histologijom skvamoznih ćelija ili NSCLC mješovitog ćelijskog tipa sa prevladavajućom histologijom skvamoznih ćelija nisu bili uključeni u daljnja ispitivanja faze III, dok su bolesnici s tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

Kod bolesnika sa rakom pluća nemalih stanica, osim u slučaju prevladavajuće histologije skvamoznih ćelija krvarenja svih stepeni zabilježena su sa učestalošću do 9,3% kada su liječeni bevacizumabom i hemoterapijom, u usporedbi sa najviše 5% kod bolesnika liječenih samo hemoterapijom. Krvarenja stepena 3-5 opažena su u do 2,3% bolesnika liječenih kombinacijom hemoterapije i bevacizumaba u usporedbi s $< 1\%$ u 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 sa kolorektalnim rakom, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanim sa tumorom.

Krvarenja povezana sa tumorom rijetko su primijećena i kod drugih vrsta tumora i drugih lokacija, 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 sa neliječenim metastazama u CNS-u koji su primali bevacizumab nije prospektivno ocijenjena u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

U eksploracijskoj retrospektivnoj analizi podataka iz 13 završenih randomiziranih ispitivanja kod bolesnika sa različitim vrstama tumora, 3 bolesnika od njih 91 (3,3%) sa metastazama na mozgu imala su krvarenja u CNS-u (svi stepena 4) kada su liječeni bevacizumabom, u usporedbi s 1 bolesnikom (stepen 5) od njih 96 (1%) koji nisu bili izloženi bevacizumabu. U dva kasnija ispitivanja kod bolesnika sa liječenim metastazama na mozgu (koja su obuhvaćala približno 800 bolesnika) u vrijeme interim analize 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 u do 50% bolesnika liječenih bevacizumabom. 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 liječenja bevacizumabom. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da bi incidencija manjih mukokutanih krvarenja (npr. epistaksa) mogla ovisiti o dozi.

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 liječenih bevacizumabom 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 dosežala do 3,8% u skupinama čija je terapija obuhvaćala bevacizumab te do 2,1% u kontrolnim skupinama liječenima hemoterapijom. Smrtni je ishod prijavljen u 0,8% bolesnika koji su primali bevacizumab te u 0,5% bolesnika koji su primali samo hemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su kod najviše 2,7% bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na najviše 0,5% bolesnika liječenih samo hemoterapijom. Infarkt miokarda prijavljen je kod najviše 1,4% bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa hemoterapijom u usporedbi sa najviše 0,7% bolesnika liječenih samo hemoterapijom.

U jedno kliničko ispitivanje AVF2192g, u kojem se bevacizumab ispitivao u kombinaciji s 5-fluorouracilom/ folinatnom kiselinom, uključeni su bolesnici s metastatskim kolorektalnim rakom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijske tromboembolijske reakcije opažene u 11% (11/100) bolesnika u usporedbi 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 bevacizumab u kombinaciji sa 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 liječenih bevacizumabom te od 3,2% do 15,6% u kontrolnim skupinama.

Venske tromboembolijske reakcije stepena 3-5 (NCI-CTCAE v.3) prijavljene su u najviše 7,8% bolesnika liječenih hemoterapijom i bevacizumabom u usporedbi s 4,9% kod bolesnika liječenih samo hemoterapijom (u svim indikacijama osim perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice).

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice (ispitivanje GOG-0240), venski tromboembolijski događaji stepena 3-5 prijavljeni su u do 15,6% bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom u usporedbi s do 7,0% bolesnica liječenih paklitakselom i cisplatinom.

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

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima bevacizumaba kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće se javljalo kod bolesnika sa metastatskim rakom dojke. U četiri ispitivanja faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) kod bolesnika sa metastatskim rakom dojke, kongestivno zatajenje srca stepena 3 ili višeg stupnja (NCI-CTCAE v.3) prijavljeno je u do 3,5% bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom, u usporedbi s 0,9% bolesnika u kontrolnim skupinama. Kod bolesnika iz ispitivanja AVF3694g koji su primali antracikline zajedno sa 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 metastatskog raka 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 stupnja bila je podjednaka u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab (6,2%) i skupini koja je primala antraciklin + placebo (6,0%).

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

Bolesnici sa postojećim kongestivnim zatajenjem srca stepena II-IV prema NYHA klasifikaciji (engl. New York Heart Association) nisu bili uključeni u većinu kliničkih ispitivanja bevacizumaba pa stoga nema dostupnih informacija o riziku za razvoj kongestivnog zatajenja srca u toj populaciji bolesnika.

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

Opažena je povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca u kliničkom ispitivanju bolesnika sa 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 uspoređeno 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 daljnjem tekstu)

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

Infekcije

U kliničkom ispitivanju kod bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice (ispitivanje GOG-0240), infekcije stepena 3-5 prijavljene su u do 24% bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji sa paklitakselom i topotekanom u usporedbi sa 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 adjuvantnog liječenja bevacizumabom bolesnika s rakom kolona, u 295 žena u predmenopauzi ispitana je incidencija novih slučajeva zatajenja jajnika,

definiranih kao amenoreja u trajanju od tri mjeseca ili više, razina FSH ≥ 30 mIU/ml te negativan serumski β -HCG test na trudnoću. Novi slučajevi zatajenja jajnika prijavljeni su u 2,6% bolesnica u skupini mFOLFOX-6 u usporedbi 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 u rezultatima laboratorijskih testova

Smanjen broj neutrofila, smanjen broj leukocita i prisutnost proteina u mokraći mogu biti povezani sa liječenjem lijekom VEGZELMA.

Sljedeća odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova stepena 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) u svim su se kliničkim ispitivanjima javljala sa razlikom od najmanje 2% između bolesnika liječenih bevacizumabom i odgovarajućih kontrolnih skupina: hiperglikemija, snižena razina hemoglobina, hipokalijemija, hiponatrijemija, smanjen broj leukocita, povišena vrijednost INR-a (internacionalni normalizirani omjer).

Klinička su ispitivanja pokazala da su prolazna povećanja serumske razine kreatinina (u rasponu od 1,5 do 1,9 puta iznad početne vrijednosti), koja su se javljala i uz istodobnu proteinuriju kao i bez nje, povezana sa primjenom bevacizumaba. Primijećeno povećanje serumske razine kreatinina nije bilo povezano sa većom incidencijom kliničkih manifestacija oštećenja bubrežne funkcije kod bolesnika liječenih bevacizumabom.

Ostale posebne populacije

Stariji bolesnici

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente, tranzitorne ishemijske atake te infarkte miokarda. Ostale nuspojave liječenja bevacizumabom su zabilježene češće kod bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi sa bolesnicima u dobi od ≤ 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija stepena 3-4 (NCI-CTCAE v.3) te neutropenija, proljev, mučnina, glavobolja i umor bilo kojeg stepena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8, pod Tromboembolija).

U jednom je kliničkom ispitivanju incidencija hipertenzije stepena ≥ 3 bila dvostruko veća kod bolesnika starijih od 65 godina nego u mlađoj dobnoj skupini (< 65 godina). U ispitivanju bolesnika sa recidivom raka 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 ≥ 65 godina nego kod bolesnica liječenih bevacizumabom u dobi od ≤ 65 godina.

Kod starijih bolesnika (> 65 godina) koji su primali bevacizumab, u odnosu na bolesnike u dobi od ≤ 65 godina liječenje bevacizumabom, nije primijećen porast incidencije drugih reakcija, uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zacjeljivanju rana, kongestivno zatajenje srca i krvarenje.

Pedijatrijska populacija

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

U ispitivanju BO25041, u kojem se ocjenjivao bevacizumab kao dodatak poslije peracijskoj radioterapiji (RT) uz istodobnu i adjuvantnu primjenu temozolomida kod pedijatrijskih bolesnika sa novodijagnosticiranim supratentorijalnim, infratentorijalnim, cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stepena, sigurnosni profil bio je uporediv sa onim opaženim kod drugih vrsta tumora u odraslih liječenih bevacizumabom.

U ispitivanju BO20924, u kojem se ispitivao bevacizumab sa trenutnom standardnom terapijom u liječenju metastatskog rabdomiosarkoma i sarkoma mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom, sigurnosni profil lijeka kod djece liječene bevacizumabom bio je usporediv sa onim primijećenim kod odraslih osoba liječenih bevacizumabom.

Lijek VEGZELMA 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 liječenih bevacizumabom.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

Tablica 3.
Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sistema (SOC)	Nuspojave (učestalost*)
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nekrotizirajući fasciitis, obično kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju 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 crvenila/crvenilo/osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kisikom, bol u prsima, treskavica i mučnina/povraćanje (vidjeti i dio 4.4 te dio <u>Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije</u> 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 <u>Hipertenzijau</u> dijelu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) (rijetko) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji vaskularnog sistema</i>	Renalna trombotska mikroangiopatija uz istodobnu primjenu sunitiniba ili bez njega i hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula koja se klinički može iskazati kao proteinurija (nepoznato). Za dodatne informacije o proteinuriji vidjeti dio 4.4 i <u>Proteinurija</u> u dijelu 4.8.
<i>Poremećaji disajnog sistema</i>	Perforacija nosnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Disfonija (često)
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznato)
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Perforacija žučnog mjehura (nepoznato)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice kod bolesnika liječenih bevacizumabom, većinom kod bolesnika koji su imali poznate faktore rizika za osteonekrozu vilice, osobito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stoma tološke zahvate u anamnezi (vidjeti i dio 4.4). Kod pedijatrijskih bolesnika liječenih bevacizumabom zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvatila vilicu (vidjeti dio 4.8, <u>Pedijatrijska populacija</u>).
<i>Prirođeni, obiteljski 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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom 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 bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti 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 bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

4.9 Predoziranje

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

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.2 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka, ATC oznaka: L01FG01
VEGZELMA je biosličan lijek.

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na 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, normalizira preostala tumorska vaskularna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih sudova tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamički učinci

Primjena bevacizumaba ili njegovog 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 metastatska progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna propusnost.

Klinička djelotvornost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Sigurnost primjene i djelotvornost preporučene doze (5 mg/kg tjelesne težine svake dvije sedmice) u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ispitane su u tri randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja u kombinaciji sa hemoterapijom prve linije baziranom na fluoropirimidinu. Bevacizumab je kombiniran sa dva hemoterapijska protokola:

- AVF2107g: sedmična primjena protokola irinotekan/bolus 5-fluorouracila/folinatne kiseline (IFL) kroz ukupno 4 sedmice tokom svakog šestosedmičnog ciklusa (Saltzov protokol)
- AVF0780g: u kombinaciji sa bolusom 5-fluorouracila/folinatne 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 sa metastatskim 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 (5-FU/LV/oksaliplatin) i XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) te fluoropirimidin/irinotekan i fluoropirimidin/oksaliplatin u sljedećim režimima doziranja:

- NO16966: Bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine svake 3 sedmice u kombinaciji sa peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), ili bevacizumab u dozi od 5 mg/kg svake 2 sedmice u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svake 2 sedmice u kombinaciji sa 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: Bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg tjelesne težine svake 2 sedmice ili bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine svake 3 sedmice u kombinaciji sa 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 ovisno o tome je li u prvoj liniji primijenjen oksaliplatin ili irinotekan.

AVF2107g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u kojem se proučavala primjena bevacizumaba u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Randomizirano je 813 bolesnika, u skupinu koja je primala IFL + placebo (skupina 1) ili u skupinu koja je primala IFL + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna, skupina 2). Treća skupina sa 110 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u treću skupinu prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene bevacizumaba 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 bio je OS. Dodatak bevacizumaba IFL protokolu rezultirao je statistički značajnim porastom OS-a, PFS-a i ukupne stope odgovora (vidjeti Tablicu 4). Kliničko poboljšanje, mjereno OS-om, uočeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene dobi, spolom, funkcionalnim statusom, lokacijom primarnog tumora, brojem zahvaćenih organa i trajanjem metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti bevacizumaba u kombinaciji s IFL hemoterapijom prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	Skupina 2 IFL + bevacizumab ^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljavanje		
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)	
Preživljavanje 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 randomiziranih u skupinu 3 (5-FU/FA + bevacizumab) prije prekida uključivanja u tu skupinu medijan OS-a iznosio je 18,3 mjeseca, a medijan PFS-a 8,8 mjeseci.

AVF2192g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se određivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji sa protokolom 5-FU/FA kao prve linije liječenja metastatskog kolorektalnog raka kod bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. Randomizirano je 105 bolesnika u skupinu 5-

FU/FA + placebo, a 104 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svake 2 sedmice). Liječenje je kod svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svake dvije sedmice povećala se stopa objektivnog odgovora, statistički značajno je produljen PFS uz tendenciju poboljšanja preživljavanja u usporedbi sa primjenom samo hemoterapije 5-FU/FA.

AVF0780g

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u kombinaciji sa protokolom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog raka. Medijan dobi iznosio je 64 godine. 19% bolesnika prethodno je primilo hemoterapiju, a 14% radioterapiju.

Randomiziran je 71 bolesnik, ili za bolus 5-FU/FA ili za 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svake 2 sedmice). Treća skupina od 33 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg svake 2 sedmice). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su stopa objektivnog odgovora i PFS. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svake 2 sedmice povećala se stopa objektivnog odgovora, produljio se PFS uz tendenciju poboljšanja preživljavanja u usporedbi sa primjenom samo hemoterapije 5-FU/FA (vidjeti Tablicu 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 bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom 5-FU/FA, sažeti su u Tablici 5.

Tablica 5

Rezultati djelotvornosti za ispitivanja AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Broj bolesnika	36	35	33	105	104
Ukupno preživljavanje					
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
Preživljavanje 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 randomiziranom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u dozi od 7,5 mg/kg svake 3 sedmice u kombinaciji sa peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksalipatinom (XELOX), odnosno primjena bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg svake dvije sedmice u kombinaciji sa 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 sa dvije skupine (dio I) bolesnici su randomizirani u dvije različite terapijske skupine (XELOX i FOLFOX-4). U sljedećem dijelu (dio II) sastavljenom od 4 skupine prema faktorijalnom nacrtnu 2 x 2 bolesnici su randomizirani u četiri terapijske skupine (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). U dijelu II je randomizacija bolesnika bila dvostruko slijepa s obzirom na bevacizumab.

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

Tablica 6

Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (metastatski karcinom kolona ili rektuma)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² intravenski 2 h	oksaliplatin 1. dana
	leukovorin	200 mg/m ² intravenski 2 h	leukovorin 1. i 2. dana
	5-fluorouracil	400 mg/m ² intravenski bolus, 600 mg/m ² intravenski 22 h	5-fluorouracil intravenski bolus/infuzija, oboje 1. i 2. dana
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg intravenski 30-90 min	1. dana prije primjene protokola FOLFOX-4, svake 2 sedmice
XELOX ili XELOX+ bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravenski 2 h	oksaliplatin 1. dana
	kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dva puta na dan	kapecitabin, peroralno, dva puta na dan tokom dvije sedmice (slijedi jedna sedmica prekida)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski 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 bio je PFS. Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 te pokazati da je liječenje bevacizumabom u kombinaciji sa 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 cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na PFS i OS u populaciji bolesnika liječenih prema protokolu koje je bilo moguće ocijeniti.
- Superiornost protokola koji su obuhvaćali bevacizumab u odnosu na samu hemoterapiju u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na PFS u populaciji bolesnika u kojoj je planirano liječenje (engl. intent to treat population, ITT populacija) (Tablica 7).

Sekundarne analize preživljavanja bez progresije bolesti, na temelju procjene odgovora tokom liječenja, potvrdile su značajno superiorniju kliničku korist za bolesnike liječene bevacizumabom (analize prikazane u Tablici 7), što je u skladu sa statistički značajnom koristi opaženom u analizi objedinjenih podataka.

Tablica 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- vrijedno st
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 (tijekom 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 preživljavanja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer hazarda (97,5% CI)	0,89 (0,76-1,03)		

analiza OS-a prema podacima do 31. siječnja 2007.

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

a u odnosu na kontrolnu skupinu

U podskupini bolesnika liječenih protokolom FOLFOX medijan preživljavanja bez progresije bolesti iznosio je 8,6 mjeseci kod bolesnika koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca u 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 preživljavanja bez progresije bolesti je iznosio 7,4 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo, u usporedbi s 9,3 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: HR = 0,77; 97,5% CI = [0,63; 0,94]; p-vrijednost = 0,0026.

Medijan OS-a 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 preživljavanja bio je 19,2 mjeseca u bolesnika koji su dobivali placebo, u usporedbi 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 randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 10 mg/kg svake 2 sedmice u kombinaciji sa leukovorinom i bolusom 5-fluorouracilom, a zatim infuzijom 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4) kod prethodno liječenih bolesnika (druga linija) sa uznapredovalim kolorektalnim rakom. U skupinama koje su primale hemoterapiju, u liječenju protokolom FOLFOX-4 koristile su se doze i raspored doziranja jednaki onima prikazanim u Tablici 6 za ispitivanje NO16966.

Primarni parametar djelotvornosti ispitivanja bio je OS, definiran kao vrijeme od randomizacije do smrti uzrokovane bilo kojim uzrokom. Randomizirano je 829 bolesnika (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za bevacizumab + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju bevacizumabom). Dodatak bevacizumaba protokolu FOLFOX-4 rezultirao je statistički značajnim produljenjem preživljavanja. Uočeno je i statistički značajno produljenje PFS-a i povećanje stope objektivnog odgovora (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a

Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljavanje		
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)	=
Preživljavanje 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 dvije sedmice

b u odnosu na kontrolnu skupinu

Nije opažena značajna razlika u dužini OS-a između bolesnika koji su primali bevacizumab u monoterapiji i bolesnika liječenih protokolom FOLFOX-4. PFS i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u skupini koja je primala bevacizumab u monoterapiji nego u skupini liječenoj protokolom FOLFOX-4.

ML18147

Riječ je o randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg svake 2 sedmice ili 7,5 mg/kg svake 3 sedmice u kombinaciji sa hemoterapijom na bazi fluoropirimidina u usporedbi sa primjenom samo hemoterapije na bazi fluoropirimidina kod bolesnika sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je obuhvaćala bevacizumab.

Bolesnici sa histološki potvrđenim metastatskim karcinomom kolona ili rektuma i progresijom bolesti su unutar 3 mjeseca od prekida primjene bevacizumaba u prvoj liniji liječenja randomizirani u omjeru 1:1 da primaju hemoterapiju sa fluoropirimidinom/oksaliplatinom ili fluoropirimidinom/irinotekanom (ta je hemoterapija bila promijenjena ovisno o hemoterapiji u prvoj liniji), sa bevacizumabom ili bez njega. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bio je OS, definiran kao vrijeme od randomizacije do smrti zbog bilo kojeg razloga.

Ukupno je randomizirano 820 bolesnika. Dodavanje bevacizumaba hemoterapiji na bazi fluoropirimidina dovelo je do statistički značajnog produljenja preživljavanja kod bolesnika sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je sadržavala bevacizumab (ITT = 819) (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje ML18147 (ITT populacija)

	ML18147	
	hemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatin a	hemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatin a + bevacizumab ^a
Broj bolesnika	410	409
Ukupno preživljavanje		
Medijan (mjeseci)	9,8	11,2
Omjer hazarda (95% CI)	0,81 (0,69; 0,94) (p-vrijednost 0,0062)	=
Preživljavanje 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		
Bolesnici obuhvaćeni analizom	406	404
Stopa	3,9%	5,4%
	(p-vrijednost = 0,3113)	

a 5,0 mg/kg svake 2 sedmice ili 7,5 mg/kg svake 3 sedmice

Opaženo je i statistički značajno poboljšanje PFS-a. 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. Usporedba 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 preživljavanje (HR 0,751 u ispitivanju E3200; HR 0,81 u ispitivanju ML18147) i preživljavanje 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.

Metastatski rak dojke

Djelotvornost liječenja bevacizumabom u kombinaciji sa dva zasebna hemoterapijska lijeka ispitana je u dva velika ispitivanja faze III, u kojima je primarna mjera ishoda bilo preživljavanje bez progresije bolesti. U oba su ispitivanja opažena klinički i statistički značajna poboljšanja preživljavanja bez progresije bolesti.

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

- Ispitivanje E2100 (paklitaksel)
- Medijan produženja preživljavanja bez progresije bolesti: 5,6 mjeseci, HR = 0,421 (p < 0,0001; 95% CI = 0,343; 0,516)
- Ispitivanje AVF3694g (kapecitabin)
- Medijan produženja preživljavanja 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, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se ispitala primjena bevacizumaba u kombinaciji sa paklitakselom u liječenju lokalno recidivirajućeg ili metastatskog raka dojke kod bolesnika koji prethodno nisu primali hemoterapiju za lokalno recidivirajuću i metastatsku bolest. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m² intravenski u trajanju od jednog sata, sedmično tokom tri ili četiri sedmice), ili paklitaksel u kombinaciji s bevacizumabom (10 mg/kg intravenskom infuzijom svake dvije sedmice). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastatske bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su sudjelovali 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 sa 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 bevacizumabom do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su slične u obje ispitivane skupine. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je PFS, na temelju ispitivačeve procjene progresije bolesti. Dodatno je provedena i neovisna revizija primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E2100

Preživljavanje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača*		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitakse I (n=354)	Paklitaksel/ bevacizum ab(n=368)	Paklitakse I (n=354)	Paklitaksel / bevacizum ab(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 ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitakse I (n=273)	Paklitaksel/ bevacizuma b(n=252)	Paklitakse I (n=243)	Paklitaksel/ bevacizum ab (n=229)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	

* primarna analiza

Ukupno preživljavanje		
	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/ bevacizumab(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 bevacizumaba, određena prema preživljavanju bez progresije bolesti, uočena je u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastatskih lokacija, prethodno liječenje adjuvantnom hemoterapijom i status estrogenskih receptora (ER)).

AVF3694g

Ispitivanje AVF3694g bilo je multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje

**Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.**

faze III u kojemu se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na hemoterapiju plus placebo, u prvoj liniji liječenja bolesnika sa HER2-negativnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim rakom dojke.

Izbor hemoterapije bio je prepušten ispitivaču prije randomizacije u omjeru 2:1 za hemoterapiju plus bevacizumab u odnosu na hemoterapiju plus placebo. Moguća hemoterapija obuhvaćala 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. Bevacizumab 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 preživljavanja. Tokom slijepe faze liječenja bolesnici su primali hemoterapiju i lijek (bevacizumab odnosno placebo) svake 3 sedmice do nastupa progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava daljnje liječenje ili smrti. Čim bi se potvrdila progresija bolesti, bolesnici koji su ušli u neobaveznu otvorenu fazu ispitivanja mogli su primiti bevacizumab u kombinaciji sa širokim izborom lijekova druge linije.

Statističke analize napravljene su posebno za: 1) bolesnike koji su primali kapecitabin u kombinaciji sa bevacizumabom odnosno placebom te 2) bolesnike koji su primali hemoterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji sa bevacizumabom odnosno placebom. Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača. Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocijenilo je i neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

U Tablici 11 prikazani su rezultati za PFS i stope odgovora na liječenje dobiveni analizama prema konačnom protokolu za kapecitabin kohortu iz ispitivanja AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima neovisnu statističku snagu. Uz to su prikazani i rezultati eksploracijske analize OS-a, koji obuhvaćaju dodatnih sedam mjeseci praćenja (oko 46% bolesnika je umrlo). Postotak bolesnika koji su u otvorenoj fazi primali bevacizumab iznosio je 62,1% u skupini kapecitabin + placebo te 49,9% u skupini kapecitabin + bevacizumab.

Tablica 11

**Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF3694g: – kapecitabin^a
bevacizumab/placebo (Kap + bevacizumab/pl)**

Preživljavanje bez progresije bolesti ^b				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Kap + pl (n= 206)	Kap + bevacizumab (n= 409)	Kap + pl (n= 206)	Kap + bevacizumab (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 + bevacizumab (n= 325)	
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrijednost	0,0097			
Ukupno preživljavanje ^b				
HR (95% CI)			0,88 (0,69; 1,13)	
p-vrijednost (eksploracijska)			0,33	

a 1000 mg/m² peroralno dvaput na dan tokom 14 dana, svake 3 sedmice.

b Stratificirana analiza obuhvatila je sve događaje progresije i smrti izuzev tamo gdje je prije nego 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 nestratificirana analiza preživljavanja 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 preživljavanja bez progresije.

Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

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

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom na bazi platine kao prvom linijom liječenja bolesnika koji boluju od neskvamoznog NSCLC-a ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist za OS 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 produljuje PFS te povećava stopu odgovora na liječenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se procjenjivala primjena bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim (stadij IIIb sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim rakom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne ćelije.

Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala hemoterapiju na bazi platinskog spoja (paklitaksel 200 mg/m²) i karboplatin AUC = 6,0, oba intravenskom 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 bevacizumab u dozi od 15 mg/kg primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana svakog trosedmičnog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa hemoterapije sa karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida hemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala bevacizumab + karboplatin i paklitaksel nastavili su primati samo bevacizumab svake 3 sedmice do progresije bolesti. U te je dvije skupine randomizirano 878 bolesnika.

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

Primarna mjera ishoda bilo je trajanje preživljavanja. Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Tablica 12

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1 karboplatin/paklitaksel	Skupina 2 karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	444	434
Ukupno preživljavanje		
Medijan (mjeseci)	10,3	12,3
Omjer hazarda	0,80 (p=0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Preživljavanje 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 liječenja bevacizumabom u pogledu OS-a bio manje izražen u podskupini bolesnika koji histološki nisu imali adenokarcinom.

BO17704

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je bevacizumab kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu uspoređivan sa placebom, cisplatinom i gemcitabinom kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim (stadij IIIb s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim rakom pluća nemalih stanica, koji ranije nisu primali hemoterapiju.

Primarna mjera ishoda bio je PFS, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i trajanje OS-a.

Bolesnici su randomizirani 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 trodnevnog ciklusa u trajanju do najviše 6 ciklusa (CG) i placebo ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s bevacizumabom u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg, primijenjenim intravenskom infuzijom 1. dana svakog trodnevnog ciklusa. U skupinama koje su primale bevacizumab bolesnici su mogli dobivati bevacizumab 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 uvjete 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 utjecati na analizu OS-a.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13
Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg svake 3 sedmice	Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg svake 3 sedmice
Broj bolesnika	347	345	351
Preživljavanja 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)
Ukupno preživljenje			
Medijan (mjeseci)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Omjer hazarda		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

a bolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

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

JO25567

Ispitivanje JO25567 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II, provedeno u Japanu s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti bevacizumaba kao dodatka erlotinibu

kod bolesnika oboljelih od neskvamoznog NSCLC-a sa 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 bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OS, stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, trajanje odgovora i sigurnost.

Kod svakog se bolesnika prije izbora određivao status mutacija EGFR-a, nakon čega su 154 bolesnika randomizirana ili u skupinu koja je primala erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg na dan, peroralno + bevacizumab [15 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna]) 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 + bevacizumabom nije uzrokovao prekid primjene drugog lijeka uključenog u ispitivanje kao što je specificirano u protokolu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za ovo ispitivanje prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14
Rezultati djelotvornosti za ispitivanje JO25567

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

[#] Ukupno su randomizirana 154 bolesnika (ECOG funkcionalni status 0 ili 1). Međutim, dva su randomizirana bolesnika prekinula sudjelovanje u ispitivanju prije nego što su primila bilo koju ispitivanu terapiju

[^] Zaslijepljena neovisna ocjena podataka (engl. Blinded independent review) (protokolom definirana primarna analiza)

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

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

Uznapredovali i/ili metastatski rak bubrežnih stanica

Bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja uznapredovalog i/ili metastatskog raka bubrežnih stanica (BO17705)

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji sa interferonom (IFN) alfa-2a u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja metastatskog raka bubrežnih ćelija.

Randomizirano 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. Bevacizumab 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 postupnog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 miliona IU tri puta sedmično. Bolesnici su bili stratificirani po zemljama i rezultatu po Motzeru, a terapijske skupine su bile dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarna mjera ishoda bio je OS, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i PFS. Dodavanjem bevacizumaba interferonu alfa-2a značajno se produžilo preživljavanje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora tumora. Ti su rezultati potvrđeni neovisnim radiološkim pregledom. Međutim, produženje OS-a, kao primarne mjere ishoda, za 2 mjeseca nije bilo statistički značajno (HR= 0,91). Velik dio bolesnika (oko 63% za IFN/placebo; 55% za bevacizumab/IFN) je nakon završetka ispitivanja primao različite nespecificirane antitumorske terapije, uključujući antineoplastičke lijekove, što je moglo uticati na analizu OS-a.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 15.

Tablica 15
Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN^a	Bv^b IFN^a
Broj bolesnika	322	327
Preživljavanje bez progresije bolesti Medijan (mjeseci) Omjer hazarda 95% CI	5,4 0,63 0,52; 0,75 (p-vrijednost < 0,0001)	10,2
Stopa (%) objektivnog odgovora kod bolesnika sa mjerljivom bolešću N Stopa odgovora	289 12,8% (p-vrijednost < 0,0001)	306 31,4%
Ukupno preživljavanje Medijan (mjeseci) Omjer hazarda 95% CI	21,3 0,91 0,76; 1,10 (p-vrijednost = 0,3360)	23,3

a Interferon alfa-2a 9 milijuna IU 3 puta sedmično

b Bevacizumab 10 mg/kg svake 2 sedmice

Eksploracijski multivarijatni Coxov regresijski model sa selekcijom unatrag (engl. “backward selection”) pokazao je da su sljedeći ishodišni prognostički faktori izrazito povezani sa preživljavanjem, neovisno o liječenju: spol, broj bijelih krvnih stanica, trombociti, gubitak tjelesne težine tokom 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje, broj metastatskih lokacija, zbir najdužeg promjera ciljnih lezija i procjena po Motzeru. Nakon prilagodbe za navedene ishodišne faktore dobiven je omjer hazarda liječenja od 0,78 (95% CI [0,63;0,96]; p = 0,0219), koji ukazuje da je rizik od smrti u skupini bevacizumab + IFN alfa-2a bio 22% manji nego kod bolesnika koji su primali IFN alfa-2a.

U 97 bolesnika koji su primali IFN alfa-2a i 131 bolesnika koji je primao bevacizumab doza interferona alfa-2a smanjena je sa 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 bevacizumaba i IFN alfa-2a, sudeći po udjelima preživljavanja bez progresije bolesti u promatranom vremenu. U 131 bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održana tokom ispitivanja na 6 ili 3 miliona IU, stopa preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 73% nakon 6 mjeseci, 52% nakon 12 mjeseci te 21% nakon 18 mjeseci, u usporedbi sa 61%, 43% odnosno 17% u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitala primjena bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg svake dvije sedmice u usporedbi sa istom dozom bevacizumaba u kombinaciji sa erlotinibom u dozi od 150 mg na dan, kod bolesnika sa metastatskim svjetloćelijskim rakom bubrežnih ćelija. U ovom su ispitivanju ukupno 104 bolesnika randomizirana u dvije terapijske skupine: 53 za liječenje bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg svake 2 sedmice u kombinaciji s placebo, a 51 za liječenje bevacizumabom 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 bevacizumab + placebo i skupine liječene kombinacijom bevacizumab + erlotinib (medijan PFS 8,5 naprama 9,9 mjeseci). Sedam bolesnika u svakoj skupini postiglo je objektivni odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo ukupno preživljavanje (HR = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 napram 9,1 mjeseci) niti vrijeme do progresije simptoma (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Riječ je o randomiziranom ispitivanju faze II u kojem se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u odnosu na placebo. Ukupno je 116 bolesnika randomizirano 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). Interim analiza pokazala je značajno produženje vremena do progresije bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (omjer hazarda 2,55; p < 0,001). Istodobno je utvrđena mala razlika, granične značajnosti, u vremenu do progresije bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu na placebo (omjer hazarda 1,26; p = 0,053). Kod četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg/kg, postignut je objektivni (djelomičan) odgovor, a stopa ukupnog odgovora na liječenje za dozu od 10 mg/kg iznosila je 10%.

Epitelni rak jajnika, rak jajovoda i primarni rak peritoneuma

Prva linija liječenja raka jajnika

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnica sa epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim rakom peritoneuma ispitivane su u dva ispitivanja faze III (GOG-0218 i BO17707), koja su procjenjivala učinak dodavanja bevacizumaba karboplatinu i paklitakselu u usporedbi sa liječenjem samo tim hemoterapijskim protokolom.

GOG-0218

Ispitivanje GOG-0218 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III u tri skupine, koje je procjenjivalo učinak dodavanja bevacizumaba odobrenom hemoterapijskom protokolu (karboplatin i paklitaksel) kod bolesnica sa uznapredovalim (stadiji IIIB, IIIC i IV prema FIGO klasifikaciji, verzija iz 1988.) epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim rakom peritoneuma.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sistemskom terapijom za liječenje raka 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 randomizirane 1873 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 bevacizumaba (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 bevacizumaba (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 bevacizumaba (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 (engl. 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 raka jajnika (82% u skupinama CPP i CPB15, a 85% u skupini CPB15+), nakon čega je po učestalosti slijedio primarni rak peritoneuma (16% u skupini CPP, 15% u skupini CPB15, 13% u skupini CPB15+) te rak 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 preživljavanje bez progresije bolesti, prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti na temelju radioloških snimaka, razine CA-125 ili simptomatskog pogoršanja po protokolu. Dodatno je provedena i unaprijed određena analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi porasta razine CA-125, kao i neovisna procjena preživljavanja bez progresije bolesti na temelju radioloških snimaka.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj - produženje preživljavanja bez progresije bolesti. U poređenju sa bolesnicama liječenima samo hemoterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji liječenja, bolesnice koje su dobivale 15 mg/kg bevacizumaba svake 3 sedmice u kombinaciji sa hemoterapijom te nastavile primati samo bevacizumab (CPB15+) imale su klinički i statistički značajno poboljšano preživljavanje bez progresije bolesti.

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

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 16.

Tablica 16

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0218:

Preživljavanje 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 preživljavanje⁶			
	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 preživljavanja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010. 2 U odnosu na kontrolnu skupinu, stratificirani omjer hazarda

3 p-vrijednost jednostranog log-rang testa

4 Ovisno o graničnoj p-vrijednosti od 0,0116

5 Bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

6 Finalna analiza OS-a izvršena je nakon što je umrlo 46,9% bolesnica.

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

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

- Primarna analiza preživljavanja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (cenzurirana za porast razine CA-12 i terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer hazarda od 0,62 (95% CI: 0,52-0,75; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ usporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljavanja bez progresije bolesti od 12,0 mjeseci u skupini CPP te 18,2 mjeseca u skupini CPB15+.
- Analiza preživljavanja bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (cenzurirana za terapiju izvan protokola) pokazuje stratificirani omjer hazarda od 0,62 (95% CI: 0,50-0,77; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ usporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljavanja bez progresije bolesti od

13,1 mjesec u skupini CPP te 19,1 mjesec u skupini CPB15+.

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

Tablica 17

Rezultati preživljavanja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statususmanjenja tumorske mase iz ispitivanja GOG-0218

Randomizirane 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)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu³			
	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)
Randomizirane 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 preživljavanja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije cenzurirana za porast razine CA-125 ni za terapiju izvan protokola prije progresije bolesti), prema podacima do 25. veljače 2010.

2 Uz veliki rezidualni tumor

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

4 U odnosu na kontrolnu skupinu.

BO17707 (ICON7)

BO17707 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze III, s dvije skupine, koje je uspoređivalo učinak dodavanja bevacizumaba terapiji karboplatinom i paklitakselom u bolesnica s epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim rakom peritoneuma FIGO stadija I ili IIA (samo stupnja 3 ili s histologijom svijetlih stanica, n = 142) ili FIGO stadija IIB - IV (svih stupnjeva 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 sistemskom terapijom za liječenje raka jajnika (npr. hemoterapijom, terapijom monoklonskim antitijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno je randomizirano 1528 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) tijekom 6 trosedmičnih ciklusa uz bevacizumab (7,5 mg/kg svake 3 sedmice) do najviše 12 mjeseci (primjena bevacizumaba 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 raka jajnika (87,7%), nakon kojega po učestalosti slijede primarni rak peritoneuma (6,9%) i rak 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 (stupnja 3). Incidencija svake histološke podvrste epitelnog raka jajnika bila je slična u obje skupine; 69% bolesnica u svakoj skupini bolovalo je od seroznog adenokarcinoma.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST-u. Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj -produženje preživljavanja bez progresije bolesti. U usporedbi sa 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 sa hemoterapijom te nastavile primati bevacizumab do najviše 18 ciklusa zabilježeno je statistički značajno produženje preživljavanja bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 18.

Tablica 18

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17707 (ICON7)

Preživljavanje bez progresije bolesti

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

	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 preživljavanje 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 u bolesnica sa mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

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

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

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

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

Tablica 19

Rezultat preživljavanja bez progresije bolesti¹ prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja BO17707 (ICON7)

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

	97)	104)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	13,5
Omjer hazarda (95% CI) ⁴		0,74 (0,55; 1,01)

1 Analiza preživljavanja 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 randomiziranih bolesnica imalo je stadij bolesti IIIB.

4 U odnosu na kontrolnu skupinu

Rekurentni rak jajnika

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u liječenju recidiva epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog raka peritoneuma ispitivane su u trima ispitivanjima faze III (AVF4095g, MO22224 i GOG-0213) sa različitim populacijama bolesnica i različitim hemoterapijskim protokolima.

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

AVF4095g

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

U ispitivanje su uključene samo bolesnice sa histološki potvrđenim rakom jajnika, primarnim rakom peritoneuma ili rakom 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 randomizirano 484 bolesnica s mjerljivom bolešću u omjeru 1:1 da primaju: karboplatin (AUC4, 1. dan) i gemcitabin (1000 mg/m², 1. i 8. dan) uz placebo svake tri 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 (1000 mg/m², 1. i 8. dan) uz bevacizumab (15 mg/kg, dan) svake tri sedmice tokom 6, a najviše 10 ciklusa, a zatim samo bevacizumab (15 mg/kg svaka 3 tjedna) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je PFS po procjeni ispitivača prema RECIST-u. Dodatne mjere ishoda obuhvaćale su objektivni odgovor, trajanje odgovora, OS i sigurnost primjene. Provedena je i neovisna procjena primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u Tablici 20.

Tablica 20

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF4095g

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

Preživljavanje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog povjerenstva	
	placebo+ C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	placebo+ C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
Nije cenzurirano za terapiju izvan protokola				
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	
Cenzurirano za terapiju izvan protokola				
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 neovisnog povjerenstva	
	placebo+ C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)	placebo+ C/G (n=242)	bevacizumab + C/G (n=242)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p -vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljavanje				
	placebo+ C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G(n = 242)	
Medijan OS-a (mjeseci)	32,9		33,6	
Omjer hazarda (95% CI)	0,952 [0,771; 1,176]		0,6479	
p-vrijednost	0,6479			

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

Tablica 21

Preživljavanje bez progresije bolesti prema vremenu od posljednje terapije platinom do ponovne pojave bolesti

	Procjena ispitivača	
Vrijeme od posljednje terapije platinom do ponovne pojave bolesti	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + 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

**Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.**

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

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

- skupina CP: karboplatin (AUC5) i paklitaksel (175 mg/m² intravenski) svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 8 ciklusa.
- skupina CPB: karboplatin (AUC5) i paklitaksel (175 mg/m² intravenski) uz bevacizumab (15 mg/kg) svake 3 sedmice tokom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim samo bevacizumab (15 mg/kg svaka 3 tjedna) 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 60,0 godina u skupini CP te 59,0 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 u 0,9% bolesnica u skupini CP te u 1,2% bolesnica u skupini CPB.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Glavna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS. Rezultati su prikazani u Tablici 22.

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

Primarna mjera ishoda		
<u>Ukupno preživljavanje</u>	CP (n=33 6)	CPB (n=33 7)
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		
<u>Preživljavanje bez progresije bolesti</u>	CP (n=33 6)	CPB (n=33 7)
Medijan PFS (mjeseci)	10,2	13,8
Omjer hazarda (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-vrijednost	<0,00 01	

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 stratificiranim prema dužini razdoblja bez primjene platine prije uključivanja u ovo ispitivanje sukladno navodima u elektroničkim test listama ispitanika (engl. electronic case report form, eCRF) i statusu sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da/Ne (Da=randomizirana za citoredukciju ili randomizirana za neprovođenje citoredukcije; Ne=nije pogodna ili nije pristala na citoredukciju).

b stratificirano prema dužini razdoblja bez primjene liječenja prije uključivanja u ovo ispitivanje sukladno navodima u registracijskim obrascima i statusu sekundarnog smanjenja tumorske mase hirurškim putem: Da/Ne

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj - produženje ukupnog preživljavanja. Liječenje bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg svake 3 sedmice u kombinaciji sa hemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom)

tokom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim bevacizumabom 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 usporedbi sa liječenjem samo karboplatinom i paklitakselom.

MO22224

U ispitivanju MO22224 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom za liječenje recidiva epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog raka peritoneuma rezistentnih na platinu. Ispitivanje je osmišljeno kao otvoreno, randomizirano 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 sa bevacizumabom:

- Skupina KT (samo hemoterapija):
- paklitaksel 80 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije 1., 8., 15. i 22. dana svake 4 sedmice
- topotekan 4 mg/m² u obliku 30-minutne intravenske infuzije 1., 8. i 15. dana svake 4 sedmice. Alternativno se mogla primjenjivati doza od 1,25 mg/m² tijekom 30 minuta od 1. do 5. dana svake 3 sedmice
- PLD 40 mg/m² u obliku intravenske 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 kombinirana je s bevacizumabom primijenjenim u dozi od 10 mg/kg intravenske 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 rak jajnika, rak jajovoda ili primarni rak peritoneuma koji je progredirao unutar < 6 mjeseci od prethodne terapije platinom, koja je obuhvaćala najmanje 4 ciklusa terapije platinom. Bolesnice su morale imati očekivan životni vijek od ≥ 12 tjedana 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 61,0 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 stupnja 2-3), a medijan vremena do prekida ispitivanja u skupini KT+BV bio je 5,2 mjeseca u usporedbi 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 50,0% 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 preživljavanje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale stopu objektivnog odgovora i OS. Rezultati su prikazani u Tablici 23.

Tablica 23

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MO22224

Primarna mjera ishoda		
Preživljavanje 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	
<u>Sekundarne mjere ishoda</u>		
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 preživljavanje (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 tablici su stratificirane.

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

** Randomizirane bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.

*** Završna analiza OS-a provedena je nakon što je umrlo 266 bolesnica, što predstavlja 73,7% uključenih bolesnica.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj - prduženje preživljavanja bez progresije bolesti. U poređenju sa 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 se radilo o kombinaciji sa topotekanom u dozi od 1,25 mg/m² od 1. do 5. dana svake 3 sedmice) u kombinaciji sa hemoterapijom i nastavile primati bevacizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti imale su statistički značajno poboljšano preživljavanje 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 Tablici 24.

Tablica 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 0,77]	[0,36;
Medijan OS-a (mjeseci)	14,1	13,7
Omjer hazarda (95% CI)*	0,91 1,35]	[0,61;

Rak vrata maternice

GOG-0240

Djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom (paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom) u liječenju bolesnica sa perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice ispitivane su u ispitivanju GOG-0240 - randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III sa četiri skupine.

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

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

Bolesnice pogodne za uključivanje u ispitivanje imale su perzistentni, recidivirajući ili metastatski planocelularni karcinom, adenoplanocelularni karcinom ili adenokarcinom vrata maternice koji nije odgovorio na 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 46,0 godina (raspon: 20-83) u skupini koja je primala samo hemoterapiju, a 48,0 godina (raspon: 22-85) u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab; 9,3% bolesnica u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 7,5% bolesnica u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab bilo je starije od 65 godina.

Od 452 bolesnice randomizirane na početku ispitivanja većina su bile bijele rase (80,0% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 75,3% u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab) te su većinom imale planocelularni karcinom (67,1% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 69,6% u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab), perzistentnu/recidivirajuću bolest (83,6% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 82,8% u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab), do 2 metastatske lokacije (72,0% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 76,2% u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab), zahvaćene limfne čvorove (50,2% u skupini koja je primala samo hemoterapiju i 56,4% u skupini koja je primala hemoterapiju+bevacizumab) 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+bevacizumab).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS i stopu objektivnog odgovora. Rezultati primarne analize i analize nakon praćenja su prikazani prema terapiji bevacizumabom i prema ispitivanom liječenju u Tablici 25 odnosno Tablici 26.

Tablica 25

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0240 prema terapiji bevacizumabom

	hemoterapij a(n=225)	hemoterapija+ bevacizumab (n=227)
Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljavanje – 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 preživljavanje – 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		
Preživljavanje 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 djelomičan ili potpun odgovor; postotak izračunat na temelju bolesnica sa 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

Tablica 26

Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje GOG-0240 prema ispitivanom liječenju

Usporedba liječenja	Drugi čimbenik	Ukupno preživljavanje - primarna analiza ¹ Omjer hazarda (95% CI)	Ukupno preživljavanje - analiza nakon praćenja ² Omjer hazarda (95% CI)
Bevacizumab naspram bez bevacizumaba	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;	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 naspram 12,0 mjeseci;

		p = 0,1061)	p = 0,1342)
Topotekan+paklitaks el naspram Cisplatin+paklitaks el	bevacizumab	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 bevacizumaba	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 obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (malih i nemalih stanica), karcinoma bubrega i bubrežne zdjelice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svjetlostaničnog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega), karcinoma jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), karcinoma jajovoda (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), peritonealnog karcinoma (izuzev blastoma i sarkoma) te karcinoma vrata i tijela uterusa.

Gliom visokog stupnja

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 liječene bevacizumabom i irinotekanom (CPT-11). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost bevacizumaba kod djece sa 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 zahvaća pons (uključujući 8 sa glioblastomom [stupnja IV prema WHO], 9 sa anaplastičnim astroцитomom [stupnja III] i 1 sa anaplastičnim oligodendrogliomom [stupnja III]) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) u razmaku od 2 tjedna 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 nervnog sistema sa akutnim neurološkim deficitom.
- Retrospektivnim pregledom u jednoj ustanovi, 12 uzastopno (od 2005. do 2008.) otkrivene djece s relapsirajućim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti (3 stupnja IV prema WHO, 9 stupnja 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 randomiziranom 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 stupnja bio liječen poslijeoperacijskom radioterapijom (RT) i adjuvantnim temozolomidom (T) u kombinaciji sa bevacizumabom i bez njega: 10 mg/kg svake 2 sedmice intravenski.

Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda, tj. nije pokazalo značajno poboljšanje preživljavanja bez događaja (prema ocjeni središnjeg povjerenstva za radiološku ocjenu (engl. Central Radiology Review Committee, CRRC)) 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 bevacizumaba kombinaciji RT/T nije pokazalo kliničku korist u 60 ocjenjive djece s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sarkom mekog tkiva

U randomiziranom ispitivanju faze II (BO20924) ukupno su 154 bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do <18 godina s novodijagnosticiranim metastatskim rabdomiosarkomom ili sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom bila liječena standardnom terapijom (uvodno liječenje režimom IVADO/IVA $\pm$ lokalna terapija, a zatim terapija održavanja vinorelbinom i ciklofosfamidom) uz bevacizumab (2,5 mg/kg/tjedan) 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 neovisnog središnjeg povjerenstva - 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 neovisnog središnjeg povjerenstva, razlika u ORR-u između dvije liječene skupine iznosila je 18% (CI: 0,6%, 35,3%) u 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 kemoterapijom te 34/63 bolesnika (54,0%; 95% CI: 40,9%, 66,6%) u skupini koja je primala bevacizumab + kemoterapiju. Završna analiza podataka o OS-u nije pokazala značajnu kliničku korist od dodavanja bevacizumaba kemoterapiji u ovoj populaciji bolesnika.

U kliničkom ispitivanju BO20924, dodavanje bevacizumaba 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 metastatskim rabdomiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Incidencija štetnih događaja, uključujući štetne događaje stupnja ≥ 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.

5.3 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 ovisila je o 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 središnjeg dijela (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 protutijela. Kod istodobne 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 težinu, muškarci su imali veći V_c (+20%) od žena.

Biotransformacija

Procjena metabolizma bevacizumaba kod zečeva nakon jednokratne intravenske doze 125I-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 stanice, te se primarno ne oslanjaju na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG-a na FcRn receptor rezultira zaštitom od staničnog 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 težinu, muškarci su imali veći klirens bevacizumaba (+17%) od žena. Prema modelu s dva odjeljka, poluvrijeme eliminacije u tipične bolesnice iznosi 18 dana, a u tipičnog bolesnika 20 dana.

Općenito, niske vrijednosti albumina i visoko tumorsko opterećenje pokazuju težinu bolesti.

U usporedbi sa tipičnim bolesnikom s medijanom vrijednosti albumina i tumorskog opterećenja, klirens bevacizumaba bio je oko 30% brži u bolesnika s niskom koncentracijom serumskog albumina i 7%

brži u ispitanika s visokim tumorskim opterećenjem.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

U 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 metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom na to da jetra nije glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitana je kod 152 djece, adolescenata i mlađih 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 mlađih odraslih bolesnika usporedivi kada se normaliziraju za tjelesnu težinu, uz trend smanjenja izloženosti sa smanjenjem tjelesne težine. Kada se uzela u obzir tjelesna težina, dob nije bila povezana s farmakokinetikom bevacizumaba.

Farmakokinetika bevacizumaba dobro je okarakterizirana 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 u 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 težine.

5.4 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na makaki majmunima u trajanju od najduže 26 sedmica, u mladih životinja sa 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 zečeva 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 zečevima. Opaženo je smanjenje tjelesne težine majke i fetusa, povećan broj fetalnih resorpcija i veća incidencija specifičnih ukupnih i koštanih 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 većima od onih u ljudi koji su primali 5 mg/kg svake 2 sedmice. Informacije o malformacijama fetusa primijećenima 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

Natrijev hidrogenfosfat bezvodni
 α,α -trehaloza dihidrat
Voda za injekcije
Polisorbat 20
Natrij dihidrogenfosfat monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.
Razgradnja bevacizumaba ovisna o koncentraciji primijećena je pri razrjeđivanju otopinama glukoze (5%).

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine (100 mg/4 ml).
4 godine (400 mg/16 ml).

Razrijeđeni lijek

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka tokom razdoblja do 60 dana na temperaturi od 2°C do 8°C nakon razrjeđivanja i tokom razdoblja do 7 dana na temperaturama koje nisu prelazile 30°C u otopini natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), samo ukoliko zdravstvene ustanove imaju mogućnost sterilne pripreme (ukoliko postoje uslovi za centralno rastvaranje).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uvjete 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 kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

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.
Uvjete 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 (hlorobutilna guma) sadrži 100 mg bevacizumaba.
Veličine pakiranja od 1 bočica.

16 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (hlorobutilna guma) sadrži 400 mg bevacizumaba.
Veličine pakiranja od 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek VEGZELMA mora pripremiti zdravstveni radnik u aseptičkim uvjetima kako bi se osigurala sterilnost

Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.

pripremljene otopine. Za pripremu lijeka VEGZELMA moraju se upotrijebiti sterilna igla i šprica.

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

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

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

Lijek VEGZELMA 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 lijeka

ZU- Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

Proizvođač (administrativno sjedište)

CELLTRION, Inc. (Plant I),
23, Academy-ro, Yeonsu-gu,
Incheon, 22014, Republic of Korea

Proizvođač gotovog lijeka

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13 89231 Neu Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles 06410, Sophia Antipolis
Francuska

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès) Cerdanyola del Vallès, 08290 Barcelona,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Nositelj odobrenja :

Oktal Pharma d.o.o.
Pijačna14A
Sarajevo

Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet ;

VEGZELMA 25 mg/ml (100 mg/4ml), koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica: 04-07.3-1-6579/24 od 03.09.2025. godine

VEGZELMA 25 mg/ml (400 mg/16ml), koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica: 04-07.3-1-6584/24 od 03.09.2025. godine

**Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.**

Datum revizije sažetka karakteristika lijeka : 01.04.2026.

**Odobreno
ALMBIH
1.4.2026.**