▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vegzelma 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab*. Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab.
Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab.
Zur Verdünnung und sonstige Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

* Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 1,6 mg Polysorbat 20.
Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 6,4 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vegzelma wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.

Vegzelma wird in Kombination mit Paclitaxel zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1.

Vegzelma wird in Kombination mit Capecitabin zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Vegzelma in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.

Vegzelma wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.

Vegzelma wird in Kombination mit Erlotinib zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Vegzelma wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.

Vegzelma wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Vegzelma wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden.

Vegzelma wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Vegzelma wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Applikation von Vegzelma muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Die empfohlene, als intravenöse Infusion applizierte Vegzelma Dosis beträgt entweder 5 mg/kg oder 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen.
Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

Metastasiertes Mammakarzinom

Die empfohlene Vegzelma-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.
Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

First-Line-Behandlung des Nicht-Plattenepithel-NSCLC in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie
Vegzelma wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie und in der Folge bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Monotherapie angewendet.
Die empfohlene Vegzelma Dosis beträgt 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Der klinische Nutzen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde sowohl mit der 7,5-mg/kg- als auch mit der 15-mg/kg-Dosierung gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms mit EGFR-aktivierenden Mutationen in Kombination mit Erlotinib
Vor Beginn einer Behandlung mit der Kombination von Vegzelma und Erlotinib sollte ein Test auf EGFR-Mutationen durchgeführt werden. Es ist wichtig, eine gut validierte und robuste Methode zu wählen, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu vermeiden.

Wird Vegzelma zusätzlich zu Erlotinib gegeben, beträgt die empfohlene Vegzelma Dosis 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Vegzelma zusätzlich zu Erlotinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortzuführen.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Erlotinib, beachten Sie bitte die Fachinformation von Erlotinib.

Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Die empfohlene Vegzelma Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom

Primärbehandlung: Vegzelma wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.
Die empfohlene Vegzelma Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Behandlung des platinsensitiven Rezidivs: Vegzelma wird entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über 6 und bis zu 10 Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 und bis zu 8 Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet. Die empfohlene Vegzelma Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Behandlung des platinresistenten Rezidivs: Vegzelma wird in Kombination mit einer der folgenden Substanzen verabreicht – Paclitaxel, Topotecan (wöchentlich verabreicht) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin. Die empfohlene Vegzelma Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion. Wird Vegzelma in Kombination mit Topotecan (Verabreichung an den Tagen 1 – 5, alle 3 Wochen) verwendet, beträgt die empfohlene Vegzelma-Dosis 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1, Studie MO22224).

Zervixkarzinom

Vegzelma wird in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapie-Schemata verabreicht: Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan.

Die empfohlene Dosis von Vegzelma beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Es gibt keinen relevanten Nutzen für die Anwendung von Bevacizumab bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Kolon-, Rektum-, Brust-, Lungen-, Ovarial-, Eileiter-, Peritoneal-, Zervix- und Nierenkarzinom.

Art der Anwendung

Vegzelma ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.

Vegzelma sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn erforderlich, sollte die Behandlung entweder dauerhaft abgesetzt oder, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, zeitweilig ausgesetzt werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Vegzelma-Infusionslösungen dürfen nicht mit Glucoselösungen gemischt oder zusammen appliziert werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Magen-Darm (gastrointestinale, GI)-Perforationen und Fisteln (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten unter Bevacizumab-Behandlung kann das Risiko einer Magen-Darm-Perforation und einer Gallenblasenperforation erhöht sein. Ein intraabdomineller Entzündungsprozess kann bei Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom ein Risikofaktor für Magen-Darm-Perforationen sein. Bei der Behandlung dieser Patienten ist daher Vorsicht geboten. Eine vorausgegangene Strahlentherapie ist ein Risikofaktor für GI-Perforationen bei Patienten, die gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit Bevacizumab behandelt werden. Alle Patienten mit GI-Perforationen erhielten zuvor eine Strahlentherapie. Bei Patienten, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

GI-vaginale Fisteln in Studie GOG-0240

Patienten, die gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit Bevacizumab behandelt werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für Fisteln zwischen der Vagina und des GI-Trakts (gastrointestinal-vaginale Fisteln). Eine vorausgegangene Strahlentherapie ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von GI-vaginalen Fisteln. Alle Patienten mit GI-vaginalen Fisteln erhielten zuvor eine Strahlentherapie. Ein Krebsrezidiv im Bereich der vorausgegangenen Bestrahlung ist ein zusätzlicher wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von GI-vaginalen Fisteln.

Nicht-GI-Fisteln (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Anwendung von Bevacizumab besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln.
Bei Patienten mit ösophagotrachealen Fisteln oder anderen Fisteln vom Grad 4 gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institutes* (NCI) (NCI-CTCAE v.3) der USA muss Vegzelma dauerhaft abgesetzt werden. Zur Anwendung von Bevacizumab bei Patienten mit anderen Fisteln liegen nur begrenzte Informationen vor.
Im Falle von inneren Fisteln, die nicht im Gastrointestinaltrakt auftreten, sollte ein Absetzen von Vegzelma in Betracht gezogen werden.

Komplikationen der Wundheilung (siehe Abschnitt 4.8)

Bevacizumab kann die Wundheilung beeinträchtigen. Es wurden schwerwiegende Komplikationen bei der Wundheilung, einschließlich Komplikationen an Anastomosen, mit tödlichem Ausgang berichtet. Die Behandlung soll frühestens 28 Tage nach einem größeren operativen Eingriff oder erst nach völliger Abheilung der Operationswunde eingeleitet werden. Bei Patienten, bei denen es unter der Therapie zu Wundheilungsstörungen kommt, soll die Behandlung bis zum völligen Abheilen der Wunde abgesetzt werden. Vor einem elektiven Eingriff muss die Therapie abgesetzt werden.

Nekrotisierende Fasziitis, einschließlich tödlicher Fälle, ist bei mit Bevacizumab behandelten Patienten selten berichtet worden. Diese Erkrankung tritt gewöhnlich sekundär bei Wundheilungskomplikationen, Magen-Darm-Perforation oder Fistelbildung auf. Bei Patienten, die eine nekrotisierende Fasziitis entwickeln, soll die Therapie mit Vegzelma abgebrochen werden und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8)

Die Inzidenz von Hypertonie war bei Patienten unter Bevacizumab erhöht. Klinische Sicherheitsdaten lassen vermuten, dass die Inzidenz der Hypertonie wahrscheinlich dosisabhängig ist. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Beginn der Vegzelma-Behandlung angemessen eingestellt werden. Zur Wirkung von Bevacizumab bei Patienten mit nicht eingestellter Hypertonie zum Zeitpunkt der Einleitung der Behandlung liegen keine Erkenntnisse vor. Während der Therapie sollte der Blutdruck generell überwacht werden.

In den meisten Fällen konnte die Hypertonie durch eine individuell angepasste, blutdrucksenkende Standardbehandlung angemessen eingestellt werden. Bei Patienten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten, wird die Gabe von Diuretika zur Einstellung der Hypertonie nicht empfohlen. Wenn eine medizinisch bedeutsame Hypertonie nicht angemessen durch eine blutdrucksenkende Behandlung eingestellt werden kann oder wenn der Patient eine hypertensive Krise oder eine hypertensive Enzephalopathie entwickelt, ist Vegzelma dauerhaft abzusetzen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.8)

Es liegen seltene Berichte von mit Bevacizumab behandelten Patienten vor, die Zeichen und Symptome eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) entwickelten. Hierbei handelt es sich um eine seltene neurologische Störung, die sich unter anderem in folgenden Anzeichen und Symptomen äußern kann: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Erblindung, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Die Diagnose eines PRES muss durch bildgebende Verfahren, vorzugsweise eine Magnetresonanztomographie (MRT), bestätigt werden. Bei Patienten, die ein PRES entwickeln, wird eine Behandlung der spezifischen Symptome einschließlich Blutdruckkontrolle empfohlen. Außerdem sollte Vegzelma abgesetzt werden. Zur Sicherheit einer erneuten Anwendung von Bevacizumab bei Patienten, die bereits früher ein PRES entwickelt haben, liegen keine Erkenntnisse vor.

Proteinurie (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese liegt möglicherweise ein erhöhtes Risiko vor, unter Bevacizumab-Therapie eine Proteinurie zu entwickeln. Es gibt Hinweise darauf, dass unter Bevacizumab-Therapie dosisabhängig eine Proteinurie aller Schweregrade gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.3) des *National Cancer Institutes* (NCI) der USA auftreten kann. Vor Beginn und im Verlauf der Behandlung wird die Überwachung des Proteins im Urin mittels Urin-Teststreifen empfohlen. Eine Grad-4-Proteinurie (nephrotisches Syndrom) wurde bei bis zu 1,4 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten beobachtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms (NCI-CTCAE v.3) soll die Therapie dauerhaft abgesetzt werden.

Arterielle Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.8)

In klinischen Studien war die Inzidenz arterieller thromboembolischer Ereignisse einschließlich zerebrovaskulärer Ereignisse, transitorischer ischämischer Attacken und Myokardinfarkten bei Patienten unter Bevacizumab-Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie höher als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden.

Patienten unter Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie und mit arterieller Thromboembolie in der Anamnese, Diabetes oder mit einem Lebensalter von über 65 Jahren unterliegen einem erhöhten Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen während der Therapie. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Vegzelma ist Vorsicht geboten.

Die Behandlung ist bei Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse dauerhaft abzusetzen.

Venöse Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.8)

Während einer Bevacizumab-Behandlung besteht ein Risiko für die Patienten hinsichtlich der Entwicklung venöser thromboembolischer Nebenwirkungen, einschließlich Lungenembolie. Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse.
Bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolie (NCI-CTCAE v.3), muss Vegzelma abgesetzt werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen vom Grad ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3) müssen engmaschig überwacht werden.

Blutungen

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, könnten ein erhöhtes Risiko für Blutungen, insbesondere tumorassoziierter Blutungen aufweisen. Bei Patienten, bei denen unter Vegzelma Blutungen 3. oder 4. Grades (NCI-CTCAE v.3) auftreten, ist die Vegzelma-Behandlung daher dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen wurden, gestützt auf bildgebende Verfahren, klinische Zeichen oder Symptome, routinemäßig aus klinischen Studien mit Bevacizumab ausgeschlossen. Daher wurde bei diesen Patienten das Risiko von Blutungen im Zentralnervensystem (ZNS) nicht prospektiv in randomisierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome von ZNS-Blutungen beobachtet werden. Im Falle intrakranieller Blutungen soll die Vegzelma-Behandlung abgesetzt werden.

Zum Sicherheitsprofil von Bevacizumab bei Patienten mit angeborenen hämorrhagischen Diathesen, erworbener Koagulopathie oder bei Patienten, die zur Behandlung einer Thromboembolie vor Beginn der Bevacizumab-Therapie mit Antikoagulanzien in voller Dosishöhe behandelt wurden, liegen keine Informationen vor, da diese Patienten von klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Die Einleitung einer Behandlung bei diesen Patienten sollte daher sorgfältig überlegt werden. Jedoch war offenbar bei Patienten, die unter der Therapie eine Venenthrombose entwickelten, die Häufigkeit von Blutungen der Schweregrade 3 oder höher (NCI-CTCAE v.3) nicht erhöht, wenn sie gleichzeitig Warfarin in voller Dosishöhe und Bevacizumab erhielten.

Lungeneinblutung/Bluthusten

Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit Bevacizumab behandelt wurden, können dem Risiko schwerwiegender und manchmal tödlich verlaufender Lungeneinblutung/Bluthusten unterliegen. Patienten mit kürzlich aufgetretener Lungeneinblutung/Bluthusten (> 2,5 ml Blut) dürfen nicht mit Bevacizumab behandelt werden.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Vegzelma sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) (siehe Abschnitt 4.8)

Fälle von KHI wurden in klinischen Studien berichtet. Die Befunde reichten von asymptomatischer Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion bis zu symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, die eine Behandlung oder Hospitalisierung erforderte. Bei der Behandlung von Patienten mit klinisch bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung mit Bevacizumab, wie z. B. bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder KHI, ist Vorsicht geboten.

Die meisten Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz litten unter einem metastasierten Mammakarzinom und hatten eine vorhergehende Anthracyclin-Behandlung oder eine vorhergehende Strahlentherapie der linken Brustwand erhalten oder hatten andere Risikofaktoren für eine kongestive Herzinsuffizienz.

Bei Patienten in der AVF3694g Studie, die zum ersten Mal eine Behandlung mit Anthracyclinen erhielten, wurde in der Anthracyclin + Bevacizumab-Gruppe kein vermehrtes Auftreten von kongestiven Herzinsuffizienzen jeglicher Grade beobachtet, im Vergleich zu der Gruppe, die nur mit Anthracyclinen behandelt wurde. Kongestive Herzinsuffizienzen 3. Grades oder höher traten bei Patienten, die Bevacizumab zusammen mit einer Chemotherapie erhielten, geringfügig häufiger auf als bei Patienten, die nur Chemotherapie erhielten. Dies stimmt mit Ergebnissen von Patienten aus anderen Studien zum metastasierten Mammakarzinom überein, die nicht gleichzeitig mit Anthracyclinen behandelt wurden (NCI-CTCAE v.3) (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie und Infektionen (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die mit einer myelotoxischen Chemotherapie und Bevacizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zur alleinigen

Chemotherapie erhöhte Inzidenzen von schwerer Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion mit oder ohne schwere Neutropenie (einschließlich einiger Todesfälle) beobachtet. Diese Fälle wurden hauptsächlich bei Kombinationstherapien mit Platin oder Taxanen zur Behandlung des NSCLC und des metastasierten Mammakarzinoms sowie bei Kombinationstherapien mit Paclitaxel und Topotecan zur Behandlung von persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock)/Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8)

Für die Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung von Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock). Eine engmaschige Überwachung des Patienten während und nach der Gabe von Bevacizumab wird, wie bei allen Infusionen von therapeutischen humanisierten monoklonalen Antikörpern, empfohlen. Wenn eine Reaktion auftritt, sollte die Infusion abgesetzt und eine angemessene medizinische Therapie durchgeführt werden. Eine systematische Prämedikation ist nicht erforderlich.

Kiefernekrose (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Krebspatienten unter Bevacizumab-Behandlung sind Fälle von Kiefernekrosen berichtet worden. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde vorher oder gleichzeitig intravenös mit Bisphosphonaten behandelt, was ein bekanntes Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen darstellt. Bei gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Anwendung von Bevacizumab und intravenösen Bisphosphonaten ist daher besondere Vorsicht geboten.

Invasive zahnärztliche Eingriffe stellen ebenfalls einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Vor Beginn einer Behandlung mit Vegzelma sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen erwogen werden. Bei Patienten, die intravenös Bisphosphonate erhalten oder erhalten haben, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.

Intravitreale Anwendung

Die Formulierung von Vegzelma wurde nicht für die intravitreale Anwendung entwickelt.

Augenerkrankungen

Nach nicht zugelassener intravitrealer Anwendung von Bevacizumab, hergestellt aus Durchstechflaschen für die intravenöse Anwendung bei Krebspatienten, wurden Einzelfälle und Cluster schwerwiegender unerwünschter Ereignisse am Auge berichtet. Diese umfassten infektiöse Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung wie sterile Endophthalmitis, Uveitis und Vitritis, Retinaablösung, Riss des retinalen Pigmentepithels, erhöhten intraokulären Druck, intraokuläre Hämorrhagie wie Glaskörper- oder Retinablutung sowie Bindehautblutung. Einige dieser Nebenwirkungen führten zu unterschiedlich starken Sehbeeinträchtigungen, einschließlich dauerhafter Erblindung.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Es wurde gezeigt, dass nach einer intravitrealen Anti-VEGF-Behandlung die Konzentration des zirkulierenden VEGF abnimmt. Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse berichtet.

Ovarialinsuffizienz/Fertilität

Bevacizumab kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Deshalb sollte mit Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn einer Behandlung mit Vegzelma über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei'.

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Polysorbat 20 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Patienten mit einer Allergie gegen Polysorbate sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung zytostatischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab

Basierend auf den Ergebnissen von pharmakokinetischen Populationsanalysen wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen einer gleichzeitigen Chemotherapie auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab beobachtet. Es bestanden weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede in der Bevacizumab-Clearance zwischen Patienten, die mit Bevacizumab allein behandelt wurden, und Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Erlotinib oder Chemotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan, 5-Fluorouracil/Folinsäure, Carboplatin/Paclitaxel, Capecitabin/Doxorubicin oder Cisplatin/Gemcitabin) erhalten hatten.

Wirkung von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik anderer zytostatischer Arzneimittel

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Bevacizumab und der Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem Interferon alfa-2a, Erlotinib (und dessen aktivem Metaboliten OSI-420) oder einer gleichzeitig angewendeten Chemotherapie mit Irinotecan (und dessen aktivem Metaboliten SN38), Capecitabin, Oxaliplatin (nach Bestimmung des freien und des gesamten Platingehalts) und Cisplatin beobachtet. Rückschlüsse auf den Einfluss von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin können nicht gezogen werden.

Kombinationsbehandlung mit Bevacizumab und Sunitinibmaleat

In zwei klinischen Studien zum metastasierten Nierenzellkarzinom wurde bei 7 von 19 Patienten, die gleichzeitig mit Bevacizumab (10 mg/kg alle zwei Wochen) und Sunitinibmaleat (50 mg täglich) behandelt wurden, über das Auftreten einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) berichtet.

Bei einer MAHA handelt es sich um eine hämolytische Erkrankung, die sich in einer Fragmentierung roter Blutzellen, Anämie und Thrombozytopenie äußern kann. Darüber hinaus wurden bei einigen dieser Patienten eine Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), erhöhte Kreatininwerte und neurologische Symptome beobachtet. Alle diese Befunde waren nach Absetzen von Bevacizumab und Sunitinibmaleat reversibel (siehe *Hypertonie*, *Proteinurie*, *PRES* in Abschnitt 4.4).

Kombinationsbehandlung mit platin- oder taxanhaltigen Therapien (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

Erhöhte Raten von schweren Neutropenien, febrilen Neutropenien oder Infektionen mit oder ohne schwere Neutropenie (einschließlich einiger Todesfälle) wurden hauptsächlich bei Patienten beobachtet, die zur Behandlung eines NSCLC oder metastasierten Mammakarzinoms platin- oder taxanhaltige Therapien erhielten.

Strahlentherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Strahlentherapie und Bevacizumab wurde nicht ermittelt.

Monoklonale EGFR-Antikörper in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Monoklonale EGFR-Antikörper dürfen zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nicht zusammen mit Bevacizumab-haltigen Chemotherapie-Schemata angewendet werden. Die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studien PACCE und CAIRO-2 bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom lassen im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Bevacizumab plus Chemotherapie auf eine Abnahme des progressionsfreien Überlebens (*progression-free survival*, PFS) und/oder des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) sowie auf eine Zunahme der Nebenwirkungen schließen, wenn die monoklonalen EGFR-Antikörper Panitumumab oder Cetuximab in Kombination mit Bevacizumab plus Chemotherapie gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Studiendaten über die Anwendung von Bevacizumab bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde Reproduktionstoxizität einschließlich Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Immunglobuline G (IgG) passieren bekanntlich die Plazentaschranke; es ist zu erwarten, dass Bevacizumab die Angiogenese beim Fetus hemmt, und es steht daher in Verdacht, bei Anwendung während der Schwangerschaft schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von fetalen Anomalien bei Frauen beobachtet, die mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit bekannt embryotoxischen Chemotherapeutika behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bevacizumab ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bevacizumab in die Muttermilch übergeht. Da humanes IgG in die Muttermilch ausgeschieden wird und Bevacizumab Wachstum und Entwicklung des Säuglings beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3), müssen Frauen während der Therapie das Stillen absetzen und dürfen auch bis mindestens sechs Monate nach der letzten Bevacizumab Dosis nicht stillen.

Fertilität

Studien bei Tieren zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten, dass Bevacizumab die weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Im Rahmen einer Studie der Phase III zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom traten in einer Substudie mit prämenopausalen Frauen Fälle von Ovarialinsuffizienz häufiger in der Bevacizumab-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf. Nach Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab erholte sich die Ovarialfunktion bei der Mehrzahl der Patientinnen. Die Langzeitwirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab auf die Fertilität sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bevacizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden Schläfrigkeit und Synkopen bei der Verwendung von Bevacizumab berichtet (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome wahrnehmen, die das Sehvermögen, die Konzentration oder die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollte ihnen geraten werden, nicht selbst zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Bevacizumab basiert auf den Daten von über 5 700 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen, die im Rahmen klinischer Studien überwiegend mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren:

- Magen-Darm-Perforationen (siehe Abschnitt 4.4)
- Blutungen, einschließlich Lungeneinblutung/Bluthusten, die bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4)
- arterielle Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren bei Patienten unter Bevacizumab: Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhö und Bauchschmerzen.

Aus den Auswertungen der klinischen Sicherheitsdaten geht hervor, dass das Auftreten von Hypertonie und Proteinurie unter Bevacizumab-Therapie wahrscheinlich dosisabhängig ist.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt genannten Nebenwirkungen werden den folgenden Häufigkeitskategorien zugeordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellen 1 und 2 enthalten Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Bevacizumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen auftraten, aufgelistet nach MedDRA-Systemorganklasse.

Tabelle 1 enthält alle Nebenwirkungen nach Häufigkeit, für die ein kausaler Zusammenhang mit Bevacizumab festgestellt wurde durch:

- vergleichbare Vorkommnisse in klinischen Studienarmen (mit mindestens einer 10%igen Differenz verglichen mit dem Kontrollarm für NCI-CTCAE Grad 1 – 5 Nebenwirkungen oder mindestens einer 2%igen Differenz verglichen mit dem Kontrollarm für NCI-CTCAE Grad 3 – 5 Nebenwirkungen),
- Sicherheitsstudien nach der Markteinführung,
- Spontanberichte,
- epidemiologische Studien/nicht-interventionelle oder Beobachtungsstudien,
- oder durch eine Bewertung individueller Fallberichte.

Tabelle 2 enthält die Häufigkeiten von schweren Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit mindestens einer 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm in klinischen Studien für NCI-CTCAE Grad 3 – 5 Nebenwirkungen. Tabelle 2 beinhaltet auch Nebenwirkungen, welche durch den Zulassungsinhaber als klinisch signifikant oder schwer erachtet werden.

Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in den beiden Tabellen 1 und 2 enthalten, wenn zutreffend. Detaillierte Informationen über diese Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in Tabelle 3 enthalten.

Entsprechend der größten Inzidenz in einer der Indikationen wurden die Nebenwirkungen der entsprechenden Häufigkeitskategorie zugeordnet.
Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Einige Nebenwirkungen sind jene, die häufig unter Chemotherapie beobachtet werden; Bevacizumab kann diese Reaktionen jedoch verschlimmern, wenn es mit chemotherapeutischen Substanzen kombiniert wird. Beispiele hierfür sind palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom unter pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Capecitabin, periphere, sensorische Neuropathie unter Paclitaxel oder Oxaliplatin, Nagelerkrankungen oder Alopezie unter Paclitaxel und Paronychie unter Erlotinib.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 7

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Abszess[b,d], Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt		nekrotisierende Fasziitis[a]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie[b], Thrombozytopenie	Anämie, Lymphopenie				
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen[a,b,d]		anaphylaktischer Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie	Dehydratation				
Erkrankungen des Nervensystems	periphere, sensorische Neuropathie[b], Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit		posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom[a,b,d]	hypertensive Enzephalopathie[a]	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Augenerkrankungen	Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss					
Herzerkrankungen		kongestive Herzinsuffizienz[b,d], supraventrikuläre Tachykardie				
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[b,d], (venöse) Thromboembolie[b,d]	(arterielle) Thromboembolie[b,d], Blutungen[b,d], tiefe Venenthrombose				renale thrombotische Mikroangiopathie[a,b], Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten	Lungeneinblutung/ Bluthusten[b,d], Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie[a]				pulmonale Hypertonie[a], Perforation der Nasenscheidewand[a]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Magen-Darm-Perforation[b,d], Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln[d,e], Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie				Magen-Darm-Ulzera[a]
Leber- und Gallenerkrankungen						Gallenblasenperforation[a,b]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Wundheilungsstörungen[b,d], exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung	palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie	Fisteln[b,d], Muskelschwäche, Rückenschmerzen				Kiefernekrose[a,b], nicht-mandibuläre Osteonekrose[a,f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie[b,d]					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ovarialinsuffizienz[b,c,d]	Schmerzen im Becken				
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						Fetale Anomalien[a,b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung	Lethargie				
Untersuchungen	Gewichtsabnahme					

Wurden Ereignisse sowohl für alle Grade als auch als Grad 3–5 Nebenwirkungen in klinischen Studien vermerkt, dann wurde die höchste bei den Patienten beobachtete Häufigkeit berichtet. Die unterschiedliche Behandlungszeit ist in diesen Daten nicht berücksichtigt.

[a] Für weitere Informationen siehe Tabelle 3 „Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung“.
[b] Die verwendeten Begriffe stellen eine Gruppe von Ereignissen dar, die eher ein medizinisches Krankheitsbild beschreiben als einen einzelnen Zustand oder einen MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Fachbegriff. Diese Gruppe medizinischer Begriffe kann dieselbe zugrunde liegende Pathophysiologie beinhalten (z. B. arterielle thromboembolische Nebenwirkungen schließen Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke und andere arterielle thromboembolische Nebenwirkungen ein).
[c] Basierend auf einer Substudie der Studie NSABP C-08 mit 295 Patienten.
[d] Für weitere Informationen siehe unten in Abschnitt „Weitere Informationen zu ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen“.
[e] Rektovaginale Fisteln sind die häufigsten Fisteln in der Kategorie der GI-vaginalen Fisteln.
[f] Wurde nur bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

Tabelle 2: Schwere Nebenwirkungen nach Häufigkeit

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Zellulitis, Abszess[a,b], Infektion, Harnwegsinfekt				Nekrotisierende Fasziitis[c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie[a], Thrombozytopenie	Anämie, Lymphopenie				
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen[a,b,c]		anaphylaktischer Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation, Hyponatriämie				
Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie[a]	Apoplex, Synkope, Somnolenz, Kopfschmerzen				posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom[a,b,c], hypertensive Enzephalopathie[c]
Herzerkrankungen		kongestive Herzinsuffizienz[a,b], supraventrikuläre Tachykardie				
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[a,b]	(arterielle) Thromboembolie[a,b], Blutungen[a,b], (venöse) Thromboembolie[a,b], tiefe Venenthrombose				renale thrombotische Mikroangiopathie[b,c], Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungeneinblutung/ Bluthusten[a,b], Lungenembolie, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxie				pulmonale Hypertonie[c], Perforation der Nasenscheidewand[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln[c,d], Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Stomatitis, Proktalgie				Magen-Darm-Perforation[a,b], Magen-Darm-Ulzera[c], Rektalblutungen
Leber- und Gallenerkrankungen						Gallenblasenperforation[b,c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Wundheilungsstörungen[a,b], palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Fisteln[a,b], Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, Rückenschmerzen				Kiefernekrose[b,c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie[a,b]				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Schmerzen im Becken				Ovarialinsuffizienz[a,b]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						Fetale Anomalien[a,c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue	Schmerzen, Lethargie, Schleimhautentzündung				

Tabelle 2 enthält die Häufigkeiten von schweren Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit mindestens einer 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm in klinischen Studien für NCI-CTCAE Grad 3 – 5 Nebenwirkungen. Tabelle 2 beinhaltet auch Nebenwirkungen, welche durch den Zulassungsinhaber als klinisch signifikant oder schwer erachtet werden. Diese klinisch signifikanten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien berichtet, aber die Nebenwirkungen mit Grad 3 – 5 erreichten nicht den Grenzwert von einer mindestens 2%igen Differenz verglichen zum Kontrollarm. Tabelle 2 beinhaltet auch klinisch signifikante Nebenwirkungen, die nur im Spontanmeldesystem nach der Markteinführung beobachtet wurden. Daher sind die Häufigkeiten und die NCI-CTCAE Grade nicht bekannt. Diese klinisch signifikanten Nebenwirkungen wurden daher in die Tabelle 2 unter der Spalte mit dem Titel „Häufigkeit nicht bekannt“ eingefügt.

[a] Die verwendeten Begriffe stellen eine Gruppe von Ereignissen dar, die eher ein medizinisches Krankheitsbild beschreiben als einen einzelnen Zustand oder einen MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Fachbegriff. Diese Gruppe medizinischer Begriffe kann dieselbe zugrunde liegende Pathophysiologie beinhalten (z. B. arterielle thromboembolische Nebenwirkungen schließen Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke und andere arterielle thromboembolische Nebenwirkungen ein).

[b] Für weitere Informationen siehe unten in Abschnitt „Weitere Informationen zu ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen“.

[c] Für weitere Informationen siehe Tabelle 3 „Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung“.

[d] Rektovaginale Fisteln sind die häufigsten Fisteln in der Kategorie der GI-vaginalen Fisteln.

Beschreibung von ausgewählten schwerwiegenden Nebenwirkungen

Magen-Darm (GI)-Perforationen und Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

Bevacizumab wurde mit schweren Fällen von Magen-Darm-Perforation in Verbindung gebracht.

In klinischen Studien wurden Magen-Darm-Perforationen mit einer Inzidenz von weniger als 1 % bei Patienten mit NSCLC ohne Plattenepithel-Histologie, von bis zu 1,3 % bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, von bis zu 2,0 % bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (*metastatic renal cell cancer*, mRCC) oder Patienten mit Ovarialkarzinom und von bis zu 2,7 % (einschließlich Magen-Darm-Fisteln und Abszess) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom berichtet. In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden GI-Perforationen (aller Grade) bei 3,2 % der Patienten berichtet, von denen alle zuvor mit einer Strahlentherapie im Beckenbereich behandelt wurden.

Das Vorkommen dieser Ereignisse war in Art und Schweregrad unterschiedlich und reichte von einer Luftansammlung, die auf einem nativen Abdominal-Röntgenbild beobachtet wurde und ohne Behandlung zurückging, bis zu einer intestinalen Perforation mit Abdominalabszess und tödlichem Ausgang. In einigen Fällen war eine zugrunde liegende intraabdominale Entzündung vorhanden, entweder infolge eines gastrointestinalen Ulkus, von Tumornekrose, Divertikulitis oder chemotherapiebedingter Colitis.

Etwa ein Drittel der schwerwiegenden Fälle von Magen-Darm-Perforationen verlief tödlich. Dies entspricht einer Häufigkeit von 0,2 % – 1 % aller mit Bevacizumab behandelten Patienten.

In klinischen Studien mit Bevacizumab wurden gastrointestinale Fisteln (aller Grade) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und Ovarialkarzinom mit einer Häufigkeit von bis zu 2 % berichtet. Bei Patienten mit anderen Karzinomen traten sie weniger häufig auf.

GI-vaginale Fisteln in Studie GOG-0240

In einer Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom lag die Häufigkeit von GI-vaginalen Fisteln bei mit Bevacizumab behandelten Patienten bei 8,3 % und in der Kontrollgruppe bei 0,9 %. Alle diese Patienten erhielten zuvor eine Strahlentherapie im Beckenbereich. Die Häufigkeit von GI-vaginalen Fisteln in der mit Bevacizumab plus Chemotherapie behandelten Gruppe war höher bei Patienten mit Rezidiv im Bereich der vorausgegangenen Bestrahlung (16,7 %) verglichen mit Patienten ohne vorausgegangene Bestrahlung und/oder ohne Rezidiv innerhalb des Bereichs der vorausgegangenen Bestrahlung (3,6 %). Die entsprechenden Häufigkeiten in der Kontrollgruppe, die nur Chemotherapie erhielt, waren 1,1 % *vs.* 0,8 %. Bei Patienten, bei denen GI-vaginale Fisteln auftreten, können auch Darmobstruktionen auftreten, und ein chirurgischer Eingriff sowie umleitende Stomaoperationen können erforderlich werden.

Nicht-GI-Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Bevacizumab wurde mit schwerwiegenden Fällen von Fisteln, einschließlich Todesfällen, in Verbindung gebracht.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (GOG-0240) wurden bei 1,8 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der Kontrollpatienten nicht-gastrointestinale Fisteln – Vaginalfisteln, Blasenfisteln oder Fisteln im weiblichen Genitaltrakt – berichtet.

Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %) wurden bei verschiedenen Indikationen Fisteln in anderen Körperregionen als im Gastrointestinaltrakt beobachtet (z. B. Bronchopleural- und biliäre Fisteln). Es liegen auch Berichte über Fisteln aus Erfahrungen nach der Markteinführung vor.

Diese Fälle wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung im Zeitraum von einer Woche bis zu mehr als einem Jahr nach Behandlungsbeginn mit Bevacizumab beobachtet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Wundheilung (siehe Abschnitt 4.4)

Da Bevacizumab die Wundheilung ungünstig beeinflussen kann, wurden Patienten mit größeren operativen Eingriffen innerhalb der letzten 28 Tage von der Teilnahme an klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen.

In klinischen Studien zum metastasierten Kolon- oder Rektumkarzinom wurde bei Patienten, die sich 28 bis 60 Tage vor Aufnahme der Bevacizumab-Behandlung einer größeren Operation unterzogen hatten, kein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen oder Wundheilungsstörungen beobachtet. Postoperative Blutungen oder Wundheilungsstörungen innerhalb von 60 Tagen nach einer größeren Operation wurden beobachtet, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Operation mit Bevacizumab behandelt worden war. Die Inzidenz variierte zwischen 10 % (4/40) und 20 % (3/15).

Es wurden schwerwiegende Komplikationen bei der Wundheilung, einschließlich Komplikationen an Anastomosen, berichtet. Einige dieser Komplikationen hatten einen tödlichen Ausgang.

In Studien zur Behandlung des lokal rezidivierenden und metastasierten Mammakarzinoms wurden bei bis zu 1,1 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten Wundheilungsstörungen der Schweregrade 3 – 5 beobachtet, wohingegen diese im Kontrollarm bei bis zu 0,9 % der Patienten auftraten (NCI-CTCAE v.3).

In klinischen Studien zum Ovarialkarzinom wurden im Bevacizumab-Arm bei bis zu 1,8 % der Patienten Wundheilungsstörungen der Grade 3 – 5 beobachtet, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten im Kontrollarm (NCI-CTCAE v.3).

Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien, mit Ausnahme der Studie JO25567, betrug die Gesamtinzidenz von Hypertonie aller Schweregrade in den Armen mit Bevacizumab bis zu 42,1 %, verglichen mit bis zu 14 % in den Vergleichsarmen. Die Gesamtinzidenz von Hypertonie der Grade 3 und 4 gemäß NCI-CTC betrug bei Patienten unter Bevacizumab 0,4 % bis 17,9 %. Hypertonie vom Grad 4 (eine hypertensive Krise) trat bei bis zu 1,0 % der Patienten unter Bevacizumab und Chemotherapie auf, verglichen mit bis zu 0,2 % bei Patienten, die mit der gleichen Chemotherapie allein behandelt wurden.

In der Studie JO25567 wurde bei 77,3 % der Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib als *First-Line*-Behandlung gegen das nicht-kleinzellige Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit EGFR aktivierenden Mutationen erhielten, Hypertonie aller Grade beobachtet, im Vergleich zu 14,3 % der Patienten, die nur mit Erlotinib behandelt wurden. Hypertonie von Grad 3 trat bei 60 % der mit Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib behandelten Patienten auf, im Vergleich zu 11,7 % der Patienten, die nur mit Erlotinib behandelt wurden. Es trat keine Hypertonie der Grade 4 oder 5 auf.

Die Hypertonie wurde in der Regel mit oralen blutdrucksenkenden Mitteln wie z. B. ACE-Hemmern, Diuretika und Calciumantagonisten ausreichend eingestellt. Nur selten führte sie zum Abbruch der Bevacizumab-Behandlung oder einer Klinikeinweisung.

Es wurden sehr seltene Fälle einer hypertensiven Enzephalopathie berichtet, von denen einige letal verliefen.

In keinem Fall bestand eine Korrelation zwischen dem Risiko für eine Bevacizumab-bedingte Hypertonie und den demographischen Daten der Patienten, der Grundkrankheit oder der Begleittherapie.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Es liegen seltene Berichte von mit Bevacizumab behandelten Patienten vor, die Zeichen und Symptome eines PRES entwickelten. Hierbei handelt es sich um eine seltene neurologische Störung, die sich unter anderem in folgenden Anzeichen und Symptomen äußern kann: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Erblindung, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Das klinische Bild eines PRES ist oft unspezifisch. Die Diagnose muss deshalb durch bildgebende Verfahren, vorzugweise eine MRT, bestätigt werden.

Bei Patienten, die ein PRES entwickeln, wird eine frühzeitige Symptomerkennung mit umgehender Behandlung der spezifischen Symptome einschließlich Blutdruckkontrolle (wenn in Verbindung mit nicht eingestellter Hypertonie) empfohlen. Außerdem sollte Bevacizumab abgesetzt werden. Einige Tage nach Therapieunterbrechung verbessern sich in der Regel die Symptome oder verschwinden vollständig. Einige Patienten erlitten jedoch neurologische Spätfolgen. Zur Sicherheit einer erneuten Anwendung von Bevacizumab bei Patienten, die bereits früher ein PRES entwickelt haben, liegen keine Erkenntnisse vor.

Aus den klinischen Studien wurden 8 Fälle von PRES berichtet, von denen 2 nicht radiologisch mittels MRT bestätigt wurden.

Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien wurde bei 0,7 % bis 54,7 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten über eine Proteinurie berichtet.

Der Schweregrad der Proteinurie reichte von vorübergehender, klinisch asymptomatischer leichter Proteinurie bis zum nephrotischen Syndrom, wobei es sich in der Mehrzahl um eine Proteinurie vom Grad 1 handelte (NCI-CTCAE v.3). Eine Proteinurie vom Grad 3 wurde bei bis zu 10,9 % der behandelten Patienten berichtet. Eine Grad-4-Proteinurie (ein nephrotisches Syndrom) wurde bei bis zu 1,4 % der behandelten Patienten beobachtet. Vor Beginn der Vegzelma-Behandlung wird eine Untersuchung auf Proteinurie empfohlen. In den meisten klinischen Studien führten Urin-Proteinspiegel von ≥ 2 g/24 Stunden zu einem Aussetzen der Bevacizumab-Behandlung bis zur Abnahme der Urin-Proteinspiegel auf < 2 g/24 Stunden.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien aller Indikationen betrug die Gesamtinzidenz der Blutungsereignisse von NCI-CTCAE v.3 Grad 3 – 5 bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten von 0,4 % bis 6,9 %, verglichen mit bis zu 4,5 % bei Patienten in den Kontrollgruppen, die Chemotherapie erhielten.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 8,3 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden, Blutungen der Grade 3 – 5 berichtet, verglichen mit bis zu 4,6 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden.

Bei den hämorrhagischen Ereignissen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, handelte es sich vorwiegend um tumorassoziierte Blutungen (s. u.) und kleinere Schleimhautblutungen (z. B. Nasenbluten).

Tumorassoziierte Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Schwere oder massive Lungeneinblutung/Bluthusten wurde in erster Linie in Studien mit Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beobachtet. Mögliche Risikofaktoren sind Plattenepithel-Histologie, Behandlung mit antirheumatischen/entzündungshemmenden Wirkstoffen, Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Wirkstoffen, vorhergehende Strahlentherapie, Bevacizumab-Therapie, Atherosklerose in der Vorgeschichte, zentrale Tumorlokalisation und Tumorkavitation vor oder während der Therapie. Die einzigen Variablen mit statistisch signifikanter Korrelation zu den Blutungen waren die Bevacizumab-Therapie und die Plattenepithel-Histologie. Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit bekannter Plattenepithel-Histologie oder mit überwiegender Plattenepithel-Histologie bei gemischtem Zelltyp wurden von den nachfolgenden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Patienten mit unbekannter Tumor-Histologie wurden hingegen in die Studie eingeschlossen.

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorherrschende Plattenepithel-Histologie wurden Blutungsereignisse aller Schweregrade in einer Häufigkeit von bis zu 9,3 % bei Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie beobachtet, verglichen mit bis zu 5 % bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 – 5 wurden bei bis zu 2,3 % der Patienten beobachtet, die mit Bevacizumab plus Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber < 1 % bei Chemotherapie allein (NCI-CTCAE v.3). Schwere oder massive Lungeneinblutung/Bluthusten kann plötzlich auftreten und zwei Drittel der schwerwiegenden Lungeneinblutungen verliefen tödlich.

Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom wurden gastrointestinale Blutungen einschließlich Rektalblutungen und Melaena beschrieben, die jedoch als tumorassoziiert bewertet wurden.

In seltenen Fällen wurden tumorassoziierte Blutungen auch bei anderen Tumorarten und -lokalisationen beobachtet, einschließlich Fällen von ZNS-Blutung (zentrales Nervensystem) bei Patienten mit ZNS-Metastasen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz von ZNS-Blutungen bei Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen, die Bevacizumab erhalten, wurde nicht prospektiv in randomisierten klinischen Studien untersucht. In einer exploratorischen, retrospektiven Auswertung der Daten von 13 beendeten, randomisierten Studien mit Patienten mit verschiedenen Tumorarten traten bei 3 von 91 Patienten mit Hirnmetastasen (3,3 %) unter der Bevacizumab-Behandlung ZNS-Blutungen vom Grad 4 auf, verglichen mit einer ZNS-Blutung vom Grad 5 bei 1 von 96 Patienten (1 %), die nicht mit Bevacizumab behandelt wurden. In zwei nachfolgenden Studien, an denen ca. 800 Patienten mit behandelten Hirnmetastasen teilnahmen, wurde zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung der Sicherheitsdaten bei 83 Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden, 1 Fall (1,2 %) einer ZNS-Blutung vom Grad 2 berichtet (NCI-CTCAE v.3).

Betrachtet man alle klinischen Studien zusammen, so wurden Schleimhautblutungen bei bis zu 50 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um Nasenbluten von Grad 1 (NCI-CTCAE v.3) mit einer Dauer von max. 5 Minuten, das sich ohne medizinische Intervention zurückbildete und keine Veränderungen im Bevacizumab- Behandlungsschema erforderte. Klinische Sicherheitsdaten legen nahe, dass die Inzidenz geringfügiger Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis) dosisabhängig sein kann.

Weniger häufig kam es auch zu geringfügigen Schleimhautblutungen an anderen Stellen,

wie z. B. Zahnfleischbluten oder Vaginalblutungen.

Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4)

Arterielle Thromboembolien: Bei Patienten unter Bevacizumab wurde unabhängig von der Indikation eine erhöhte Inzidenz arterieller Thromboembolien einschließlich Apoplexie, Myokardinfarkt, transitorischer ischämischer Attacken und anderer arterieller thromboembolischer Nebenwirkungen beobachtet.

In klinischen Studien betrug die Gesamtinzidenz arterieller thromboembolischer Ereignisse bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten bis zu 3,8 %, verglichen mit bis zu 2,1 % in den Kontrollarmen, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden. Einen tödlichen Verlauf nahmen die arteriellen thromboembolischen Ereignisse bei 0,8 % der Patienten unter Bevacizumab, verglichen mit 0,5 % bei mit Chemotherapie allein behandelten Patienten. Zerebrale Insulte (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) wurden bei bis zu 2,7 % der Patienten unter der Kombination von Bevacizumab und Chemotherapie berichtet, verglichen mit bis zu 0,5 % der Patienten unter Chemotherapie allein. Myokardinfarkte wurden bei bis zu 1,4 % der Patienten unter der Kombination Bevacizumab und Chemotherapie verglichen mit bis zu 0,7 % unter Chemotherapie allein berichtet.

Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die nicht für eine Behandlung mit Irinotecan geeignet waren, wurden in die klinische Studie AVF2192g eingeschlossen, in der Bevacizumab in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure untersucht wurde. In dieser Studie wurden bei 11 % (11/100) der Patienten arterielle thromboembolische Ereignisse beobachtet, verglichen mit 5,8 % (6/104) in der Kontrollgruppe mit Chemotherapie.

Venöse Thromboembolien: In klinischen Studien war die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Patienten, die Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, vergleichbar zu der bei Patienten unter Chemotherapie allein. Die venösen thromboembolischen Ereignisse umfassten tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Thrombophlebitis.

In klinischen Studien betrug die Gesamtinzidenz thromboembolischer Ereignisse unabhängig von der Indikation von 2,8 % bis 17,3 % der mit Bevacizumab behandelten Patienten, verglichen mit 3,2 % bis 15,6 % in den Kontrollarmen.

Venöse thromboembolische Ereignisse vom Grad 3 – 5 (NCI-CTCAE v.3) wurden bei bis zu 7,8 % der Patienten berichtet, die mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelt wurden, verglichen mit bis zu 4,9 % der Patienten, die ausschließlich Chemotherapie erhielten (Dies betrifft alle Indikationen mit Ausnahme des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms.).

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 15,6 % der mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin behandelten Patienten venöse thromboembolische Ereignisse von Grad 3 – 5 berichtet, im Vergleich zu bis zu 7,0 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt wurden.

Patienten, die bereits eine venöse Thromboembolie hatten, können einem höheren Rezidiv-Risiko unterliegen, wenn sie Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten, als Patienten unter Chemotherapie allein.

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI)

KHI wurde in klinischen Studien mit Bevacizumab bisher in allen Indikationen beobachtet; sie trat jedoch überwiegend bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom auf. In vier Phase-III-Studien (AVF2119g, E2100, BO17708 und AVF3694g) zum metastasierten Mammakarzinom wurde bei bis zu 3,5 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine KHI vom Grad 3 (NCI-CTCAE v.3) oder höher berichtet, verglichen mit bis zu 0,9 % in den Kontrollarmen. Bei den Patienten in der AVF3694g Studie, die Anthracycline in Kombination mit Bevacizumab erhielten, war das Auftreten von KHI vom Grad 3 oder höher in den jeweiligen Bevacizumab- und Kontrollarmen vergleichbar zu dem in anderen Studien zum metastasierten Mammakarzinom: 2,9 % im Anthracyclin + Bevacizumab-Arm und 0 % im Anthracyclin + Placebo-Arm. Zusätzlich war in der Studie AVF3694g das Auftreten von KHI aller Grade zwischen dem Anthracyclin + Bevacizumab-Arm (6,2 %) und dem Anthracyclin + Placebo-Arm (6,0 %) vergleichbar.

Nach entsprechender medizinischer Behandlung besserten sich bei den meisten Patienten, die während Studien zum metastasierten Mammakarzinom eine KHI entwickelten, die Symptome und/oder die linksventrikuläre Funktion.

In den meisten klinischen Studien mit Bevacizumab wurden Patienten mit vorbestehender KHI NYHA (*New York Heart Association*) II – IV ausgeschlossen. Deshalb liegen keine Informationen zum Risiko einer KHI in dieser Studienpopulation vor.

Eine vorhergehende Anthracyclin-Behandlung und/oder Bestrahlung der Brustwand können mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHI sein.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom wurde nach Gabe von Bevacizumab zusammen mit einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von mehr als 300 mg/m^2 ein vermehrtes Auftreten von KHI beobachtet. In dieser klinischen Studie der Phase III wurde die Behandlung mit Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP) plus Bevacizumab mit einer R-CHOP-Behandlung ohne Bevacizumab verglichen. In beiden Behandlungsarmen war die Häufigkeit von KHI höher als bei bisherigen Behandlungen mit Doxorubicin; der Anteil von KHI war jedoch im R-CHOP plus Bevacizumab-Arm höher. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine enge klinische Überwachung mit geeigneten Herzuntersuchungen für Patienten in Erwägung gezogen werden sollte, die eine kumulative Dosis an Doxorubicin größer als 300 mg/m^2 in Kombination mit Bevacizumab erhalten haben.

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock)/Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 und *Erfahrungen nach der Markteinführung untenstehend*)

In einigen klinischen Studien wurden anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen häufiger bei Patienten berichtet, die Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten, als bei Chemotherapie allein. Das Auftreten dieser Reaktionen in klinischen Studien mit Bevacizumab ist häufig (bis zu 5 % bei mit Bevacizumab behandelten Patienten).

Infektionen

In einer klinischen Studie mit Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Studie GOG-0240) wurden bei bis zu 24 % der Patienten, die mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden, Infektionen von Grad 3 – 5 berichtet, im Vergleich zu bis zu 13 % der Patienten, die mit Paclitaxel und Topotecan behandelt wurden.

Ovarialinsuffizienz/Fertilität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

In der Phase-III-Studie NSABP C-08 zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom mit Bevacizumab wurde die Häufigkeit neuer Fälle von Ovarialinsuffizienz bei 295 prämenopausalen Frauen untersucht. Eine Ovarialinsuffizienz wurde dabei als Amenorrhö von mindestens 3 Monaten Dauer, FSH-Spiegeln von ≥ 30 mIE/ml sowie einem negativen Serum-Schwangerschaftstest (β-HCG) definiert. Neue Fälle von Ovarialinsuffizienz wurden bei 2,6 % der Patientinnen aus der mFOLFOX-6-Gruppe verglichen mit 39 % der Patientinnen aus der mFOLFOX-6 + Bevacizumab-Gruppe berichtet. Nach Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab kam es bei 86,2 % dieser Frauen zu einer Wiederherstellung der Ovarialfunktion. Die Langzeitauswirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab auf die Fertilität sind nicht bekannt.

Laborauffälligkeiten

Eine reduzierte Neutrophilenzahl, eine reduzierte Leukozytenzahl und das Vorhandensein von Protein im Urin können eine Folge der Vegzelma-Behandlung sein.

Über alle klinischen Studien hinweg traten bei Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden, die folgenden Laborauffälligkeiten 3. und 4. Grades (NCI-CTCAE v.3) mit einem Unterschied von mindestens 2 % im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen auf: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte *International Normalised Ratio* (INR).

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass vorübergehende Erhöhungen der Serumkreatininspiegel (in einem Bereich von 1,5-fach bis 1,9-fach höher als die Ausgangswerte), sowohl mit als auch ohne Proteinurie, mit der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung stehen. Der beobachtete Anstieg der Serumkreatininspiegel war

bei mit Bevacizumab behandelten Patienten nicht mit einem vermehrten Auftreten klinischer Manifestationen von Nierenfunktionsstörungen verbunden.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

In randomisierten klinischen Prüfungen war ein Alter von > 65 Jahren mit einem höheren Risiko für die Entwicklung arterieller thromboembolischer Ereignisse einschließlich zerebraler Insulte, transitorischer ischämischer Attacken und Myokardinfarkten verbunden. Andere Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahren als bei Patienten ≤ 65 Jahren, wenn diese mit Bevacizumab behandelt werden, waren Leukopenien und Thrombozytopenien vom Grad 3 – 4 (NCI-CTCAE v.3), Neutropenien aller Grade, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 bei *Thromboembolien*). In einer klinischen Studie war die Inzidenz einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 bei Patienten > 65 Jahre doppelt so hoch wie in der Gruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre). In einer Studie mit Patienten mit platinresistentem, rezidivierenden Ovarialkarzinom wurden auch Alopezie, Schleimhautentzündungen, periphere sensorische Neuropathie, Proteinurie und Hypertonie berichtet und traten mit einer mindestens 5 % höheren Rate im CT+BV-Arm bei mit Bevacizumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahren auf, verglichen mit Bevacizumab behandelten Patienten < 65 Jahren.

Die Inzidenz anderer Nebenwirkungen einschließlich Magen-Darm-Perforation, Wundheilungsstörungen, KHI und Blutungen war nicht erhöht bei älteren Patienten (> 65 Jahre) unter Bevacizumab-Behandlung verglichen mit den bis zu 65-Jährigen (≤ 65 Jahre) unter Bevacizumab-Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

In der klinischen Studie BO25041 wurde Bevacizumab zusätzlich zu einer postoperativen Strahlentherapie (RT) mit gleichzeitiger und adjuvanter Temozolomid-Therapie Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem supratentoriellem und infratentoriellem bzw. zerebellärem sowie pedunkulärem höhergradigem Gliom verabreicht; das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit jenem, welches bei anderen Tumortypen bei mit Bevacizumab behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

In der klinischen Studie BO20924 von Bevacizumab mit der aktuellen Standardtherapie bei metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom war das Sicherheitsprofil von mit Bevacizumab behandelten Kindern vergleichbar mit dem, welches bei mit Bevacizumab behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

Vegzelma ist zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen. In der wissenschaftlichen Literatur wurden Fälle von nicht-mandibulärer Osteonekrose bei Patienten unter 18 Jahren, die mit Bevacizumab behandelt wurden, berichtet.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Siehe Tabelle 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste beim Menschen geprüfte Dosis (20 mg/kg Körpergewicht, i. v. alle 2 Wochen) führte bei mehreren Patienten zu schwerer Migräne.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FG01.

Vegzelma ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothel-

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung

Systemorganklasse	*Nebenwirkung (Häufigkeit*)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nekrotisierende Fasziitis, gewöhnlich sekundär bei Wundheilungskomplikationen, Magen-Darm-Perforation oder Fistelbildung (selten) (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen (häufig), mit den folgenden möglichen Ko-Manifestationen: Dyspnoe/Atemnot, Flush/Rötung/Ausschlag, Hypotonie oder Hypertonie, verminderte Sauerstoffsättigung, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost und Übelkeit/Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.4 und *Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock)/Infusionsreaktionen* oben stehend). Anaphylaktischer Schock (selten) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Hypertensive Enzephalopathie (sehr selten) (siehe auch Abschnitt 4.4 sowie *Hypertonie* in Abschnitt 4.8) Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (selten) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Renale thrombotische Mikroangiopathie, die sich mit oder ohne gleichzeitige Anwendung von Sunitinib als Proteinurie klinisch manifestieren kann (nicht bekannt). Zu weiteren Informationen zur Proteinurie siehe Abschnitt 4.4 sowie *Proteinurie* in Abschnitt 4.8.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Perforation der Nasenscheidewand (nicht bekannt), Pulmonale Hypertonie (nicht bekannt), Dysphonie (häufig)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Ulzera (nicht bekannt)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gallenblasenperforation (nicht bekannt)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Fälle von Kiefernekrosen wurden bei Patienten unter Behandlung mit Bevacizumab berichtet. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer Kiefernekrose auf, darunter insbesondere die intravenöse Anwendung von Bisphosphonaten und/oder Zahnerkrankungen in der Anamnese, die invasive zahnärztliche Eingriffe erfordert hatten (siehe auch Abschnitt 4.4).
	Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Bevacizumab behandelt wurden, sind Fälle von nicht-mandibulärer Osteonekrose berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8, *Kinder und Jugendliche*).
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Fälle von fetalen Anomalien wurden bei Frauen beobachtet, die mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit bekannt embryotoxischen Chemotherapeutika behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

* Angegebene Häufigkeiten wurden aus den Daten klinischer Studien abgeleitet.

zellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Verabreichung von Bevacizumab oder seines parentalen Mausantikörpers in Xenotransplantat-Modellen von Krebs in Nacktmäusen führte zu einer ausgeprägten antitumoralen Aktivität gegen menschliche Krebsarten, einschließlich Kolon-, Brust-, Pankreas- und Prostatakrebs. Die Progression der metastasierten Erkrankung wurde gehemmt und die mikrovaskuläre Permeabilität reduziert.

Klinische Wirksamkeit

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis (5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen) bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom wurden in drei randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Prüfungen in Kombination mit einer *First-Line*-Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis untersucht. Bevacizumab wurde mit zwei Chemotherapie-Schemata kombiniert:

- AVF2107g: Einmal wöchentliche Gabe von Irinotecan/Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (IFL) über insgesamt 4 Wochen eines jeweils 6-wöchigen Zyklus (Saltz-Schema)
- AVF0780g: In Kombination mit Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) über insgesamt 6 Wochen eines jeweils 8-wöchigen Zyklus (Roswell-Park-Schema)
- AVF2192g: In Kombination mit Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) über insgesamt 6 Wochen eines jeweils 8-wöchigen Zyklus (Roswell-Park-Schema) bei Patienten, die keine optimalen Kandidaten für eine *First-Line*-Irinotecan-Therapie waren.

Bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wurden drei weitere Studien mit Bevacizumab durchgeführt: eine Studie zur *First-Line*-Behandlung (NO16966), eine Studie zur *Second-Line*-Behandlung ohne vorhergehende Bevacizumab-Therapie (E3200) und eine Studie zur *Second-Line*-Behandlung mit vorhergehender Bevacizumab-Therapie nach Fortschreiten der Erkrankung während der *First-Line*-Behandlung (ML18147). In diesen Studien wurde Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX-4 (5-FU/LV/Oxaliplatin), XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) und Fluoropyrimidin/Irinotecan bzw. Fluoropyrimidin/Oxaliplatin in den folgenden Dosisschemata angewendet:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit oral gegebenem Capecitabin und intravenös appliziertem Oxaliplatin (XELOX) oder Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4) bei Patienten, die zuvor nicht mit Bevacizumab behandelt worden waren.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder Bevacizumab 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit Fluoropyrimidin/Irinotecan oder Fluoropyrimidin/Oxaliplatin bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach einer *First-Line*-Behandlung mit Bevacizumab. Ein Irinotecan-haltiges Therapieschema wurde durch ein oxaliplatinhaltiges Therapieschema ersetzt oder *vice versa*, je nachdem, welches dieser Arzneimittel in der *First-Line*-Behandlung gegeben worden war.

AVF2107g

In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit IFL als *First-Line*-Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom untersucht. 813 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit IFL + Placebo (Studienarm 1) oder IFL + Bevacizumab (5 mg/kg alle 2 Wochen, Studienarm 2) zugewiesen. Eine dritte Gruppe von 110 Patienten erhielt Bolus 5-FU/FA + Bevacizumab (Studienarm 3). Die Rekrutierung in Arm 3 wurde, wie zuvor festgelegt, beendet, sobald die Sicherheit der Anwendung von Bevacizumab mit dem IFL-Schema bekannt und als akzeptabel betrachtet worden war. Alle Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Das Alter betrug insgesamt im Mittel 59,4 Jahre; 56,6 % der Patienten wiesen einen ECOG[1]-Performance-Status von 0 auf, 43 % einen Wert von 1 und 0,4 % einen Wert von 2. 15,5 % der Patienten hatten zuvor eine Strahlentherapie und 28,4 % eine Chemotherapie erhalten.

Die primäre Wirksamkeitsvariable der Studie war das Gesamtüberleben (OS). Die Zugabe von Bevacizumab zu IFL resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Gesamtansprechrate (siehe Tabelle 4). Der klinische Nutzen, wie er durch das OS quantifiziert wurde, wurde in allen zuvor festgelegten Patienten-Untergruppen beobachtet, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Leistungsstatus, Lokalisierung des Primärtumors, Zahl der befallenen Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren.

Die Wirksamkeitsergebnisse von Bevacizumab in Kombination mit IFL-Chemotherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4

Für die 110 Patienten, die randomisiert Arm 3 (5-FU/FA + Bevacizumab) zugewiesen worden waren, betrug vor dem Behandlungsende das OS im Median 18,3 Monate und das PFS im Median 8,8 Monate.

AVF2192g

In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA als *First-Line*-Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom bei Patienten untersucht, die keine optimalen Kandidaten für eine *First-Line*-Behandlung mit Irinotecan waren. 105 Patienten wurden randomisiert dem 5-FU/FA + Placebo-Arm und 104 Patienten dem 5-FU/FA + Bevacizumab-Arm (5 mg/kg alle 2 Wochen) zugewiesen. Alle Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Das Hinzufügen von Bevacizumab 5 mg/kg alle zwei Wochen zu 5-FU/FA führte zu höheren objektiven Ansprechraten, signifikant längerem PFS und einem tendenziell längeren Überleben im Vergleich zu 5-FU/FA-Chemotherapie alleine.

AVF0780g

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen klinischen Phase-II-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA als *First-Line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms untersucht. Das

[1] ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studie AVF2107g

	AVF2107g	
	Studienarm 1 IFL + Placebo	**Studienarm 2 IFL + Bevacizumab**
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	15,6	20,3
95-%-KI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard Ratio[b]	0,660 (p-Wert = 0,00004)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio	0,54 (p-Wert < 0,0001)	
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
	(p-Wert = 0,0036)	

[a] 5 mg/kg alle zwei Wochen
[b] Relativ zum Kontrollarm

Alter der Patienten betrug im Median 64 Jahre. 19 % der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie und 14 % eine Strahlentherapie erhalten. 71 Patienten wurden einer Behandlung mit Bolus 5-FU/FA oder 5-FU/FA + Bevacizumab (5 mg/kg alle 2 Wochen) randomisiert zugewiesen. Eine dritte Gruppe von 33 Patienten erhielt als Bolus 5-FU/FA + Bevacizumab (10 mg/kg alle 2 Wochen). Die Patienten wurden bis zur Progression der Erkrankung behandelt. Die primären Endpunkte der Studie waren die objektive Ansprechrate und das PFS. Das Hinzufügen von Bevacizumab 5 mg/kg alle zwei Wochen zu 5-FU/FA führte zu höheren objektiven Ansprechraten, längerem PFS und zu einem tendenziell längeren Überleben im Vergleich zu 5-FU/FA-Chemotherapie alleine (siehe Tabelle 5). Diese Wirksamkeitsdaten stimmen mit den Ergebnissen überein, die in Studie AVF2107g beobachtet wurden.

Die Wirksamkeitsdaten aus den Studien AVF0780g und AVF2192g zu Bevacizumab in Kombination mit 5-FU/FA-Chemotherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

NO16966
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, bezüglich Bevacizumab doppelblinde, klinische Studie der Phase III zur Untersuchung der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit oral gegebenem Capecitabin und intravenös appliziertem Oxaliplatin (XELOX) bzw. der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös gegebenem Oxaliplatin (FOLFOX-4). Die Studie bestand aus zwei Teilen: einem initialen, offenen, zweiarmigen Teil (Teil I), in dem die Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt wurden (XELOX und FOLFOX-4) und einem nachfolgenden, 2 × 2-faktoriellen, vierarmigen Teil (Teil II), in dem die Patienten randomisiert vier Behandlungsgruppen zugewiesen wurden (XELOX + Placebo, FOLFOX-4 + Placebo, XELOX + Bevacizumab, FOLFOX-4 + Bevacizumab). Im Teil II war die Zuteilung zur Bevacizumab-Behandlung doppelblind.

Im Teil II der Studie wurden jedem der 4 Behandlungsarme ca. 350 Patienten randomisiert zugewiesen.

Siehe Tabelle 6

Der primäre Wirksamkeitsparameter dieser Studie war die Dauer des PFS. Die Studie hatte zwei primäre Zielkriterien: den Nachweis der Nichtunterlegenheit von XELOX gegenüber FOLFOX-4 und den Nachweis der Überlegenheit von Bevacizumab in Kombination mit XELOX- oder FOLFOX-4-Chemotherapie

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studien AVF0780g und AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + Bevacizumab[a]**	**5-FU/FA + Bevacizumab[b]**	**5-FU/FA + Placebo**	**5-FU/FA + Bevacizumab**
Anzahl der Patienten	36	35	33	105	104
Gesamtüberleben					
Median (Monate)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95-%-KI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Hazard Ratio[c]	-	0,52	1,01		0,79
p-Wert		0,073	0,978		0,16
Progressionsfreies Überleben					
Median (Monate)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard Ratio		0,44	0,69		0,5
p-Wert	-	0,0049	0,217		0,0002
Gesamtansprechrate					
Rate (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26,0
95-%-KI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-Wert		0,029	0,43		0,055
Ansprechdauer					
Median (Monate)	NE	9,3	5,0	6,8	9,2
25 – 75 Perzentile (Monate)	5,5 – NE	6,1 – NE	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

[a] 5 mg/kg alle 2 Wochen
[b] 10 mg/kg alle 2 Wochen
[c] Relativ zum Kontrollarm
NE = Nicht erreicht

Tabelle 6: Behandlungsschemata in der Studie NO16966

	Behandlung	Anfangsdosierung	Ablaufplan
FOLFOX-4 oder FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m² intravenös 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1
	Leucovorin	200 mg/m² intravenös 2 Std.	Leucovorin am Tag 1 und 2
	5-Fluorouracil	400 mg/m² intravenöser Bolus, 600 mg/m² intravenös 22 Std.	5-Fluorouracil intravenöse(r) Bolus/Infusion, jeweils an den Tagen 1 und 2
	Placebo oder Bevacizumab	5 mg/kg intravenös 30 – 90 Min.	Tag 1, vor FOLFOX-4, alle 2 Wochen
XELOX oder XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m² intravenös 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1
	Capecitabin	1 000 mg/m² oral 2 × tägl.	Capecitabin oral 2 × tägl. über 2 Wochen (gefolgt von 1 Woche Therapiepause)
	Placebo oder Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenös 30 – 90 Min.	Tag 1, vor XELOX, alle 3 Wochen
5-Fluorouracil: intravenöse Bolusinjektion unmittelbar nach Leucovorin			

gegenüber alleiniger Chemotherapie. Beide co-primären Zielkriterien wurden erfüllt:

- Die Nichtunterlegenheit der XELOX-Behandlungsarme gegenüber den FOLFOX-4-Armen wurde im Gesamtvergleich anhand des PFS und des OS in der auswertbaren *Per-Protokoll*-Population nachgewiesen.
- Die Überlegenheit der Bevacizumab-Behandlungsarme gegenüber den reinen Chemotherapie-Armen wurde im Gesamtvergleich anhand des PFS in der *Intent-to-Treat (ITT)*-Population nachgewiesen (Tabelle 7).

Sekundärauswertungen des PFS, die auf Untersuchungen des Ansprechens unter der Behandlung basierten, bestätigten den signifikant höheren klinischen Nutzen der Bevacizumab-Behandlung (Auswertungen in Tabelle 7), in Übereinstimmung mit dem statistisch signifikanten Vorteil, der in der gepoolten Auswertung beobachtet wurde.

Siehe Tabelle 7

In der Subgruppe, die mit FOLFOX behandelt wurde, betrug das mediane progressionsfreie Überleben unter Placebo 8,6 Monate und unter Anwendung von Bevacizumab 9,4 Monate (*Hazard Ratio* [HR] = 0,89; 97,5-%-KI = 0,73 – 1,08; p = 0,1871). In der Subgruppe, die mit XELOX behandelt wurde, waren die entsprechenden Ergebnisse 7,4 *vs.* 9,3 Monate (HR = 0,77; 97,5-%-KI = 0,63 – 0,94; p = 0,0026).

Das mediane OS betrug in der Subgruppe, die mit FOLFOX behandelt wurde, 20,3 Monate unter Placebo und 21,2 Monate unter Anwendung von Bevacizumab (HR = 0,94; 97,5-%-KI = 0,75 – 1,16; p = 0,4937). In der Subgruppe, die mit XELOX behandelt wurde, waren die entsprechenden Ergebnisse 19,2 *vs.* 21,4 Monate (HR = 0,84; 97,5-%-KI = 0,68 – 1,04; p = 0,0698).

ECOG E3200
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit aktiver Kontrolle zur Untersuchung der Anwendung von Bevacizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen, in Kombination mit Leucovorin plus 5-Fluorouracil als Bolusinjektion, gefolgt von 5-Fluorouracil als Infusion und intravenös appliziertem Oxaliplatin (FOLFOX-4) bei vorbehandelten Patienten (*Second-Line*) mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom. In den Studienarmen mit Chemotherapie wurde FOLFOX-4 in derselben Dosierung und nach dem gleichen Ablaufschema angewendet, wie es in Tabelle 6 für die Studie NO16966 dargestellt ist.

Der primäre Wirksamkeitsparameter der Studie war das OS, das als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod (jeder Ursache) definiert wurde. 829 Patienten wurden randomisiert den Behandlungen zugewiesen (292 zu FOLFOX-4, 293 zu Bevacizumab + FOLFOX-4 und 244 zur Bevacizumab Monotherapie). Die Hinzugabe von Bevacizumab zu FOLFOX-4 führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens. Ebenso wurden statistisch signifikante Erhöhungen des PFS und der objektiven Ansprechrate beobachtet (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8

Zwischen den Patienten, die Bevacizumab als Monotherapie erhielten, und denjenigen, die mit FOLFOX-4 behandelt wurden, wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der OS-Dauer beobachtet. Das PFS und die objektive Ansprechrate waren im Studienarm mit Bevacizumab Monotherapie niedriger als im FOLFOX-4-Arm.

ML18147
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung von Bevacizumab 5,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie, im Vergleich zu einer alleinigen Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie, bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung während einer *First-Line*-Behandlung mit einem Bevacizumab-haltigen Therapieschema fortgeschritten war.

Patienten mit histologisch bestätigtem metastasiertem Kolorektalkarzinom und fortschreitender Erkrankung wurden innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der *First-Line*-Behandlung mit Bevacizumab im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Fluoropyrimidin/Oxaliplatin- oder Fluoropyrimidin/Irinotecan-haltigen Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugewiesen. Die Chemotherapie wurde dabei gegenüber derjenigen, die in der *First-Line*-Behandlung angewendet worden war, umgestellt. Die Behandlung wurde bis zur Progression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen fortgesetzt. Primärer Endpunkt war das OS, das als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert wurde.

Es wurden insgesamt 820 Patienten randomisiert. Die Zugabe von Bevacizumab zu der

Tabelle 7: Wesentliche Wirksamkeitsergebnisse der Überlegenheitsprüfung (ITT-Population, Studie NO16966)

Endpunkt (Monate)	FOLFOX-4 oder XELOX + Placebo (n = 701)	FOLFOX-4 oder XELOX + Bevacizumab (n = 699)	p-Wert
Primärer Endpunkt			
Medianes PFS**	8,0	9,4	0,0023
Hazard Ratio (97,5-%-KI)[a]	0,83 (0,72 – 0,95)		
Sekundäre Endpunkte			
Medianes PFS (während der Behandlung)**	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard Ratio (97,5-%-KI)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Gesamtansprechrate (Beurteilung durch Prüfarzt)**	49,2 %	46,5 %	
Medianes Gesamtüberleben*	19,9	21,2	0,0769
Hazard Ratio (97,5-%-KI)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* Auswertung des OS zum Stichtag 31. Januar 2007
** Primärauswertung zum Stichtag 31. Januar 2006
[a] Relativ zum Kontrollarm

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse der Studie E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Bevacizumab[a]
Anzahl Patienten	292	293
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	10,8	13,0
95-%-KI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard Ratio[b]	0,751 (p-Wert = 0,0012)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	4,5	7,5
Hazard Ratio	0,518 (p-Wert < 0,0001)	
Objektive Ansprechrate		
Rate (%)	8,6	22,2
	(p-Wert < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg alle 2 Wochen
[b] Relativ zum Kontrollarm

Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung nach *First-Line*-Behandlung mit einem Bevacizumab-enthaltenden Therapieschema fortgeschritten war (ITT = 819) (siehe Tabelle 9).

Siehe Tabelle 9

Eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS wurde ebenfalls beobachtet. Die objektive Ansprechrate war in beiden Behandlungsarmen niedrig und der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Während in der Studie E3200 eine Bevacizumab-Dosis von 5 mg/kg/Woche bei nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten appliziert wurde, betrug die Dosis in der Studie ML18147 bei Bevacizumab-vorbehandelten Patienten 2,5 mg/kg/Woche. Ein studienübergreifender Vergleich der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird durch Unterschiede zwischen diesen beiden Studien begrenzt, insbesondere hinsichtlich der Patientenpopulationen, der vorhergehenden Bevacizumab-Exposition und der Chemotherapieschemata. Beide Bevacizumab-Dosierungen von 5 mg/kg/Woche und 2,5 mg/kg/Woche ergaben einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,751 in Studie E3200; HR 0,81 in Studie ML18147) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,518 in Studie E3200; HR 0,68 in Studie ML18147). Bezüglich der Sicherheit ergab sich in der Studie E3200 eine höhere Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen der Grade 3–5 im Vergleich zur Studie ML18147.

Metastasiertes Mammakarzinom

Zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit zwei individuellen Chemotherapeutika wurden zwei große Phase-III-Studien konzipiert. Der primäre Endpunkt dieser Studien war das progressionsfreie Überleben (PFS). Eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung des PFS wurde in beiden Studien beobachtet.

Im Folgenden sind die PFS-Ergebnisse, die mit den einzelnen Chemotherapie-Kombinationen erzielt wurden, zusammengefasst:

- Studie E2100 (Paclitaxel)
  - Mediane PFS-Verlängerung um 5,6 Monate, HR 0,421 (p < 0,0001, 95-%-KI 0,343; 0,516)
- Studie AVF3694g (Capecitabin)
  - Mediane PFS-Verlängerung um 2,9 Monate, HR 0,69 (p = 0,0002, 95-%-KI 0,56; 0,84)

Detaillierte Angaben zu jeder Studie und die Ergebnisse sind weiter unten aufgeführt.

ECOG E2100

Bei der Studie E2100 handelte es sich um eine offene, randomisierte, Wirkstoff-kontrollierte, multizentrische Studie zur Beurteilung von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel beim lokal rezidivierenden oder metastasierten Mammakarzinom bei Patienten, die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung ihrer lokal rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Paclitaxel allein (90 mg/m² intravenös über 1 Stunde einmal wöchentlich über 3 Wochen eines vierwöchigen Behandlungszyklus) oder in Kombination mit Bevacizumab (10 mg/kg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen) zugeteilt. Eine vorhergehende Hormontherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung war erlaubt. Eine adjuvante Behandlung mit einem Taxan war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Aufnahme in die Studie beendet worden war. Von den 722 Studienteilnehmern hatte die Mehrzahl (90 %) einen negativen HER2-Rezeptorstatus. Bei 8 % der Patienten war der HER2-Rezeptorstatus unbekannt und 2 % waren HER2-positiv. Diese Patienten waren zuvor mit Trastuzumab behandelt worden oder wurden als ungeeignet für die Trastuzumab-Therapie eingeordnet. Darüber hinaus hatten 65 % der Patienten zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten, die bei 19 % aus Taxanen und bei 49 % aus Anthracyclinen bestand. Patienten mit ZNS-Metastasen, einschließlich vorbehandelter oder resezierter Hirnläsionen, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer in Studie E2100 wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt. Wenn ein frühzeitiges Abbrechen der Chemotherapie erforderlich war, wurde die Behandlung mit Bevacizumab als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt. Die Patientencharakteristika waren in beiden Studienarmen ähnlich. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, basierend auf der Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde eine unabhängige Nachprüfung des primären Endpunktes durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10

Der klinische Nutzen von Bevacizumab, gemessen als PFS, wurde in allen vorher bestimmten und untersuchten Subgruppen nachgewiesen (einschließlich krankheitsfreies Intervall, Zahl der metastasierten Stellen, vorhergehende adjuvante Chemotherapie und Östrogenrezeptor [ER]-Status).

AVF3694g

Bei der Studie AVF3694g handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Chemo-

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ML18147 (ITT-Population)

	ML18147	
	Fluoropyrimidin/ Irinotecan- oder Fluoropyrimidin/ Oxaliplatin- haltige Chemotherapie	Fluoropyrimidin/Irinotecan- oder Fluoropyrimidin/ Oxaliplatin- haltige Chemotherapie + Bevacizumab[a]
Anzahl Patienten	410	409
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	9,8	11,2
Hazard Ratio (95-%-Konfidenzintervall)	0,81 (0,69; 0,94) (p-Wert = 0,0062)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	4,1	5,7
Hazard Ratio (95-%-Konfidenzintervall)	0,68 (0,59; 0,78) (p-Wert < 0,0001)	
Objektive Ansprechrate		
Anzahl der ausgewerteten Patienten	406	404
Rate	3,9 %	5,4 %
	(p-Wert = 0,3113)	

[a] 5,0 mg/kg alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg alle 3 Wochen

Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse in Studie E2100

Progressionsfreies Überleben (PFS)				
	Bewertung durch den Prüfarzt*		**Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)**	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)
Medianes PFS (Monate)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95-%-KI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 16

Fortsetzung der Tabelle

Ansprechraten (von Patienten mit messbarer Erkrankung)				
	Bewertung durch den Prüfarzt		**Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)**	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 229)
% Patienten mit objektivem Ansprechen	23,4	48,0	22,2	49,8
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

* primäre Auswertung

Gesamtüberleben (OS)		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n = 368)
Medianes OS (Monate)	24,8	26,5
HR (95-%-KI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-Wert	0,1374	

therapie, im Vergleich zu Chemotherapie plus Placebo, als *First-Line*-Behandlung bei Patienten mit HER2-negativem metastasiertem oder lokal rezidiviertem Mammakarzinom.

Die jeweilige Chemotherapie wurde nach Ermessen des Prüfarztes ausgewählt, bevor die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 entweder Chemotherapie plus Bevacizumab oder Chemotherapie plus Placebo randomisiert zugeteilt wurden. Als Chemotherapie kamen Capecitabin, Taxane (proteingebundenes Paclitaxel, Docetaxel) oder Anthracyclin-basierte Wirkstoffe (Doxorubicin/ Cyclophosphamid oder Epirubicin/Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil/Doxorubicin/ Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil/Epirubicin/ Cyclophosphamid) in Frage, die jeweils einmal alle drei Wochen angewendet wurde. Die Gabe von 15 mg/kg Bevacizumab oder Placebo erfolgte einmal alle drei Wochen.

Die Studie beinhaltete eine verblindete Behandlungsphase, eine optionale offene Post-Progressionsphase und eine Nachbeobachtungsphase hinsichtlich des Überlebens. Während der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Patienten die Chemotherapie und das Arzneimittel (Bevacizumab oder Placebo) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu behandlungslimitierenden Nebenwirkungen oder zum Tod. Nach dokumentierter Krankheitsprogression konnten Patienten, die an der optionalen offenen Phase teilgenommen hatten, Bevacizumab unverblindet zusammen mit einer großen Bandbreite von *Second-Line*-Behandlungen erhalten.

Statistische Auswertungen wurden unabhängig voneinander vorgenommen für:

1. Patienten, die eine Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab oder Placebo erhielten,
2. Patienten, die eine Behandlung mit Taxanen oder Anthracyclinen in Kombination mit Bevacizumab oder Placebo erhielten.

Der primäre Studienendpunkt war, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes, das progressionsfreie Überleben (PFS). Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Review-Komitee (*independent review committee*, IRC) überprüft.

Die Ergebnisse dieser Studie aus den finalen, im Protokoll definierten Analysen zum PFS und zu den Ansprechraten der unabhängig gepowerten Capecitabin-Kohorte der Studie AVF3694g sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Ergebnisse einer explorativen OS-Analyse, die eine zusätzliche Nachbeobachtungsphase von 7 Monaten beinhalten, werden ebenfalls dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren ungefähr 46 % der Patienten verstorben. Der Prozentsatz der Patienten, die in der offenen Phase der Studie Bevacizumab erhielten, betrug 62,1 % im Capecitabin + Placebo-Arm und 49,9 % im Capecitabin + Bevacizumab-Arm.

Siehe Tabelle 11

Es wurde eine nicht stratifizierte Analyse des PFS durchgeführt (Bewertung durch den Prüfarzt), in der nicht im Protokoll festgelegte Behandlungen vor Krankheitsprogression nicht zensiert wurden. Die Ergebnisse dieser Analysen waren den primären Ergebnissen zum progressionsfreien Überleben sehr ähnlich.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

First-Line-Behandlung des Nicht-Plattenepithel-NSCLC in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie in der *First-Line*-Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie wurde in den Studien E4599 und BO17704 untersucht. In der Studie E4599 wurde mit einer Dosierung von 15 mg/kg Bevacizumab alle 3 Wochen ein Vorteil hinsichtlich des OS gezeigt. In der Studie BO17704 wurde gezeigt, dass beide Bevacizumab-Dosierungen von 7,5 mg/kg alle 3 Wochen und 15 mg/kg alle 3 Wochen das PFS verlängern und die Response-Rate erhöhen.

E4599

Die Studie E4599 war eine multizentrische, offene, randomisierte Studie mit aktiver Kontrolle zur Prüfung von Bevacizumab in der *First-Line*-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIb mit malignem Pleuraerguss), metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit nicht vorherrschender Plattenepithel-Histologie.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse zur Studie AVF3694g: Capecitabin[a] und Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/Pl)

Progressionsfreies Überleben[b]				
	Bewertung durch den Prüfarzt		Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + Bevacizumab (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + Bevacizumab (n = 409)
Medianes PFS (Monate)	5,7	8,6	6,2	9,8
Hazard Ratio *vs.* Placebo-Arm (95-%-KI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-Wert	0,0002		0,0011	
Ansprechrate (bei Patienten mit messbarer Erkrankung)[b]				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + Bevacizumab (n = 325)	
% der Patienten mit objektivem Ansprechen	23,6		35,4	
p-Wert	0,0097			
Gesamtüberleben[b]				
HR (95-%-KI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-Wert (explorativ)	0,33			

[a] 1 000 mg/m² oral zweimal täglich über 14 Tage alle 3 Wochen

[b] Die stratifizierte Analyse berücksichtigte alle Ereignisse (Progression und Tod) mit Ausnahme derjenigen, bei denen vor der dokumentierten Progression eine nicht im Protokoll festgelegte Behandlung (*non-protocol therapy*, NPT) eingeleitet wurde. Die Daten dieser Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbestimmung vor Beginn der NPT zensiert.

Die Patienten wurden einer platinhaltigen Chemotherapie (Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC = 6,0, beide als intravenöse Infusion [PC] am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus über bis zu 6 Zyklen) oder einer Therapie aus PC in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus randomisiert zugewiesen. Nach Beendigung von 6 Zyklen der Carboplatin/Paclitaxel-Chemotherapie oder vorzeitigem Abbruch der Chemotherapie setzten die Patienten im Bevacizumab + Carboplatin/Paclitaxel-Studienarm die Bevacizumab-Behandlung als Monotherapie alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung fort. Insgesamt wurden 878 Patienten den beiden Studienarmen zugeteilt.

Während der Studie erhielten 32,2 % (136/422) der Patienten, die das Prüfpräparat erhielten, 7 – 12 Bevacizumab-Anwendungen und 21,1 % (89/422) erhielten 13 oder mehr Bevacizumab- Anwendungen.

Der primäre Studienendpunkt war die Überlebensdauer. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Siehe Tabelle 12

In einer explorativen Analyse war das Ausmaß des Vorteils von Bevacizumab beim OS in der Untergruppe der Patienten ohne Adenokarzinom-Histologie weniger ausgeprägt.

BO17704
Studie BO17704 war eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Bevacizumab zusätzlich zu Cisplatin und Gemcitabin gegenüber Placebo, Cisplatin und Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIb mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss), metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithel-Histologie, die noch keine vorhergehende Chemotherapie erhalten haben. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die sekundären Studienendpunkte beinhalteten die Dauer des Gesamtüberlebens.

Die Patienten wurden randomisiert einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin 80 mg/m² als intravenöse Infusion am Tag 1 und Gemcitabin 1 250 mg/m² als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus über bis zu 6 Zyklen [CG]) in Kombination mit Placebo oder CG in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus zugeteilt. In den Studienarmen, die eine Bevacizumab-Behandlung beinhalteten, konnten die Patienten nach Abschluss der Chemotherapie weiterhin Bevacizumab alle 3 Wochen als Monotherapie erhalten, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen. Die Studienergebnisse zeigen, dass 94 % (277/296) der auswertbaren Patienten die Bevacizumab-Monotherapie bei Zyklus 7 fortsetzten. Ein großer Teil der Patienten (ca. 62 %) erhielt nachfolgend verschiedene, nicht protokollspezifizierte Antitumortherapien, die einen Einfluss auf die Auswertung des OS gehabt haben können.

Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 13 dargestellt.

Siehe Tabelle 13

First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms mit EGFR-aktivierenden Mutationen in Kombination mit Erlotinib

JO25567
Bei der Studie JO25567 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase II, die in Japan zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab zusätzlich zu Erlotinib bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletion oder Exon 21 L858R Mutation) durchgeführt wurde, die keine vorherige systemische Behandlung gegen Stadium IIIB/IV oder eine rezidivierende Erkrankung erhalten haben.

Der primäre Endpunkt war PFS basierend auf einer unabhängigen Review-Bewertung. Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Ansprechdauer und Sicherheit.

Der EGFR-Mutationsstatus wurde bei jedem Patienten vor dem Screening bestimmt, und 154 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Erlotinib + Bevacizumab (Erlotinib 150 mg täglich oral + Bevacizumab [15 mg/kg alle drei Wochen als intravenöse Infusion]) oder Erlotinib als Monotherapie (150 mg täglich oral) bis zur Krankheitsprogression (PD) oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen. Bei nicht fortschreitender Erkrankung führte das Absetzen einer Komponente der Studienbehandlung im Arm mit Erlotinib + Bevacizumab nicht zum Absetzen der anderen Komponente der Studienbehandlung, wie im Studienprotokoll dargelegt.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie sind in Tabelle 14 dargestellt.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 18

Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse der Studie E4599

	Arm 1 **Carboplatin/Paclitaxel**	**Arm 2** **Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen**
Anzahl Patienten	444	434
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	10,3	12,3
Hazard Ratio	0,80 (p = 0,003) 95-%-KI (0,69; 0,93)	
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	4,8	6,4
Hazard Ratio	0,65 (p < 0,0001) 95-%-KI (0,56; 0,76)	
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Tabelle 13: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17704

	Cisplatin/ Gemcitabin + Placebo	**Cisplatin/ Gemcitabin + Bevacizumab 7,5 mg/kg alle 3 Wochen**	**Cisplatin/ Gemcitabin + Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen**
Anzahl Patienten	347	345	351
Progressionsfreies Überleben			
Median (Monate)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Hazard Ratio		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Beste Gesamtansprechrate[a]	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Gesamtüberleben			
Median (Monate)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Hazard Ratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

[a] Patienten mit messbarer Erkrankung zu Behandlungsbeginn

Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen und/oder mRCC (BO17705)
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase III zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Interferon (IFN)-alfa-2a gegenüber IFN-alfa-2a allein zur *First-Line*-Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die 649 in die Studie randomisierten Patienten (641 Patienten behandelt) hatten einen Karnofsky-Performance-Status (KPS) von ≥ 70 %, keine ZNS-Metastasen und eine angemessene Organfunktion. Die Patienten wurden hinsichtlich eines primären Nierenzellkarzinoms einer Nephrektomie unterzogen. Bis zum Fortschreiten der Erkrankung wurde Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen gegeben. IFN-alfa-2a wurde bis zu 52 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung in einer empfohlenen Startdosis von 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich gegeben, mit der Möglichkeit einer Dosisreduktion auf 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in zwei Schritten. Die Patienten wurden nach Land und Motzer-Score stratifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsarme hinsichtlich der prognostischen Faktoren ausgeglichen waren.

Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Die sekundären Studienendpunkte beinhalteten außerdem das PFS. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu IFN-alfa-2a erhöhte signifikant das progressionsfreie Überleben und die objektive Tumoransprechrate.

Diese Ergebnisse wurden durch eine unabhängige radiologische Überprüfung bestätigt. Die Erhöhung des OS, d. h. des primären Studienendpunktes, um 2 Monate war jedoch nicht signifikant (HR = 0,91). Ein Großteil der Patienten (ca. 63 % im IFN + Placebo-Arm; 55 % im Bevacizumab + IFN-Arm) erhielt nach Studienende ein breites Spektrum nicht spezifizierter Tumortherapien, einschließlich zytostatischer Wirkstoffe, die die Bestimmung des Gesamtüberlebens beeinflusst haben könnten.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Siehe Tabelle 15

Ein exploratives multivariates Cox-Regressionsmodell zeigte retroselektiv, dass die folgenden prognostischen Basisfaktoren unabhängig von der Behandlung einen starken Einfluss auf das Überleben hatten: Geschlecht, Zahl der weißen Blutzellen, Blutplättchenzahl, Gewichtsverlust in den 6 Monaten vor Studieneintritt, Zahl der Metastasierungsstellen, Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen, Motzer-Score. Die Neuauswertung unter Berücksichtigung dieser Basisfaktoren ergab ein behandlungsbedingtes Hazard Ratio von 0,78 (95-%-KI [0,63; 0,96], p = 0,0219), was gleichbedeutend mit einer 22%igen Risikoreduktion hinsichtlich des Todes für die Patienten im Bevacizumab + IFN-alfa-2a-Arm im Vergleich zum IFN-alfa-2a-Arm ist.

Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse der Studie JO25567

	Erlotinib n = 77#	**Erlotinib + Bevacizumab n = 75#**
PFS^ Median (Monate)	9,7	16,0
HR (95-%-KI) p-Wert	0,54 (0,36; 0,79) 0,0015	
Gesamtansprechrate Rate (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-Wert	0,4951	
Gesamtüberleben* Median (Monate)	47,4	47,0
HR (95-%-KI) p-Wert	0,81 (0,53; 1,23) 0,3267	

Insgesamt wurden 154 Patienten (ECOG-Performance-Status 0 oder 1) randomisiert. Zwei der randomisierten Patienten brachen die Studie jedoch ab, bevor sie eine Studienbehandlung erhalten hatten.
^ Verblindete, unabhängige Bewertung (Primäranalyse wie im Protokoll definiert)
* Exploratorische Analyse: Zum Zeitpunkt des klinischen Stichtags am 31. Oktober 2017 für die finale OS-Analyse waren ungefähr 59 % der Patienten verstorben.

KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio aus der nicht stratifizierten Cox Regressionsanalyse; NE, nicht erreicht.

Tabelle 15: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Patientenzahl	322	327
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	5,4	10,2
Hazard Ratio	0,63	
95-%-KI	0,52; 0,75	
	(p-Wert < 0,0001)	
Objektive Ansprechrate (%) bei Patienten mit messbarer Erkrankung		
n	289	306
Ansprechrate	12,8 %	31,4 %
	(p-Wert < 0,0001)	
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	21,3	23,3
Hazard Ratio	0,91	
95-%-KI	0,76; 1,10	
	(p-Wert 0,3360)	

[a] Interferon alfa-2a 9 Mio. I.E. 3×/Woche
[b] Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen

97 Patienten im IFN-alfa-2a-Arm und 131 Patienten im Bevacizumab-Arm verringerten, wie im Protokoll vorgegeben, die IFN-alfa-2a-Dosis von 9 Mio. I.E. auf 6 oder 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich. Wie in einer Subgruppen-Analyse gezeigt werden konnte, schien, bezogen auf das progressionsfreie Überleben ohne Zwischenfälle im Beobachtungszeitraum, eine Dosisreduktion von IFN-alfa-2a keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Kombination von Bevacizumab + IFN-alfa-2a zu haben. Die 131 Patienten im Bevacizumab + IFN-alfa-2a-Arm, die während der Studie die IFN alfa-2a-Dosis dauerhaft auf 6 oder 3 Mio. I.E. reduzierten, hatten nach 6, 12 und 18 Monaten Raten ohne Krankheitsprogression von 73 %, 52 % und 21 %, im Vergleich zu 61 %, 43 % und 17 % in der gesamten Patientenpopulation, die Bevacizumab + IFN-alfa-2a erhielt.

AVF2938
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase II zur Untersuchung von Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen mit oder ohne Erlotinib 150 mg täglich bei Patienten mit metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Insgesamt wurden 104 Patienten randomisiert der Studienbehandlung zugeteilt, davon 53 zu Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen plus Placebo und 51 zu Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen plus Erlotinib 150 mg täglich. Die Auswertung des primären Studienendpunktes zeigte keinen Unterschied zwischen dem Bevacizumab+Placebo- und dem Bevacizumab+Erlotinib-Arm

(medianes progressionsfreies Überleben 8,5 gegenüber 9,9 Monaten). Sieben Patienten in jedem Studienarm zeigten ein objektives Ansprechen. Die Hinzugabe von Erlotinib zu Bevacizumab führte nicht zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens (HR = 1,764; p = 0,1789), der Dauer des objektiven Ansprechens (6,7 *vs.* 9,1 Monaten) oder der Zeit bis zur Symptomprogression (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Phase-II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab im Vergleich zu Placebo. Insgesamt 116 Patienten erhielten randomisiert entweder Bevacizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (n = 39) oder Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen (n = 37) oder Placebo (n = 40). Eine Zwischenauswertung ergab eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Gruppe mit 10 mg/kg Bevacizumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio = 2,55; p < 0,001). Zwischen den Zeiten bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Gruppe mit 3 mg/kg Bevacizumab und in der Placebo-Gruppe gab es einen geringfügigen Unterschied von grenzwertiger Signifikanz (Hazard Ratio = 1,26; p = 0,053). Vier Patienten, von denen alle die 10 mg/kg Bevacizumab-Dosis erhalten hatten, zeigten ein objektives (partielles) Ansprechen. Die Gesamtansprechrate nach Gabe der 10-mg/kg-Dosis betrug 10 %.

Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom

Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Primärbehandlung von Patienten mit epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom wurde in zwei klinischen Studien der Phase III untersucht (GOG-0218 und BO17707). In beiden Studien wurde die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin und Paclitaxel mit dem alleinigen Chemotherapie-Schema verglichen.

GOG-0218
Bei der GOG-0218 Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmige Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu einem zugelassenen Chemotherapie-Schema (Carboplatin und Paclitaxel) bei Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom (Stadien IIIB, IIIC und IV gemäß der FIGO-Klassifikation von 1988).

Patienten, die zuvor bereits eine Bevacizumab-Therapie oder eine systemische Ovarialkarzinom-Behandlung (z. B. Chemotherapie, monoklonale Antikörper-Therapie, Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie oder Hormontherapie) oder eine Strahlentherapie des Abdomens oder des Beckens erhalten hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1 873 Patienten im gleichen Verhältnis einem der drei folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt:

- CPP-Arm: 5 Zyklen Placebo (im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m^2) über sechs Zyklen, gefolgt von Placebo allein, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.
- CPB15-Arm: Fünf Zyklen Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen, im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m^2) über 6 Zyklen, gefolgt von Placebo allein, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.
- CPB15+-Arm: Fünf Zyklen Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen, im 2. Zyklus begonnen) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m^2) über 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab (15 mg/kg einmal alle drei Wochen) als Monotherapie, über eine Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 15 Monaten.

Die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Weiße (87 % in allen drei Armen); das Alter betrug im Median 60 Jahre im CPP- und CPB15-Arm sowie 59 Jahre im CPB15+-Arm; 29 % der Patienten im CPP- bzw. CPB15-Arm und 26 % im CPB15+-Arm waren älter als 65 Jahre. Insgesamt hatten ca. 50 % der Patienten vor Behandlungsbeginn einen GOG Performance-Status (PS) von 0, 43 % einen GOG PS von 1 und 7 % einen GOG PS von 2. Die meisten Patienten hatten ein epitheliales Ovarialkarzinom (82 % im CPP- und CPB15-Arm, 85 % im CPB15+-Arm), gefolgt von einem primären Peritonealkarzinom (16 % im CPP-, 15 % im CPB15-, 13 % im CPB15+-Arm) und einem Eileiterkarzinom (1 % im CPP-, 3 % im CPB15-, 2 % im CPB15+-Arm). Die Mehrzahl der Patienten hatte eine seröse Adenokarzinom-Histologie (85 % im CPP- und CPB15-Arm, 86 % im CPB15+-Arm). Insgesamt befanden sich ca. 34 % der Patienten im FIGO-Stadium III, optimal operiert (per Definition mit großem postoperativem Tumorrest), 40 % im FIGO-Stadium III, suboptimal operiert, und 26 % im FIGO-Stadium IV.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, basierend auf der Beurteilung radiologischer Aufnahmen oder der CA-125-Spiegel durch den Prüfarzt, oder auf symptomatischer Verschlechterung gemäß Protokoll. Zusätzlich wurden eine zuvor festgelegte Datenanalyse, die über einen CA-125-Anstieg definierte Progressionsereignisse zensiert, sowie eine unabhängige Überprüfung des progressionsfreien Überlebens, das anhand radiologischer Aufnahmen bestimmt wurde, durchgeführt.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des PFS, wurde erreicht. Verglichen mit Patienten, die in der Primärbehandlung nur Chemotherapie erhielten (Carboplatin und Paclitaxel), kam es bei Patienten, die mit Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg einmal alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie und danach als Monotherapie behandelt wurden (CPB15+), zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens.

Bei Patienten, die Bevacizumab nur in Kombination mit Chemotherapie erhielten und die Behandlung dann nicht als Monotherapie fortsetzten (CPB15), wurde keine klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 16

Tabelle 16: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie GOG-0218

Progressionsfreies Überleben[1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medianes PFS (Monate)	10,6	11,6	14,7
Hazard Ratio (95-%-KI)[2]		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-Wert[3,4]		0,0437	< 0,0001
Objektive Ansprechrate[5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% Patienten mit objektivem Ansprechen	63,4	66,2	66,0
p-Wert		0,2341	0,2041
Gesamtüberleben[6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medianes OS (Monate)	40,6	38,8	43,8
Hazard Ratio (95-%-KI)[2]		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
p-Wert[3]		0,2197	0,0641

1 PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, wie im GOG-Prüfplan festgelegt (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT] vor Krankheitsprogression), mit Stichtag 25. Februar 2010.
2 Relativ zum Kontrollarm; Hazard Ratio stratifiziert.
3 Einseitiger Logrank-p-Wert.
4 Entsprechend einem p-Wert-Grenzwert von 0,0116.
5 Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.
6 Endauswertung des OS, die durchgeführt wurde, nachdem 46,9 % der Patienten verstorben waren.

Die zuvor festgelegten PFS-Analysen wurden mit Stichtag 29. September 2009 durchgeführt. Die Ergebnisse sind wie folgt:

- Die im Prüfplan zuvor festgelegte Analyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression oder einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT]) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,71 (95-%-KI: 0,61 – 0,83; einseitiger Logrank p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 10,4 Monaten im CPP-Arm und 14,1 Monaten im CPB15+-Arm.
- Die Primäranalyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS (zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und NPT) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,62 (95-%-KI: 0,52 – 0,75; einseitiger Logrank p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 12,0 Monaten im CPP-Arm und 18,2 Monaten im CPB15+-Arm.
- Die Analyse des vom unabhängigen Review-Komitee bewerteten PFS (zensiert hinsichtlich NPT) ergibt beim Vergleich von CPB15+ mit CPP ein stratifiziertes Hazard Ratio von 0,62 (95-%-KI: 0,50 – 0,77; einseitiger Logrank-p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 13,1 Monaten im CPP-Arm und 19,1 Monaten im CPB15+-Arm.

Die PFS-Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen die Robustheit der in Tabelle 16 dargestellten PFS-Analyse.

Siehe Tabelle 17

BO17707 (ICON7)
Bei der Studie BO17707 handelte es sich um eine zweiarmige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III, in der die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin plus Paclitaxel bei Patienten mit epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom im FIGO-Stadium I oder IIA (Grad 3 oder nur Klarzell-Histologie; n = 142) oder FIGO-Stadium IIB – IV (alle Grade und histologische Typen, n = 1 386) nach einer Operation untersucht wurde (NCI-CTCAE v.3). In dieser Studie wurde die FIGO-Klassifikation von 1988 verwendet.

Patienten, die zuvor bereits eine Bevacizumab-Therapie oder eine systemische Ovarialkarzinom-Behandlung (z. B. Chemotherapie, monoklonale Antikörper-Therapie, Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie oder Hormontherapie) oder eine Strahlentherapie des Abdomens oder des Beckens erhalten hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1 528 Patienten im Verhältnis 1:1 einem der zwei folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt:

- CP-Arm: Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) über sechs 3-wöchige Zyklen.
- CPB7,5+-Arm: Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) über sechs 3-wöchige Zyklen plus Bevacizumab (7,5 mg/kg einmal alle drei Wochen) bis zu 12 Monaten (Bevacizumab wurde im zweiten Chemotherapie-Zyklus begonnen, wenn die Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach einer Operation begonnen wurde, oder im 1. Zyklus, wenn die Behandlung später als 4 Wochen nach einer Operation begonnen wurde).

Die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Weiße (96 %); das Alter betrug in beiden Behandlungsarmen im Median 57 Jahre; 25 % der Patienten in jedem Behandlungsarm waren 65 Jahre oder älter. Ca. 50 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status (PS) von 1, und 7 % der Patienten in jedem Behandlungsarm hatten einen ECOG-PS von 2. Die Mehrzahl der Patienten hatte ein epitheliales Ovarialkarzinom (87,7 %), gefolgt von einem primären Peritonealkarzinom (6,9 %) und einem Eileiterkarzinom (3,7 %), oder eine Mischung dieser drei Typen (1,7 %). Die meisten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium III (68 % in beiden Behandlungsarmen), gefolgt von 13 % bzw. 14 % im FIGO-Stadium IV, 10 % bzw. 11 % im FIGO-Stadium II und 9 % bzw. 7 % im FIGO-Stadium I. Die Mehrzahl der Patienten in jedem Behandlungsarm (74 % bzw. 71 %) hatte schlecht differenzierte (Grad 3) Primärtumore vor Behandlungsbeginn. Die Inzidenz jedes histologischen Subtyps des epithelialen Ovarialkarzinoms war in den Behandlungsarmen vergleichbar; 69 % der Patienten in jedem Behandlungsarm hatten eine seröse Adenokarzinom-Histologie.

Der primäre Endpunkt war das PFS, das durch den Prüfarzt nach RECIST beurteilt wurde.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des PFS, wurde erreicht. Verglichen mit Patienten, die in der Primärbehandlung nur Chemotherapie erhielten (Carboplatin und Paclitaxel), kam es bei Patienten, die mit Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg einmal alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie und im weiteren Verlauf mit Bevacizumab über eine Dauer von bis zu 18 Zyklen behandelt wurden, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 18 auf Seite 21

Die Primäranalyse des vom Prüfarzt bewerteten PFS zum Stichtag 28. Februar 2010 zeigt eine nicht stratifizierte Hazard Ratio von 0,79 (95-%-KI: 0,68 – 0,91; zweiseitiger Logrank p-Wert = 0,0010), mit einem medianen PFS von 16,0 Monaten im CP-Arm und 18,3 Monaten im CPB7,5+-Arm.

Die PFS-Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest ist in Tabelle 19 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen die Robustheit der in Tabelle 18 dargestellten PFS-Analyse.

Siehe Tabelle 19 auf Seite 21

Rezidivierendes Ovarialkarzinom
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Behandlung des Rezidivs eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms wurde in drei Studien der Phase III (AVF4095g, MO22224 und GOG-0213) mit unterschiedlichen Patientenpopulationen und verschiedenen Chemotherapien untersucht.

- In der Studie AVF4095g wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin, gefolgt von Bevacizumab als Monotherapie bei Patienten mit platinsensitivem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms evaluiert.

Tabelle 17: PFS[1]-Ergebnisse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest der Studie GOG-0218

Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium III, optimal operiert[2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medianes PFS (Monate)	12,4	14,3	17,5
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium III, sub-optimal operiert[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medianes PFS (Monate)	10,1	10,9	13,9
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medianes PFS (Monate)	9,5	10,4	12,8
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

[1] PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, wie im GOG-Prüfplan festgelegt (nicht zensiert hinsichtlich CA-125-Progression und einer nicht im Protokoll festgelegten Behandlung [*non-protocol therapy*; NPT] vor Krankheitsprogression), mit Stichtag 25. Februar 2010.
[2] Per Definition mit großem postoperativem Tumorrest.
[3] 3,7 % aller randomisierten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium IIIB.
[4] Relativ zum Kontrollarm.

Tabelle 18: Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17707 (ICON7)

Progressionsfreies Überleben		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medianes PFS (Monate)[2]	16,9	19,3
Hazard Ratio (95-%-KI)[2]	0,86 [0,75; 0,98] (p-Wert = 0,0185)	
Objektive Ansprechrate[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Ansprechrate (%)	54,9	64,7
	(p-Wert = 0,0188)	
Gesamtüberleben[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Median (Monate)	58,0	57,4
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,99 [0,85; 1,15] (p-Wert = 0,8910)	

1 Bei Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.
2 PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, mit Stichtag 30. November 2010.
3 Finale Analyse des OS, durchgeführt nachdem 46,7 % der Patienten verstorben waren, mit Stichtag 31. März 2013.

Tabelle 19: PFS[1]-Ergebnisse nach Krankheitsstadium und postoperativem Tumorrest der Studie BO17707 (ICON7)

Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium III, optimal operiert[2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medianes PFS (Monate)	17,7	19,3
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,89 (0,74; 1,07)
Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium III, sub-optimal operiert[3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medianes PFS (Monate)	10,1	16,9
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,67 (0,52; 0,87)
Randomisierte Patienten im FIGO-Stadium IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medianes PFS (Monate)	10,1	13,5
Hazard Ratio (95-%-KI)[4]		0,74 (0,55; 1,01)

1 PFS-Analyse gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, mit Stichtag 30. November 2010.
2 Per Definition mit oder ohne großen postoperativen Tumorrest.
3 5,8 % aller randomisierten Patienten befanden sich im FIGO-Stadium IIIB.
4 Relativ zum Kontrollarm.

- In der Studie GOG-0213 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Bevacizumab als Monotherapie bei Patienten mit platinsensitivem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms evaluiert.
- In der Studie MO22224 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms evaluiert.

AVF4095g
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem platinsensitivem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor noch keine Chemotherapie im rezidivierten Krankheitsstadium oder noch keine Bevacizumab-Therapie erhalten hatten, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie untersucht (AVF4095g). In dieser Studie wurde die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin und Gemcitabin mit nachfolgender kontinuierlicher Bevacizumab-Monotherapie bis zur Progression mit Carboplatin und Gemcitabin alleine verglichen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit histologisch dokumentiertem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom eingeschlossen, deren Rezidiv frühestens 6 Monate nach einer platinhaltigen Chemotherapie aufgetreten war, die noch keine Chemotherapie im rezidivierten Krankheitsstadium erhalten hatten und die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 484 Patienten mit messbarer Erkrankung im Verhältnis 1:1 einem der zwei folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt:

- Carboplatin (AUC 4, Tag 1) und Gemcitabin (1 000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8), kombiniert mit Placebo alle 3 Wochen über 6 und bis zu 10 Zyklen, mit nachfolgender alleiniger Placebo-Behandlung alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.
- Carboplatin (AUC 4, Tag 1) und Gemcitabin (1 000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8), kombiniert mit Bevacizumab (15 mg/kg, Tag 1) alle 3 Wochen über 6 und bis zu 10 Zyklen, mit nachfolgender alleiniger Bevacizumab-Behandlung (15 mg/kg alle 3 Wochen) bis zur Krankheitsprogression oder bis zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.

Der primäre Endpunkt war das PFS, das durch den Prüfarzt nach den modifizierten RECIST-1.0-Kriterien beurteilt wurde. Zusätzliche Endpunkte umfassten das objektive Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, das Gesamtüberleben und die Sicherheit der Behandlung. Ebenso wurde eine unabhängige Überprüfung des primären Endpunktes durchgeführt.

Die Studienergebnisse sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 20 auf Seite 22

Die Subgruppenanalyse des PFS in Abhängigkeit vom Auftreten des Rezidivs nach der letzten Platintherapie ist in Tabelle 21 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 21 auf Seite 22

GOG-0213
In der Studie GOG-0213, einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab bei der Behandlung von Patienten mit platinsensitivem Rezidiv des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die bisher noch keine Chemotherapie im rezidivierten Krankheitsstadium erhalten hatten, untersucht. Eine vorangehende antiangiogene Therapie stellte jedoch kein Ausschlusskriterium dar. In dieser Studie wurde die Wirkung der Zugabe von Bevacizumab zu Carboplatin+Paclitaxel sowie die Fortführung der Behandlung mit Bevacizumab als Monotherapie bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen im Vergleich zu Carboplatin+Paclitaxel allein untersucht.

Tabelle 20: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF4095g

Progressionsfreies Überleben (PFS)				
	Bewertung durch den Prüfarzt		**Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)**	
	Placebo + C/G (n = 242)	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**	**Placebo + C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
Nicht zensiert bezüglich NPT				
Medianes PFS (Monate)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
p–Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Zensiert bezüglich NPT				
Medianes PFS (Monate)	8,4	12,4	8,6	12,3
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Objektive Ansprechrate				
	Bewertung durch den Prüfarzt		**Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee (IRC)**	
	Placebo + C/G (n = 242)	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**	**Placebo + C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
% Patienten mit objektivem Ansprechen	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Medianes OS (Monate)	32,9		33,6	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,952 (0,771; 1,176)			
p-Wert	0,6479			

Tabelle 21: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Zeitraum von der letzten Platintherapie bis zum Rezidiv

	Bewertung durch den Prüfarzt	
Zeit von der letzten Platintherapie bis zum Rezidiv	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
6 – 12 Monate (n = 202)		
Median	8,0	11,9
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 Monate (n = 282)		
Median	9,7	12,4
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

Insgesamt 673 Patienten wurden den folgenden beiden Behandlungsarmen per Randomisierung in gleichem Verhältnis zugeordnet:

- CP-Arm: Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m^2 intravenös) alle 3 Wochen über 6 und bis zu 8 Zyklen.
- CPB-Arm: Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m^2 intravenös) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg) alle 3 Wochen über 6 und bis zu 8 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab (15 mg/kg alle 3 Wochen) allein bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen.

In beiden Armen waren die meisten Patienten Weiße, im CP-Arm (80,4 %) und im CPB-Arm (78,9 %). Das Durchschnittsalter lag bei 60,0 Jahren im CP-Arm und 59,0 Jahren im CPB-Arm. Der Großteil der Patienten (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) befand sich in der Altersklasse der < 65-Jährigen. Zu Behandlungsbeginn hatten die meisten Patienten aus beiden Behandlungsarmen einen GOG-PS von 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) oder 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). Ein GOG-PS von 2 zu Behandlungsbeginn wurde bei 0,9 % der Patienten aus dem CP-Arm und 1,2 % der Patienten aus dem CPB-Arm berichtet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war PFS. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Siehe Tabelle 22 auf Seite 23

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt einer Verlängerung des OS. Die Therapie mit Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) für 6 bis zu 8 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, führte, gemäß der Daten aus dem eCRF und dem Vergleich mit einer Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel allein, zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des OS.

MO22224

In der Studie MO22224 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms evaluiert. Diese Studie wurde als offene, randomisierte, zweiarmige Studie der Phase III zur Bewertung von Bevacizumab plus Chemotherapie (CT+BV) im Vergleich zu Chemotherapie allein (CT) ausgelegt.
Insgesamt wurden 361 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten entweder Chemotherapie (Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin [PLD]) allein oder in Kombination mit Bevacizumab:

- CT-Arm (Chemotherapie allein):
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 als intravenöse Infusion über 1 Stunde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen.
  - Topotecan 4 mg/m^2 als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen. Alternativ konnte eine 1,25-mg/m^2-Dosis über 30 Minuten an den Tagen 1 – 5 alle 3 Wochen verabreicht werden.
  - PLD 40 mg/m^2 als intravenöse Infusion 1 mg/min an Tag 1 nur alle 4 Wochen. Nach Zyklus 1 konnte das Arzneimittel als Infusion über 1 Stunde gegeben werden.
- CT+BV-Arm (Chemotherapie plus Bevacizumab):
  - Die ausgewählte Chemotherapie wurde kombiniert mit Bevacizumab 10 mg/kg intravenös alle 2 Wochen (oder Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen, wenn in Kombination mit Topotecan 1,25 mg/m^2 an den Tagen 1 – 5 alle 3 Wochen).

Geeignete Patienten hatten ein epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, bei denen es innerhalb von < 6 Monaten nach der vorherigen Platintherapie, bestehend aus mindestens 4 Platintherapiezyklen, zu einer Progression gekommen ist. Patienten sollten eine Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen gehabt haben und keine vorherige Strahlentherapie des Beckens oder Abdomens. Die meisten Patienten waren FIGO Stadium IIIC oder Stadium IV. Die Mehrheit der Patienten hatte in beiden Armen einen ECOG-Performance-Status (PS) von 0 (CT: 56,4 % *vs.* CT+BV: 61,2 %). Der prozentuale Anteil der Patienten mit ECOG-PS von 1 bzw. ≥ 2 war

38,7 % bzw. 5,0 % im CT-Arm und 29,8 % bzw. 9,0 % im CT+BV-Arm. Informationen zur ethnischen Gruppe liegen für 29,3 % der Patienten vor, und fast alle Patienten waren Weiße. Das Durchschnittsalter der Patienten war 61,0 (Bereich: 25 – 84) Jahre. Insgesamt 16 Patienten (4,4 %) waren > 75 Jahre. Die Gesamtraten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen waren 8,8 % im CT-Arm und 43,6 % im CT+BV-Arm (meist aufgrund von Grad 2 – 3 Nebenwirkungen), und die mittlere Zeit bis zum Abbruch im CT+BV-Arm war 5,2 Monate verglichen mit 2,4 Monaten im CT-Arm. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen in der Subgruppe der Patienten > 65 Jahre waren 8,8 % im CT-Arm und 50,0 % im CT+BV-Arm. Die HR für PFS war 0,47 (95-%-KI: 0,35; 0,62) bzw. 0,45 (95-%-KI: 0,31; 0,67) für die Subgruppe < 65 bzw. ≥ 65.
Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben, sekundäre Endpunkte schlossen objektive Ansprechrate und Gesamtüberleben ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Siehe Tabelle 23

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des PFS, wurde erreicht. Patienten mit platinresistentem Rezidiv, die Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, hatten eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Patienten, die mit Chemotherapie allein (Paclitaxel, Topotecan oder PLD) behandelt wurden.
Patienten erhielten Bevacizumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle 2 Wochen (oder 15 mg/kg alle 3 Wochen, wenn in Kombination mit 1,25 mg/m² Topotecan an den Tagen 1 – 5 alle 3 Wochen) in Kombination mit Chemotherapie und weiter bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen. Die exploratorischen PFS- und OS-Analysen sind nach Chemotherapiekohorten (Paclitaxel, Topotecan und PLD) in Tabelle 24 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 24 auf Seite 24

Zervixkarzinom

GOG-0240
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan) bei der Behandlung von Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom wurde aus der Studie GOG-0240, einer randomisierten, vierarmigen, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie, evaluiert.

Insgesamt wurden 452 Patienten randomisiert und erhielten entweder:

- Paclitaxel 135 mg/m² intravenös über 24 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 2, alle 3 Wochen; oder
  Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 2 alle 3 Wochen; oder
  Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 1 alle 3 Wochen

Tabelle 22: Wirksamkeitsergebnisse[1,2] der Studie GOG-0213

Primärer Endpunkt		
Gesamtüberleben (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medianes OS (Monate)	37,3	42,6
Hazard Ratio (95-%-KI) (eCRF)[a]	0,823 [KI: 0,680; 0,996]	
p-Wert	0,0447	
Hazard Ratio (95-%-KI) (Registrierungsformular)[b]	0,838 [KI: 0,693; 1,014]	
p-Wert	0,0683	
Sekundärer Endpunkt		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medianes PFS (Monate)	10,2	13,8
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,613 [KI: 0,521; 0,721]	
p-Wert	< 0,0001	

[1] Finale Analyse [2] Tumorbeurteilung und Bewertung des Ansprechens wurden von den Prüfärzten anhand der GOG-RECIST-Kriterien (Revidierte RECIST-Leitlinie [Version 1.1] Eur J Cancer. 2009; 45: 228Y247) durchgeführt.

[a] Die Schätzung der Hazard Ratio erfolgte gemäß Cox Proportional Hazards-Modell, stratifiziert nach Dauer des platinfreien Intervalls vor der Aufnahme in die Studie gemäß eCRF (= *electronic case report form*) und sekundärem chirurgischem Debulking-Status Ja/Nein (Ja = randomisiert für eine Zytoreduktion oder randomisiert für keine Zytoreduktion; Nein = kein Kandidat für oder keine Einwilligung zu einer Zytoreduktion). [b] stratifiziert nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls vor Aufnahme in diese Studie anhand des Registrierungsformulars und sekundärem chirurgischem Debulking-Status Ja/Nein.

Tabelle 23: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MO22224

Primärer Endpunkt		
Progressionsfreies Überleben*		
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Median (Monate)	3,4	6,7
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,379 [0,296; 0,485]	
p-Wert	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte		
Objektive Ansprechrate**		
	CT (n = 144)	CT+BV (n = 142)
Patienten mit objektivem Ansprechen	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-Wert	0,0007	
Gesamtüberleben (OS) (finale Analyse)***		
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Medianes OS (Monate)	13,3	16,6
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,870 [0,678; 1,116]	
p-Wert	0,2711	

Bei allen in dieser Tabelle aufgeführten Analysen handelt es sich um stratifizierte Analysen.
* Die Primäranalyse wurde mit Stichtag 14. November 2011 durchgeführt.
** Randomisierte Patienten mit messbarer Erkrankung zu Behandlungsbeginn.
*** Die finale Analyse des OS wurde durchgeführt, nachdem 266 Todesfälle, was 73,7 % der eingeschlossenen Patienten entspricht, beobachtet wurden.

- Paclitaxel 135 mg/m² intravenös über 24 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 2 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 2 alle 3 Wochen; oder
  Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 2 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 2 alle 3 Wochen; oder
  Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Cisplatin 50 mg/m² intravenös an Tag 1 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 1 alle 3 Wochen
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Topotecan

0,75 mg/m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1 – 3 alle 3 Wochen

- Paclitaxel 175 mg/m² intravenös über 3 Stunden an Tag 1 und Topotecan 0,75 mg/m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1 – 3 plus Bevacizumab 15 mg/kg intravenös an Tag 1 alle 3 Wochen

Geeignete Patienten hatten ein persistierendes, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom, ein adenosquamöses Karzinom oder ein Adenokarzinom des Gebärmutterhalses, das nicht durch eine kurative Operation und/oder Strahlentherapie behandelbar war. Die Patienten hatten zuvor noch keine Behandlung mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten.

Das Durchschnittsalter betrug 46,0 Jahre (zwischen 20 und 83 Jahren) in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 48,0 Jahre (zwischen 22 und 85 Jahren) in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe; dabei waren 9,3 % der Patienten in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 7,5 % der Patienten in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe älter als 65 Jahre.

Von den zu Studienbeginn randomisierten 452 Patienten war die Mehrzahl weiß (80,0 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 75,3 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), hatte ein Plattenepithelkarzinom (67,1 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 69,6 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), eine persistierende/rezidivierende Erkrankung (83,6 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 82,8 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), an 1 – 2 Stellen Metastasen (72,0 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 76,2 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe), eine Lymphknotenbeteiligung (50,2 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 56,4 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe) und ein platinfreies Intervall ≥ 6 Monaten (72,5 % in der mit Chemotherapie allein behandelten Gruppe und 64,4 % in der mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelten Gruppe).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten PFS und die objektive Ansprechrate. Die Ergebnisse der Primäranalyse und der Nachfolgeanalyse sind aufgeteilt nach Bevacizumab-Behandlung und Studienbehandlung in Tabelle 25 bzw. Tabelle 26 dargestellt.

Siehe Tabelle 25 und Tabelle 26 auf Seite 25

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Bevacizumab von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen beim Mammakarzinom, beim Adenokarzinom des Kolons und des Rektums, beim Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Karzinom), beim Nierenzell- und Nierenbeckenkarzinom (mit Ausnahme des Nephroblastoms, der Nephroblastomatose, des klarzelligen Sarkoms, des mesoblastischen Nephroms, des medullären Nierenkarzinoms und des Rhabdoidtumors der Niere), beim Ovarialkarzinom (mit Ausnahme des Rhab-

Tabelle 24: Exploratorische PFS- und OS-Analysen nach Chemotherapiekohorte

	CT	CT+BV
Paclitaxel	n = 115	
Medianes PFS (Monate)	3,9	9,2
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,47 [0,31; 0,72]	
Medianes OS (Monate)	13,2	22,4
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecan	n = 120	
Medianes PFS (Monate)	2,1	6,2
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medianes OS (Monate)	13,3	13,8
Hazard Ratio (95-%-KI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
Medianes PFS (Monate)	3,5	5,1
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medianes OS (Monate)	14,1	13,7
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Tabelle 25: Wirksamkeitsergebnisse der Studie GOG-0240 nach Bevacizumab-Behandlung

	Chemotherapie (n = 225)	Chemotherapie + Bevacizumab (n = 227)
Primärer Endpunkt		
Gesamtüberleben – Primäranalyse[6]		
Median (Monate)[1]	12,9	16,8
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-Wert[5] = 0,0132)	
Gesamtüberleben – Nachfolgeanalyse[7]		
Median (Monate)[1]	13,3	16,8
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-Wert[5,8] = 0,0126)	
Sekundäre Endpunkte		
Progressionsfreies Überleben – Primäranalyse[6]		
Medianes PFS (Monate)[1]	6,0	8,3
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-Wert[5] < 0,0001)	
Bestes Gesamtansprechen – Primäranalyse[6]		
Responder (Ansprechrate[2])	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95-%-KI für Ansprechraten[3]	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Unterschied in Ansprechraten	11,60 %	
95-%-KI für Unterschied in Ansprechraten[4]	[2,4 %; 20,8 %]	
p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	0,0117	

1 Kaplan-Meier-Schätzungen
2 Patienten und Prozentsatz von Patienten mit bestem Gesamtansprechen auf der Basis eines bestätigten CR oder PR; Prozentsatz berechnet auf Patienten mit messbarer Erkrankung bei Behandlungsbeginn.
3 95-%-KI für eine Einstichproben-Binominalvariable unter Anwendung der Pearson-Clopper-Methode
4 Approximatives 95-%-KI für Differenz zweier Ansprechraten unter Anwendung der Hauck-Anderson-Methode
5 Log-Rank-Test (stratifiziert)
6 Die Primäranalyse wurde mit Stichtag 12. Dezember 2012 durchgeführt und wird als finale Analyse betrachtet.
7 Die Nachfolgeanalyse wurde mit Stichtag 7. März 2014 durchgeführt.
8 Die p-Werte sind nur zu erläuternden Zwecken ausgewiesen.

Tabelle 26: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie GOG-0240 nach Studienbehandlung

Behandlungsvergleich	Andere Faktoren	Gesamtüberleben – Primäranalyse[1] Hazard Ratio (95-%-KI)	Gesamtüberleben – Nachfolgeanalyse[2] Hazard Ratio (95-%-KI)
Bevacizumab *vs.* kein Bevacizumab	Cisplatin + Paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 *vs.* 14,3 Monate; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 *vs.* 15,0 Monate; p = 0,0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 *vs.* 11,9 Monate; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 *vs.* 12,0 Monate; p = 0,1342)
Topotecan + Paclitaxel *vs.* Cisplatin + Paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 *vs.* 17,5 Monate; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 *vs.* 17,5 Monate; p = 0,3769)
	kein Bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 *vs.* 14,3 Monate; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 *vs.* 15,0 Monate; p = 0,6267)

[1] Die Primäranalyse wurde mit Stichtag 12. Dezember 2012 durchgeführt und wird als finale Analyse betrachtet.
[2] Die Nachfolgeanalyse wurde mit Stichtag 7. März 2014 durchgeführt; die p-Werte sind nur zu erläuternden Zwecken ausgewiesen.

domyosarkoms und von Keimzelltumoren), beim Eileiterkarzinom (mit Ausnahme des Rhabdomyosarkoms und von Keimzelltumoren), beim Peritonealkarzinom (mit Ausnahme von Blastomen und Sarkomen) und Zervix- und Gebärmutterkarzinom freigestellt.

Höhergradiges Gliom

In zwei früheren Studien wurde bei insgesamt 30 Kindern, die älter als 3 Jahre waren und die rezidivierende oder progrediente, hochgradige Gliome hatten, bei einer Behandlung mit Bevacizumab und Irinotecan (CPT-11) keine Antitumoraktivität beobachtet. Die vorliegenden Informationen reichen zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der Behandlung von neu diagnostizierten, hochgradigen Gliomen bei Kindern nicht aus.

- In der einarmigen Studie PBTC-022 wurden 18 Kinder mit rezidivierenden oder progredienten, hochgradigen Non-Pons-Gliomen, davon 8 Kinder mit Glioblastom vom WHO-Grad IV, 9 mit anaplastischem Astrozytom vom Grad III und 1 Kind mit anaplastischem Oligodendrogliom vom Grad III mit 10 mg/kg Bevacizumab im Abstand von 2 Wochen und dann mit Bevacizumab in Kombination mit 125 mg/m² – 350 mg/m² CPT-11 einmal alle 2 Wochen bis zur Progression behandelt. Die radiologischen Untersuchungen zeigten kein objektives (partielles oder vollständiges) Ansprechen nach den Macdonald-Kriterien. Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen waren unter anderem arterielle Hypertonie und Fatigue sowie Ischämien im ZNS mit akuten neurologischen Ausfällen.
- In einer einzelnen retrospektiven Institutserhebung wurden in den Jahren 2005 – 2008 nacheinander 12 Kinder mit rezidivierenden oder progredienten, hochgradigen Gliomen, davon 3 vom WHO-Grad IV und 9 vom Grad III, mit 10 mg/kg Bevacizumab und 125 mg/m² Irinotecan alle 2 Wochen behandelt. Hierbei gab es in 2 Fällen ein partielles Ansprechen nach den Macdonald-Kriterien, aber kein vollständiges Ansprechen.

In einer randomisierten Phase-II-Studie (BO25041) wurden insgesamt 121 Patienten im Alter von ≥ 3 Jahren bis < 18 Jahren mit neu diagnostiziertem supratentoriellem oder infratentoriellem, zerebellarem oder pedunkulärem hochgradigem Gliom (HGG) postoperativ mit einer Strahlentherapie (RT) und adjuvantem Temozolomid (T) mit und ohne Bevacizumab behandelt: 10 mg/kg alle 2 Wochen i. v.

Der primäre Endpunkt, nämlich der Nachweis einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (*Event Free Survival* [EFS]) (bewertet durch ein zentrales radiologisches Bewertungskomitee (*Central Radiology Review Committee* [CRRC]), wurde in dieser Studie nicht erreicht, wenn Bevacizumab zusätzlich im RT/T-Arm gegeben wurde, verglichen mit RT/T allein (HR = 1,44; 95-%-KI: 0,90; 2,30). Diese Ergebnisse stimmten mit denen von verschiedenen Sensitivitätsanalysen und mit denen von klinisch relevanten Subgruppen überein. Die Ergebnisse für alle sekundären Endpunkte (Prüfarzt bewertetes ereignisfreies Überleben, Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben) stimmten dahingehend überein, dass eine Verbesserung mit der Zugabe von Bevacizumab im RT/T-Arm nicht assoziiert war, verglichen mit dem RT/T-Arm allein.

In der klinischen Studie BO25041 zeigte die Zugabe von Bevacizumab zu RT/T bei 60 auswertbaren pädiatrischen Patienten mit neu diagnostiziertem supratentoriellem und infratentoriellem bzw. zerebellärem sowie pedunkulärem höhergradigem Gliom (HGG) keinen klinischen Nutzen (für Informationen zur pädiatrischen Anwendung siehe Abschnitt 4.2).

Weichteilsarkom

In einer randomisierten Phase-II-Studie (BO20924) wurden insgesamt 154 Patienten im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom mit der Standardtherapie (Einleitung IVADO/IVA ± lokale Therapie gefolgt von der Erhaltung mit Vinorelbin und Cyclophosphamid) mit oder ohne Bevacizumab (2,5 mg/kg/Woche) über eine Gesamtbehandlungsdauer von ca. 18 Monaten behandelt. Zum Zeitpunkt der finalen Primäranalyse zeigte der primäre Endpunkt ereignisfreies Überleben (*Event Free Survival* [EFS]) nach einer unabhängigen zentralen Bewertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen mit einer HR von 0,93 (95-%-KI: 0,61; 1,41; p-Wert = 0,72). Der Unterschied in der Gesamtansprechrate, der unabhängig zentral bewertet wurde, war zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den wenigen Patienten, die einen auswertbaren Tumor zu Behandlungsbeginn und ein nachgewiesenes Ansprechen vor Erhalt einer beliebigen lokalen Therapie hatten, 18 % (KI: 0,6 %, 35,3 %): 27/75 Patienten (36,0 %, 95-%-KI: 25,2 %, 47,9 %) im Chemo-Arm und 34/63 Patienten (54,0 %, 95-%-KI: 40,9 %, 66,6 %) im Bev+Chemo-Arm. Die finalen Analysen des OS zeigten in dieser Patientenpopulation keinen signifikanten klinischen Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie.

In der klinischen Studie BO20924 zeigte die Zugabe von Bevacizumab zur Standardbehandlung bei 71 auswertbaren pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren) mit metastasiertem Rhabdomyosarkom und Nicht-Rhabdomyosarkom Weichteilsarkom keinen klinischen Nutzen (für Informationen zur pädiatrischen Anwendung siehe Abschnitt 4.2).

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, einschließlich unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Grad ≥ 3, war in den beiden Behandlungsarmen ähnlich. In keinem der Behandlungsarme führten unerwünschte Ereignisse zum Tod; alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Die Zugabe von Bevacizumab zur multimodalen Standardtherapie schien in dieser pädiatrischen Population vertragen worden zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Daten für Bevacizumab stammen aus zehn klinischen Studien bei Patienten mit soliden Tumoren. In sämtlichen klinischen Prüfungen wurde Bevacizumab als intravenöse Infusion appliziert. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich nach der Verträglichkeit, mit einer Dauer von 90 Minuten für die erste Infusion. Die Pharmakokinetik von Bevacizumab war in einem Dosisbereich von 1 mg/kg bis 10 mg/kg linear.

Verteilung

Das Volumen des zentralen Kompartiments (V_c) betrug üblicherweise bei weiblichen Patienten 2,73 Liter und bei männlichen Patienten 3,28 Liter. Diese Werte befinden sich in dem Bereich, der für Immunglobuline G und andere monoklonale Antikörper beschrieben wurde. Das Volumen des peripheren Kompartiments (V_p) betrug bei Anwendung von Bevacizumab in Kombination mit zytostatischen Wirkstoffen üblicherweise bei weiblichen Patienten 1,69 Liter und bei männlichen Patienten 2,35 Liter. Nach der Korrektur entsprechend dem Körpergewicht hatten die männlichen Patienten einen höheren V_c-Wert (+ 20 %) als die Frauen.

Biotransformation

Die Auswertung des Metabolismus von Bevacizumab bei Kaninchen nach einer intravenösen Einmaldosis von 125I-Bevacizumab weist darauf hin, dass dessen Stoffwechselprofil dem eines nativen, nicht VEGF-bindenden IgG-Moleküls entspricht. Bevacizumab wird ähnlich wie endogenes IgG metabolisiert und eliminiert, d. h. der Abbau erfolgt hauptsächlich proteolytisch überall im Körper, einschließlich der Endothelzellen, und die Elimination beruht nicht primär auf den Nieren und der Leber. Die Bindung des IgG an den FcRn-Rezeptor führt zu einem Schutz vor zellulärer Metabolisierung und zu einer langen terminalen Halbwertszeit.

Elimination

Die Clearance beträgt bei weiblichen Patienten durchschnittlich 0,188 Liter/Tag und bei männlichen Patienten durchschnittlich 0,220 Liter/Tag. Nach Korrektur entsprechend dem Körpergewicht hatten die männlichen Patienten eine höhere Bevacizumab-Clearance (+ 17 %) als die Frauen. Nach dem Zwei-Kompartiment-Modell beträgt die Eliminationshalbwertszeit für weibliche Patienten üblicherweise 18 Tage und für männliche Patienten 20 Tage.

Ein niedriger Albuminwert und eine hohe Tumorlast sind grundsätzlich Indikatoren für die Schwere der Erkrankung. Die Bevacizumab-Clearance war bei Patienten mit niedrigen Serumalbuminwerten um 30 % schneller und bei Patienten mit höherer Tumorlast um 7 % schneller als bei einem durchschnittlichen Patienten mit medianen Werten für Albumin und Tumorlast.

Pharmakokinetik bei speziellen Gruppen

Die Populationspharmakokinetik wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Hinblick auf die Auswirkungen von demographischen Merkmalen untersucht. Bei Erwachsenen zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten altersabhängigen Unterschied bei der Pharmakokinetik von Bevacizumab.

Niereninsuffizienz

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Bevacizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, da die Nieren nicht Hauptorgan für die Verstoffwechselung oder die Ausscheidung von Bevacizumab sind.

Leberinsuffizienz

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Bevacizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt, da die Leber nicht Hauptorgan für die Verstoffwechselung oder die Ausscheidung von Bevacizumab ist.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Bevacizumab wurde anhand von 4 klinischen Studien bei 152 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (7 Monate bis 21 Jahre; 5,9 kg bis 125 kg) unter Verwendung eines populationspharmakokinetischen (PopulationsPK)-Modells ausgewertet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse zeigen, dass die Clearance und das Verteilungsvolumen von Bevacizumab vergleichbar zwischen pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten waren, wenn sie auf das Körpergewicht normiert wurden, mit einer abnehmenden Tendenz der Exposition bei zurückgehendem Körpergewicht. Das Alter war nicht mit der Pharmakokinetik von Bevacizumab assoziiert, wenn das Körpergewicht berücksichtigt wurde.

Die Pharmakokinetik von Bevacizumab wurde mittels des pädiatrischen PopulationsPK-Modells bei 70 Patienten in der Studie BO20924 (1,4 Jahre bis 17,6 Jahre; 11,6 kg bis 77,5 kg) und bei 59 Patienten in der Studie BO25041 (1 Jahr bis 17 Jahre; 11,2 kg bis 82,3 kg) gut charakterisiert. In der Studie BO20924 war die Exposition von Bevacizumab allgemein niedriger, verglichen mit einem typischen erwachsenen Patienten unter der gleichen Dosis. In der Studie BO25041 war die Exposition von Bevacizumab ähnlich, verglichen mit einem typischen Erwachsenen unter der gleichen Dosis. In beiden Studien nahm die Tendenz der Exposition von Bevacizumab mit zurückgehendem Körpergewicht ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen bei Cynomolgus-Makaken wurden bei Jungtieren mit offenen Wachstumsfugen Epiphysendysplasien beobachtet, und zwar mit Bevacizumab-Konzentrationen im Serum, die im Mittel unter den Werten lagen, die mit den empfohlenen humantherapeutischen Serumkonzentrationen zu erwarten sind. Beim Kaninchen hemmte Bevacizumab die Wundheilung in Dosierungen unter dem vorgeschlagenen klinischen Dosisniveau. Die Auswirkungen auf die Wundheilung waren nachweislich vollständig reversibel.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und karzinogenen Potenzials von Bevacizumab durchgeführt.

Es wurden keine speziellen Studien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses auf die Fruchtbarkeit durchgeführt. Es kann jedoch eine unerwünschte Wirkung auf die weibliche Fruchtbarkeit erwartet werden, weil in Toxizitätsstudien bei wiederholter Verabreichung bei Tieren gezeigt wurde, dass die Reifung der Ovarfollikel gehemmt wird, Gelbkörperchen reduziert sind oder ganz fehlen und daher die Ovar- und Uterusgewichte reduziert und auch die Zahl der Menstruationszyklen verringert sind.

Bevacizumab hat sich bei Applikation beim Kaninchen als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Zu den beobachteten Wirkungen zählten die Reduzierung des Körpergewichts von Muttertieren und Feten, eine erhöhte Zahl von Fetusresorptionen und eine erhöhte Häufigkeit von spezifischen fetalen Wachstums- und Skelettmissbildungen. Unerwünschte Wirkungen auf die Feten wurden bei allen untersuchten Dosisstärken beobachtet, wobei die niedrigste Dosis zu durchschnittlichen Serumkonzentrationen führte, die etwa 3-mal höher sind als bei Menschen, die alle 2 Wochen 5 mg/kg erhalten. Informationen zu fetalen Missbildungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, stehen in Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ zur Verfügung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

ά, ά-Trehalose 2 H_2O
Natriumphosphat
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Bei Verdünnung mit Glucoselösungen (5 %) wurde ein konzentrationsabhängiges Abbauprofil von Bevacizumab festgestellt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche (ungeöffnet)

4 Jahre (100 mg / 4 ml)
4 Jahre (400 mg / 16 ml)

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde über einen Zeitraum von bis zu 60 Tagen bei 2 °C bis 8 °C nach Verdünnung und über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei Temperaturen von höchstens 30 °C in 0,9%iger (9 mg/ml) Kochsalzlösung zur Injektion nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit Stopfen (Chlorbutylgummi). Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bevacizumab.
Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen.

16 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit Stopfen (Chlorbutylgummi). Eine Durchstechflasche enthält 400 mg Bevacizumab.
Packungen mit 1, 2 und 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vegzelma ist durch entsprechend ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten, um zu gewährleisten, dass die zubereitete Lösung steril bleibt. Zur Zubereitung von Vegzelma sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Die erforderliche Menge Bevacizumab ist zu entnehmen und mit 0,9%iger (9 mg/ml) Kochsalzlösung zur Injektion auf das gewünschte Applikationsvolumen zu verdünnen. Die Konzentration der resultierenden Bevacizumab-Lösung sollte im Bereich 1,4 mg/ml bis 16,5 mg/ml liegen. In den meisten Fällen kann die erforderliche Menge an Vegzelma mit 0,9%iger Kochsalzinjektionslösung auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnt werden.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor Applikation optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Vegzelma und Polyolefin-Beuteln oder Infusions-Sets beobachtet.

Vegzelma ist zur einmaligen Anwendung bestimmt, da das Produkt keine Konservierungsmittel enthält. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Vegzelma 100 mg

EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

Vegzelma 400 mg

EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004
EU/1/22/1667/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
61348 Bad Homburg vor der Höhe
Tel: 030 346494150
E-Mail: infoDE@celltrionhc.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt