

## ავასტინი®

### ბევაცუმაბი

#### ანტინეოპლაზმური საშუალება

##### 1. აღწერილობა

##### 1.1. ფარმაკო-თერაპევტული ჯგუფი

#### ანტინეოპლაზმური საშუალება

TC კოდი:

L01X C07

##### 1.2. გამოშვების ფორმა

კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარის დასამზადებლად

##### 1.3. გამოყენების წესები

გამჭვირვალედან ოდნავ ოპალესცენირებულამდე, უფეროდან ღია ყავისფერამდე, სტერილური სითხე ინტრავენული (ი.ვ.) ინფუზიისთვის.

ავასტინი არ არის შექმნილი მინისებრ სხეულში შესაყვანად (იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები)

##### 1.4. სტერილობა / რადიოაქტიური ნივთიერებების შემცველობა

სტერილური

##### 1.5. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ბევაცუმაბი (ჰუმანიზებული ანტი-VEGF მონოკლონური ანტისხეული).

ავასტინი გამოდის 100მგ. და 400 მგ. კონსერვანტისგან თავისუფალ, ერთჯერადი გამოყენების ფლაკონებში რომელიც შეიცავს 4მლ. ამ 16მლ. ავასტინს (25მგ/მლ).

ავასტინის თითოეული 100მგ. ფლაკონი შეიცავს 100მგ. ბევაცუმაბს.

ავასტინის თითოეული 400მგ. ფლაკონი შეიცავს 400მგ. ბევაცუმაბს.

შემავსებლებისთვის იხილეთ თავი 4.1. შემავსებლების სია.

## 2. კლინიკური თვისებები

### 2.1. თერაპიული ჩვენებები: **სწორი ნაწლავის – კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომა (mCRC)**

ავასტინი, ფტორპირიმიდინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია სწორი ნაწლავის ან კოლინჯის კარცინომის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ.

### **ადგილობრივად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კარცინომა (mBC)**

ავასტინი, ტაქსანის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია, როგორც პირველი რიგის პრეპარატი ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებისათვის.

### **ადგილობრივად გავრცელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC)**

ავასტინი, პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია როგორც პირველი რიგის მკურნალობა ფილტვის არარეზექტაბელური, ადგილობრივად გავრცელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური არასქვამოზური, არანვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში

### **შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კარცინომა (mRCC)**

ავასტინი ინტერფერონ ალფა 2a-სთან კომბინაციაში, ნაჩვენებია როგორც პირველი რიგის პრეპარატი იმ პაციენტებში რომლებსაც აქვთ თირკმელუჯრედოვანი შორს წასული და/ან მეტასტაზური კიბო.

### **ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის IV ხარისხი) – გლიობლასტომა**

ავასტინი, როგორც ცალკეული საშუალება ან ირინოტეკანთან კომბინაციაში, ნაჩვენებია , გლიობლასტომის სამკურნალოდ პაციენტებში სიმსივნის რეციდივის ან პროგრესირების შემთხვევაში.

საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პირველადი პერიტონეული სიმსივნე

ავასტინი, კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში ნაჩვენებია როგორც პირველი ხაზის მკურნალობა საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პირველადი პერიტონეული სიმსივნეების დროს.

ავასტინი კარბოპლატინთან და გემციტაბინთან კომბინაციაში ნაჩვენებია მორეციდივე, პლატინისადმი მგრძობიარე, ეპითელური საკვერცხის, ფალოპის მილის ან პირველადი პერიტონეული კიბოს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ.

ავასტინი პაკლიტაქსელთან, ტოპოტეკანთან ან პეგილირებულ ლიპოსომურ დოქსორუბინთან კომბინაციაში, ნაჩვენებია მორეციდივე, პლატინისადმი მგრძობიარე, ეპითელური საკვერცხის, ფალოპის მილის ან პირველადი პერიტონეული კიბოს მქონე იმ პაციენტთა სამკურნალოდ, რომლებსაც მანამდე მიღებული აქვთ ქიმიოთერაპიის არაუმეტეს ორი რეჟიმისა.

### **საშვილოსნოს ყელის კიბო**

ავასტინი პაკლიტაქსელთან და ცისპლატინთან, ან პაკლიტაქსელთან და ტოპოტეკანთან კომბინაციაში ნაჩვენებია საშვილოსნოს ყელის პერსისტენტული, მორეციდივე ან მეტასტაზური კიბოს სამკურნალოდ.

## **2.2. დოზირება და მიღების წესი**

### **ზოგადი**

ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტით ჩანაცვლება უნდა მოხდეს მკურნალი ექიმის კონსულტაციის საფუძველზე.

ავასტინი უნდა მომზადდეს ჯანდაცვის მუშაკის მიერ ასეპტიკის წესების დაცვით (იხ. თავი 4.3 სპეციალური ინსტრუქციები, გამოყენების, მოხმარებისა და უტილიზაციისთვის).

ავასტინის პირველი დოზა შეყვანილ უნდა იქნას 90 წუთიანი ი/ვ ინფუზიის სახით. კარგი ამტანობის შემთხვევაში, მეორე დოზის შეყვანა შესაძლებელია 60 წუთიანი ინფუზიით. 60-წუთიანი ინფუზიის კარგად ატანის შემთხვევაში შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება შემცირდეს 30 წუთამდე.

ავასტინის დოზის შემცირება გვერდითი მოვლენების შემთხვევებში არ არის რეკომენდებული. თუ საჭიროა, ავასტინის მიღება უნდა იქნას ან სამუდამოდ შეწყვეტილი ან დროებით შეჩერებული როგორც აღწერილია თავში 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

სწორი ნაწლავის – კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომა (mCRC))

ინტრავენული ინფუზიის გზით მიღებული ავასტინის რეკომენდებული დოზაა:

მკურნალობის პირველი ხაზში: 5 მგ/კგ სხეულის მასაზე მიიღება 2 კვირაში ერთხელ ან 7.5 მგ/კგ სხეულის მასაზე მიიღება 3 კვირაში ერთხელ

მკურნალობის მეორე ხაზში: 5 მგ/კგ ან 10 მგ/კგ სხეულის მასაზე მიიღება 2 კვირაში ერთხელ ან 7,5 მგ/კგ ან 15 მგ/კგ სხეულის მასაზე მიიღება 3 კვირაში ერთხელ

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე. პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს, შეუძლიათ მისი მიღება გააგრძელონ პირველი პროგრესირების შემდეგ (იხ. ნაწილი 3.1.2, კვლევა ML18147).

### **ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ტუქუს კიბო (mC)**

ავასტინის რეკომენდებული დოზა არის 10 მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 კვირაში ერთხელ ან 15 მგ/კგ სხეულის მასაზე 3 კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

**ადგილობრივად გავრცელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC)**

ავასტინის მიღება ხდება პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად მაქსიმუმ მკურნალობის 6 ციკლის მანძილზე; შემდეგ ავასტინი მიიღება ცალკე, დაავადების პროგრესირებამდე.

ავასტინის რეკომენდებული დოზა, როდესაც გამოიყენება ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად არის სხეულის მასის 7.5 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით.

ავასტინის რეკომენდებული დოზა, როდესაც გამოიყენება კარბოპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად არის სხეულის მასის 15 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით.

**შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კიბო (mRCC)**

ავასტინის რეკომენდებული დოზა არის 10 მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

**ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის IV ხარისხი) – გლიობლასტომა**

ავასტინის რეკომენდებული დოზაა სხეულის მასის 10 მგ/კგ 2 კვირაში ერთხელ ან 15მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ი/ვ ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე..

**ეპითელური საკვერცხის, ფალოპის მილის და პირველადი პერიტონეული კიბო**

ავასტინის ინტრავენური ინფუზიის რეკომენდებული დოზები შემდეგია.

*პირველი მკურნალობა:* ხაზის კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსერლთან ერთად მკურნალობის ექვსი ციკლის მანძილზე, რასაც მოსდევს ავასტინის იზოლირებული გამოყენება 15 თვის განმავლობაში ან დაავადების პროგრესირებამდე (იმის მიხედვით რომელი მომენტი დგება უფრო ადრე).

*მორეციდივე მკურნალობა:* დაავადების პლატინისადმი მგრძობიარე: 15 მგ/კგ სხეულის წონაზე 3 კვირაში ერთჯერ, კარბოპლატინთან და გემციტაბინთან კომბინაციაში, 6 ციკლის მანძილზე და მაქსიმუმ 10 ციკლამდე, შემდეგ კი ავასტინის იზოლირებული მიღება ხანგრძლივად, დაავადების პროგრესირებამდე.

პლატინისადმი რეზისტენტული:

10 მგ/კგ სხეულის წონაზე, 2 კვირაში ერთჯერ ერთერთ შემდეგთაგან- პაკლიტაქსელთან, ტოპოტეკანთან (ყოველკვირეულად) ან პეგილირებულ ლიპოსომურ დოქსორუბიცინთან, კომბინაციაში (იხ. ნაწილი 3.1.2, კვლევაში MO22224 ქიმიოთერაპიის რეჟიმები).

აღნიშნულის ალტერნატივა შემდეგია: 15 მგ/კგ 3 კვირაში ერთჯერ კომბინაციაში ტოპოტეკანთან, რომელიც მიიღება 1-5 დღეს

ყოველ 3 კვირაში (იხ. ნაწილი 3.1.2, კვლევაში MO22224 ქიმიოთერაპიის რეჟიმები).

მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

### **საშვილოსნოს ყელის კიბო**

ავასტინი მიიღება კომბინაციაში ერთერთ ქიმიოთერაპიულ რეჟიმთან ერთად: პაკლიტაქსელი და ცისპლატინი ან პაკლიტაქსელი და ტოპოტეკანი (იხ. ქიმიოთერაპიული რეჟიმების დეტალები ნაწილში 3.1.2 კვლევა GOG-0240).

ავასტინის რეკომენდებული დოზაა 15 მგ/კგ სხეულის წონაზე ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ ინტრავენური ინფუზიის სახით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

#### **2.2.1. დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები**

ბავშვები და მოზარდები: ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებსა და მოზარდებში არ არის დადგენილი.

ხანდაზმულები: ხანდაზმულებში დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის ფუნქციის დარღვევა: ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში, თირკმლის ფუნქციის დარღვევით, არ არის შესწავლილი.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა: ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევით, არ არის შესწავლილი.

#### **2.3. უკუჩვენებები**

ავასტინი უკუნაჩვენებია პაციენტებში ვისაც აქვთ მომატებული მგრძნობელობა:

- პრეპარატის რომელიმე კომპონენტზე
- ჩინური ზაზუნას საკვერცხის უჯრედებზე ან სხვა ადამიანის როკომბინანტულ ან ჰუმანიზებულ ანტისხეულებზე.

#### **2.4. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

#### 2.4.1. ზოგადი

მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტების სავაჭრო სახელწოდება გარკვევით უნდა იყოს ჩანერილი ავადმყოფის სამედიცინო ისტორიაში.

გასტროინტესტენალური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია და ფისტულა

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ გასტროინტესტენალური პერფორაციის (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები ([2.6 არასასურველი ეფექტები]) და ნაღვლის ბუშტის (ასევე იხ. თავი 2.6.2 მარკეტინგის შემდგომი [2.6 არასასურველი ეფექტები]) პერფორაციის მომატებული რისკის ქვეშ. ავასტინი სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ გასტროინტესტენალური პერფორაცია.

ფისტულა არა გასტროინტესტენალური (Non GI) (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ ფისტულას განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 (არასასურველი ეფექტები)]).

ავასტინი სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ TE - ტრაქეობოფაგეალური ფისტულა ან IV ხარისხის ნებისმიერი ფისტულა. შეზღუდული ინფორმაცია არსებობს ავასტინის გაგრძელების შესახებ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სხვა სახის ფისტულა. შინაგანი ფისტულის დროს, რომელიც არ განვითარებულა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ავასტინით მკურნალობის შეწყვეტა უნდა მოხდეს.

სისხლდენა (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ სისხლდენის, განსაკუთრებით სიმსივნესთან ასოცირებულის, განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]) სისხლდენა. ავასტინით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც

განუვითარდებათ მე-3 ან მე-4 ხარისხის სისხლისდენა ავასტინის მკურნალობის დროს.

პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ არანამკურნალები CNS-ის (ცენტრალური ნერვული სისტემა) მეტასტაზები, პროცედურების ან ნიშნებისა და სიმპტომების სურათის გათვალისწინებით რუტინულად იყვნენ ამორთულნი ავასტინის კლინიკურ ცდებიდან. ამიტომ, CNS სისხლდენის რისკი პროსპექტულად არ ყოფილა შეფასებული რანდომიზებულ კლინიკურ ცდებში (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები [სისხლდენა]]). საჭიროა მოხდეს პაციენტების მონიტორინგი CNS სისხლდენის ნიშნებსა და სიმპტომებიზე. ავასტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს ინტრაკრანიალური (ქალის შიდა) სისხლდენის შემთხვევაში.

არ არსებობს ინფორმაცია ავასტინის უსათრთხოებაზე იმ პაციენტებში ვისაც აქვთ კონგენიტალური ჰემორაგიული დიათეზი, შეძენილი კოაგულოპათია ან იმ პაციენტებში რომლებიც, იღებენ ანტიკოაგულანტების სრულ დოზას თრომბოციტოპენიის სამკურნალოდ ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე, იმიტომ რომ ასეთი პაციენტები ამორთულნი იყვნენ კლინიკური კვლევებიდან. ამიტომ ავასტინით მკურნალობის დაწყება ასეთ პაციენტებში განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა მოხდეს. თუმცა, იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ ვენური თრომბოზი ავასტინით მკურნალობის დროს, არ ყოფილა მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის სისხლდენის გახშირებული შემთხვევები, ვარტარინისა და ავასტინის სრული დოზით ერთდროული მკურნალობისას.

მინისებრ სხეულში (ინტრავიტრეალური) გამოყენებისას განვითარებული თვალის მძიმე ინფექციები (იხ. ნაწილი 2.6.2 მარკეტინგის შემდგომი [2.6 არასასურველი ეფექტები])

კიბოთი დაავადებული პაციენტების ი/ვ მკურნალობისათვის განკუთვნილი ავასტინის არასათანადო, ინტრავიტრეალური გამოყენებისას აღწერილია თვალის სერიოზული არასასურველი ეფექტების ცალკეული და ჯგუფური შემთხვევები (ინფექციური ენდოფთალმიტის და თვალის სხვა ანთებითი მდგომარეობების ჩათვლით). ზოგიერთ შემთხვევაში შედეგად განვითარდა მხედველობის სხვადასხვა ხარისხის დაქვეითება და შეუქცევადი სიბრმავეც კი.



პულმონური სისხლდენა / ჰემოპტიზისი (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები, არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, შეიძლება იყვნენ სერიოზული და ზოგ შემთხვევაში ფატალური, პულმონური სისხლდენის/ჰემოპტიზისის რისკის ქვეშ (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] სისხლდენა). პაციენტებს ვისაც ახლო პერიოდში ჰქონდათ პულმონური სისხლდენა/ჰემოპტიზისი ( $>1/2$  ჩაის კოვზი წითელი სისხლი) არ უნდა ჩაუტარდეთ ავასტინით მკურნალობა.

### ჰიპერტენზია

ჰიპერტენზიის გახშირებული შემთხვევები იქნა აღწერილი პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ავასტინით მკურნალობა. კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებს რომ ჰიპერტენზიის სიხშირე დოზაზე დამოკიდებული მოვლენაა. ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე, უნდა მოხდეს უკვე არსებული ჰიპერტენზიის ადექვატური კონტროლი. არ არსებობს ინფორმაცია ავასტინის ეფექტზე იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გაუკონტროლებელი ჰიპერტენზია ავასტინით მკურნალობის დაწყების დროს. ვასტინით მკურნალობის დროს რეკომენდებულია სისხლის წნევის მონიტორინგი (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

უმეტეს შემთხვევებში, ჰიპერტენზია ადექვატურად კონტროლდებოდა ინდივიდუალური პაციენტისათვის შესაფერისი, სტანდარტული ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებით. ავასტინით მკურნალობა უნდა იქნას შეწყვეტილი სამუდამოდ თუ სამედიცინოდ მნიშვნელოვანი ჰიპერტენზიის კონტროლი ვერ ხერხდება ადექვატური ანტიჰიპერტენზიული თერაპიით, ან თუ პაციენტს განუვითარდა ჰიპერტენზიული კრიზი ან ჰიპერტენზიული ენცეფალოპათია (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური ცდები და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

### შექცევადი უკანა ენცეფალოპათიური სინდრომი (PRES)

ავასტინით ნამკურნალევ პაციენტთა შორის აღწერილი იქნა უკანაენცეფალოპათიური სინდრომის (PRES) განვითარების იშვიათი შემთხვევები. ეს არის იშვიათი ნევროლოგიური დარღვევა, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს მათ შორის შემდეგი ნიშნებითა და სიმპტომებით: გულყრები, თავის ტკივილი, მენტალური დარღვევები,

მხედველობის დარღვევა, ან კორტიკალური სიბრმავე, ასოცირებული ჰიპერტენზიით ან მის გარეშე. (PRES) -ის დიაგნოზის დადასტურება უნდა მოხდეს თავის ტვინის ტომოგრაფიით, უმჯობესია მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (მრტ). პაციენტებში, ვისაც განუვითარდებათ (PRES), კონკრეტული სიმპტომების მკურნალობა, მათ შორის ჰიპერტენზიის კონტროლი არის რეკომენდებული ავასტინის შეწყვეტასთან ერთად. ავასტინით მკურნალობის განახლების უსაფრთხოება იმ პაციენტებში, ვისაც მანამდე განუვითარდა (PRES), არ არის ცნობილი (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

არტერიული თრომბოემბოლიზმი

კლინიკურ კვლევებში არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები, მათ შორის ცერებროვასკულარული დარღვევები, გარდამავალი იშემიური შეტევა (TIA) და მიოკარდიალური ინფარქტი (TIA) იყო უფრო ხშირი იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას.

ავასტინი უნდა იქნას სამუდამოდ შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები.

პაციენტები რომლებიც იღებენ ავასტინსა და ქიმიოთერაპიას ერთად, აქვთ არტერიული თრომბოემბოლიზმის ან ღიაბეტის ისტორია და არიან 65 წელს ზევით, არიან არტერიული თრომბოემბოლიზმის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინის თერაპიის დროს. სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი, როდესაც განიხილება ასეთი პაციენტების ავასტინით მკურნალობა.

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან ერთად და აქვთ ანამნეზში არტერიული თრომბოემბოლიზმი ან არიან 65 წელზე უფროსი ასაკის, არიან ავასტინით მკურნალობის განმავლობაში არტერიული თრომბოემბოლიზმის განვითარების უფრო მეტი რისკის ქვეშ. ამ პაციენტებში ავასტინით მკურნალობა დიდი სიფრთხილით უნდა მოხდეს.

ვენური თრომბოემბოლიზმი (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)

ავასტინით მკურნალობისას პაციენტები შეიძლება იყვნენ ვენური თრომბოემბოლიის, მათ შორის პულმონური ემბოლიზმის, განვითარების რისკის ქვეშ. ავასტინი უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, ვისაც აქვთ სიცოცხლისთვის საშიში (მე-4 ხარისხის) ვენური თრომბოემბოლური გართულება პულმონური ემბოლიზმის ჩათვლით, ხოლო პაციენტებს < მე-3 ხარისხით, უნდა გაეწიოთ მონიტორინგი.

გულის შეგუბებითი უკმარისობა (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)

კლინიკური კვლევები დროს დაფიქსირებული იქნა გულის შეგუბებითი უკმარისობის (CHF) შემთხვევები. სიმპტომები ვარიირებდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ასიმპტომატური კლებიდან მანიფესტირებულ (CHF) -მდე, რომელიც საჭიროებდა მკურნალობას ან ჰოსპიტალიზაციას.

ავასტინით მკურნალობა სანიროა სიფრთხილით ისეთი პაციენტებში რომლებსაც აქვთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულსისხლძარღვთა დაავადება, ისეთი როგორიც არის წინასწარ არსებული კორონარული არტერიის დაავადება, ან გულის შეგუბებით უკმარისობა .

პაციენტთა უმრავლესობას რომლებსაც განუვითარდათ (CHF) , ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო და მანამდე იყვნენ ნამკურნალევი ანთრაციკლინით, ან ჩატარებული ჰქონდათ წინა რადიოთერაპია გულმკერდის მარცხენა კედელზე, ან აღენიშნებოდათ (CHF) -ის სხვა რისკ-ფაქტორები.

პაციენტებში AVF3694გ-ით რომლებსაც მიღებული ჰქონდათ მკურნალობა ანთრაციკლინით და ვისაც მანამდე არ მიუღიათ ანთრაციკლინი, ნებისმიერი ხარისხის (CHF) -ის ზრდა არ ყოფილა შემჩნეული იმ ჯგუფში რომელიც იღებდა ანთრაციკლინს + ბევაცაზუმაბს იმ ჯგუფთან შედარებით რომელიც იღებდა მხოლოდ ანთრაციკლინს. მე-3-ე ხარისხის (CHF) -ის უფრო ხშირი შემთხვევები იქნა დაფიქსირებული იმ ჯგუფში რომელიც იღებდა ბევაცაზუმაბს ქემოთერაპიასთან კომბინაციაში, ვიდრე მხოლოდ ქემოთერაპიის მიმღებ ჯგუფში. ეს შეესაბამება სხვა კვლევების შედეგებს, სადაც ხდებოდა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა ანთრაციკლინის პარალელურად მიღების გარეშე (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

ნეიტროპენია

მომატებული სიხშირე მწვავე ნეიტროპენიის, ფებრილური ნეიტროპენიის ან ინფექციისა მწვავე ნეიტროპენიით (ფატალური შემთხვევების ჩათვლით), იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ მკურნალობას რაიმე მიელოტოქსიური ქიმიოთერაპიისა და ავასტინის კომბინაციით, განსხვავებით იმ პაციენტებისგან, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას.

#### ჭრილობის შეხორცება

ავასტინმა შეიძლება უარყოფითი ზეგავლენა იქონიოს ჭრილობის შეხორცებაზე. ავასტინით მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული დიდი ქირურგიული ოპერაციიდან 28 დღის განმავლობაში ან ვიდრე არ მოხდება ჭრილობის სრული შეხორცება. იმ პაციენტებს, რომლებსაც ჭრილობის შეხორცება გართულებული აქვთ, ავასტინით მკურნალობის დროს, ავასტინი უნდა შეუწყდეთ ვიდრე ჭრილობა სრულად არ შეხორცდება. ავასტინით მკურნალობა უნდა იქნას შეჩერებული გეგმიური ოპერაციის დროს (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

ავასტინით მკურნალობის ფონზე აღწერილია მანეკროზებელი ფასციიტის იშვიათი შემთხვევები, ფატალური შემთხვევების ჩათვლით. ისინი ჩვეულებრივ მეორადი ხასიათისაა ჭრილობის შეხორცების გართულებების, გასტროინტესტინური პერფორაციის ან ფისტულის ჩამოყალიბების შემდეგ. მანეკროზებელი ფასციიტის განვითარების შემთხვევაში ავასტინით თერაპია უნდა შეწყდეს და პაციენტს დაუყოვნებლივ დაენიშნოს სათანადო მკურნალობა (იხ. ასევე თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

#### პროტეინურია (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)

კლინიკურ კვლევებში, პროტეინურიის შემთხვევების სიხშირე მაღალი იყო იმ პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. მე-4 ხარისხის პროტეინურია (ნეფროზული სინდრომი) იყო იშვიათი ავასტინის მიმღებ პაციენტებში. მე-4 ხარისხის პროტეინურიის შემთხვევაში, ავასტინით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა იქნას შეჩერებული.

მომატებული მგრძობელობის რეაქცია, ინფუზიის რეაქცია (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები])

პაციენტები შეიძლება იყვნენ ინფუზიის / მომატებული მგრძობელობის რეაქციის განვითარების რისკის ქვეშ. რეკომენდებულია პაციენტებზე ახლო დაკვირვება ბევაცციზუმაბის მიღების დროს და მის შემდგომაც ისევე როგორც რეკომენდებულია ნებისმიერი თერაპიული ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეულის ინფუზიის დროს. თუ რეაქცია აღინიშნება, ინფუზია უნდა იქნას შეწყვეტილი და შესაბამისი მკურნალობა უნდა იქნას ჩატარებული. სისტემური წინა პრე-მედიკაცია არ არის საჭირო.

საკვერცხის უკმარისობა, შვილოსნობის უნარი (იხ. თავი 2.5.1 ორსულობა [2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში] და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])

ავასტინმა შეიძლება შეასუსტოს ქალის შვილოსნობის უნარი. ამიტომ, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალთან, ავასტინით მკურნალობის დაწყების წინ უნდა იქნას განხილული შვილოსნობის თავიდან აცილების სტრატეგიები.

2.4.2. ავტომობილის და სხვა მანქანა - დანადგარების მართვის უნარი

ავტომობილის და სხვა მანქანა - დანადგარის მართვის უნარზე რაიმე გავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა. თუმცა არ არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს ავასტინის გავლენაზე ავტომობილის ან სხვა მანქანა - დანადგარების მართვის უნარზე და აზროვნების უნარზე.

2.4.3. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ანტინეოპლასტური ნივთიერებების ეფექტი ბევაცციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით არ გამოვლენილა რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება

ავასტინსა და მასთან ერთად მიღებულ ქიმიოთერაპიას შორის. არ ყოფილა სტატისტიკურად სარწმუნო ან კლინიკურად რელევანტური სხვაობა ავასტინის კლირანსისა იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინით მონოთერაპიას იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ინტერფერონ ალფა 2ა-სთან ან სხვა ქიმიოთერაპიასთან (IFL, 5-FU/LV, კარბოპლატინ - პაკლიტაქსელი, კაპეციტაბინი დოქსორუბიცინი ან ცისპლატინი/გემციტაბინი) კომბინაციაში.

ბევაციზუმაბის ეფექტი სხვა ანტინეოპლასტური ნივთიერებების ფარმაკოკინეტიკაზე

წამლის წამალზე ურთიერთქმედების კვლევის შედეგები, AVF3135გ, არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ირინოტეკანისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების SN38-ის ფარმაკოკინეტიკაზე.

NP18587-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკაზე, ასევე ოქსალიპლატინის ფარმაკოკინეტიკაზე, რაც განისაზღვრება თავისუფალი და სრული პლატინის განზომილებით.

BO17705-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ინტერფერონ ალფა 2ა-ს ფარმაკოკინეტიკაზე.

BO17704-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პაციენტებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებების და შეზღუდული ნიმუშების გამო, BO17704-ის შედეგები არ გვაძლევს მყარ დასკვნების გაკეთების საშუალებას ბევაციზუმაბის ზეგავლენაზე გემციტაბინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ბევაციზუმაბისა და სუნიტინიბის მალაქის კომბინაცია

ორ კლინიკურ კვლევაში თირკმლუჯრედოვანი მეტასტაზური კარცინომის მქონე პაციენტებში, მიკროანგიოპათური ჰემოლიზური ანემია (MAHA) იქნა აღნიშნული ბევაცეზუმბისა (10 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში) და სუნიტიბის მალატის (50მგ დღეში) კომბინაციით ნამკურნალებ 19-დან 7 პაციენტში (10მგ/კგ ორ კვირაში ერთხელ).

MAHA არის ჰემოლიზური დარღვევა რომელიც გამოიხატება წითელი უჯრედის ფრაგმენტაციით, ანემიითა და თრომბოციტოპენიით. დამატებით, ჰიპერტენზია (მათ შორის ჰიპერტენზიული კრიზი), მომატებული კრეატინი, და ნევროლოგიური სიმპტომები იქნა აღნიშნული ზოგიერთ პაციენტში. ყველა ეს აღმოჩენა შეეცვალა იყო ბევაცეზუმბისა და სუნიტიბის მალატის შეჩერებით (იხ. ჰიპერტენზია, პროტეინურია, 2.4.1 თავში [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

#### რადიოთერაპია

ქიმიოთერაპიის (თემოზოლომიდი), რადიოთერაპიისა და ავასტინის ერთდროული გამოყენება შესწავლილი იქნა ფართო მასშტაბიან, III ფაზის, რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში BO21990, რომელშიც ჩართულნი იყვნენ პაციენტები ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით. ავასტინის უსაფრთხოების პროფილი აღმოჩნდა ისეთივე, როგორც იყო სხვა კვლევებში.

რადიოთერაპიისა და ავასტინის ერთდროულად მიღების უსაფრთხოება და ეფექტურობა სხვა ჩვენებებისათვის არ არის განსაზღვრული.

## 2.5. გამოყენება მოსახლეობის სპეციალურ ჯგუფებში

### 2.5.1. ორსულობა

ანგიოგენეზი ცნობილია როგორც კრიტიკულად მნიშვნელოვანი ნაყოფის განვითარებისთვის. ანგიოგენეზის დათრგუნვამ ავასტინის მიღების შემდგომ შეიძლება ნეგატიურად იმოქმედოს ორსულობაზე.

არ არსებობს ორსული ქალების მონაწილეობით ჩატარებული ადექვატური ან კარგად კონტროლირებული კვლევა (იხ. თავი 3.3.4 ტერატოგენობა[3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება]). ცნობილია, რომ I კვეტოს პლაცენტის ბარიერს, და ავასტინს შეუძლია ანგიოგენეზის დათრგუნვა ნაყოფში. ამიტომ, ავასტინი არ უნდა იქნას გამოყენებული

ორსულობის დროს. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, შესაფერისი კონტრაცეფტიული ზომები არის რეკომენდებული ავასტინის თერაპიის დროს. ფარმაკოკინეტიკის გათვალისწინებით, კონტრაცეფტიული ზომები რეკომენდებულია 6 თვის მანძილზე ავასტინის ბოლო დოზის მიღებიდან.

ფერტილობა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 უსაფრთხოება და სიფრთხილის ზომები] და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])

ცხოველებზე ცატარებულმა გამნმეორებიტი დოზირების უსაფრთხოების კვლევებმა აჩვენა, რომ ბევაციზუმბმა შესაძლოა ქალის ფერტილობაზე უარყოფითი გავლენა იქონიოს (იხ. თავი 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება). პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ 295 ქალის მონაწილეობით ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევები უფრო ხშირი იყო ბევაციზუმბის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბევაციზუმბიტ მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ პაციენტთა უმრავლესობაში მოხდა საკვერცხეების ფუნქციის აღდგენა. ბევაციზუმბის ხანგრძლივი მიღების გავლენა ფერტილობაზე უცნობია.

#### 1.1.1. ლაქტაცია

არ არის ცნობილი ხდება თუ არა ბევაციზუმბის გამოყოფა ადამიანის რძეში. იმის გამო რომ დედის I<sub>g</sub> -ს სეკრეცია ხდება რძეში და ავასტინს შეუძლია ავნოს ბავშვის ზრდასა და განვითარებას, ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა შეწყვიტონ ძუძუთი კვება ავასტინით თერაპიის დროს. ძუძუთი კვება არ არის რეკომენდებული 6 თვის მანძილზე ავასტინის ბოლო დოზის მიღებიდან.

#### 1.1.2. პედიატრიული გამოყენება

ბავშვებსა და მოზარდებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის დადგენილი. ავასტინის გამოყენება 18 წელზე უმცროსი ასაკის პაციენტებში ნებადართული არ არის. გამოქვეყნებული შეტყობინებების თანახმად, 18 წელზე ახალგაზრდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს, დაფიქსირებულია ძვლის ნეკროზის შემთხვევები სხვადასხვა ადგილას, გარდა ქვედა ყბისა (იხ. ნაწილი 3.3.5 სხვა, ფიზიკური განვითარება).

#### 1.1.3. გერიატრიული გამოყენება



იხილეთ თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები) არტერიალური თრომბოემბოლიზმის ქვეთავი.

#### 1.1.4. თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი.

#### 1.1.5. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი.

### 1.2. არასასურველი ეფექტები

#### 1.2.1. კლინიკური კვლევები

კლინიკური კვლევები ჩატარდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ავთვისებიანი დაავადებები და მკურნალობას უტარებოდნენ ავასტინით, ძირითადად ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. ამ თავში მოცემულია დაახლოებით 5000 პაციენტზე ჩატარებული უსაფრთხოების პროფილის კვლევის შედეგები. პოსტ-მარკეტინგული გამოცდილებისთვის იხ. თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი (2.6 არასასურველი ეფექტები). იხ. თავი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები (3.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები) ძირითადი კვლევების დეტალებისთვის, მათ შორის კვლევის გეგმა და ეფექტურობის ძირითადი შედეგები.

წამლის ყველაზე სერიოზული უარყოფითი რეაქციები იყო:

- გასტროინტესტენალური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]
- სისხლდენა, მათ შორის პულმონალური სისხლდენა/ჰემოპტიზისი, რომელიც უფრო ხშირია SC C პაციენტებში [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]
- არტერიული თრომბოემბოლიზმი [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]

კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებს რომ ჰიპერტენზიისა და პროტეინურიის გამოვლინებები ავასტინით თერაპიის დროს არის დოზაზე დამოკიდებული.

კლინიკურ ცდებში, ავასტინის მკურნალობის მიმღებ პაციენტებში, ყველაზე ხშირად გამოვლენილი წამლის უარყოფითი რეაქცია იყო ჰიპერტენზია, დაღლილობა ან სისუსტე, ფაღარათი და მუცლის ტკივილი.

ცხრილი 1 მოიცავს წამალთან ასოცირებული უარყოფითი ეფექტების ჩამონათვალს სხვადასხვა ჩვენებით ავასტინით მკურნალობისას ქიმიოთერაპიის სხვადასხვა რეჟიმებთან კომბინაციაში. ეს რეაქციები აღინიშნა მინიმუმ 2%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (CI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციებით) ან მინიმუმ 20%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან (NCI-CTC 1-5 ხარისხის რეაქციებით), ძირითადი კლინიკური კვლევებიდან ერთში მაინც. წამლის უარყოფითი რეაქციები, რომლებიც მოცემულია ამ ცხრილში, ხვდებიან შემდეგ კატეგორიებში (ძალიან ხშირი [ $> 10\%$ ] და ხშირი ( $> 1\% - < 10\%$ )). წამლის უარყოფითი რეაქციები დამატებულია შესაბამის კატეგორიაში ქვევით მოცემულ ცხრილში ყველაზე ხშირი შემთხვევის მიხედვით მთავარი კლინიკური კვლევებიდან ერთში მაინც. თითოეული ჯგუფში წამლის უარყოფითი რეაქციები მოცემულია კლებადი სერიოზულობის მიხედვით. ზოგიერთი უარყოფითი რეაქცია არის ქიმიო თერაპიასთან ასოცირებული ხშირი რეაქცია (მაგ. ხელისგულ - ტერფის ერთროდისესთემიის სინდრომი კაპეციტაბინთან და პერიფერულ სენსორული ნევროპათია პაკლიტაქსელთან ან ოქსალიპლატინთან), თუმცა, არ არის გამორიცხული მისი გაძლიერება ავასტინით მკურნალობის ფონზე.

**ცხრილი 1 პრეპარატის ძალიან ხშირი და ხშირი არასასურველი რეაქციები**

ორგანოთა სისტემა (SOC)	NCI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციები ( $\geq 2\%$ სხვაობა შესასწავლ ჯგუფებზე ერთ კლინიკურ კვლევაში მაინც)		ყველა სახის რეაქცია (10 % სხვაობა შესასწავლ ჯგუფებზე ერთ კლინიკურ კვლევაში მაინც)
	ძალიან ხშირი	ხშირი	ძალიან ხშირი
ინფექცია და ინფესტაცია		სეფსისი აბსცესი	

		ინფექცია	
<b>სისხლისა და ლიმფური სისტემის ფუნქციის დარღვევა</b>	ფებრილური ნეიტროპენია ლეიკოპენია ნეიტროპენია თრომბოციტოპენია	ანემია	
<b>მეტაბოლიზმისა და კვების ფუნქციის დარღვევა</b>		დეჰიდრატაცია	ანორექსია
<b>ნერვული სისტემის დისფუნქცია</b>	პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია	ცერებროვასკულური ინციდენტები გულის წასვლა ძილიანობა თავის ტკივილი	გემოს შეგრძნების დარღვევა თავის ტკივილი
<b>თვალის ფუნქციის დარღვევა</b>			თვალის ფუნქციის დარღვევა მომატებული ცრემლდენა
<b>კარდიოლოგიური დარღვევები</b>		გულის შეგუბებითი უკმარისობა სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია	
<b>სისხლძარღვთა ფუნქციის დარღვევა</b>	ჰიპერტენზია	არტერიული თრომბოემბოლიზმი ღრმა ვენის თრომბოზი სისხლდენა	ჰიპერტენზია
<b>სასუნთქი,</b>		პულმონური	სუნთქვის

<i>გულმკერდის და შუასაყრის ფუნქციის დარღვევა</i>		ემბოლიზმი სუნთქვის დარღვევა ჰიპოქსია ცხვირიდან სისხლდენა	დარღვევა ცხვირიდან სისხლდენა რინიტი
<i>გასტროინტესტინური დარღვევები</i>	ფალარათი გულისრევა ღებინება	ნაწლავის პერფორაცია ნაწლავთა გაუვალობა ნაწლავთა ობსტრუქცია მუცლის ტკივილი კუჭ-ნაწლავის ფუნქციის დარღვევა სტომატიტი	შეკრულობა სტომატიტი კოლინჯის სისხლდენა
<i>ენდოკრინული დარღვევები</i>			საკვერცხის უკმარისობა*
<i>კანისა და კანქვეშა ქსოვილის ფუნქციის დარღვევა</i>		ხელისგულ-ტერფის ერითროლიზესთეზიის სინდრომი	ექსფოლიაციური დერმატიტი კანის სიმშრალე კანის გაუფერულება
<i>ჩონჩხ-კუნთოვანი, შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლის ფუნქციის დარღვევა</i>		კუნთების სისუსტე მიალგია ართრალგია ზურგის ტკივილი	ართრალგია
<i>თირკმლისა და საშარდე გზების</i>		პროტეინურია სასარდე ტრაქტის	პროტეინურია

ფუნქციის დარღვევა		ინფექცია	
<b>ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები</b>	ასთენია და დაღლილობა	ტკივილი ძილიანობა ლორწივანი გარსის ანთება	ცხელება ასთენია ტკივილი ლორწივანი გარსის ანთება

\* 295 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული AVF3077s (NSABP C-08) სუბკვლევებზე დაყრდნობით.

c\*\* რექტო-ვაგინალური ფისტულა ყველაზე ხშირია I-ვაგინალური ფისტულების კატეგორიაში

დამატებითი ინფორმაცია წამლის ზოგიერთ სერიოზულ უარყოფით რეაქციაზე:

ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში CI-CTC (ზოგადი ტოქსიურობის კრიტერიუმი) ტოქსიურობის შეფასებით აღნიშნული იქნა წამლის შემდგომი უარყოფითი რეაქციები. , შენიშნული:

**გასტროინტესტინური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია და ფისტულა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)**

ავასტინის გამოყენება ასოცირებული იყო გასტროინტესტინალური პერფორაციის სერიოზულ შემთხვევებთან. გასტროინტესტინური პერფორაცია დაფიქსირდა კლინიკურ კვლევებში 1%-ზე ნაკლებ შემთხვევებში იმ პაციენტთა შორის, რომლებსაც აქვთ მკერდის მეტასტაზური კიბო ან არასქვამოზური, არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო, 2%-მდე პაციენტებში მეტასტაზური თირკმლის უჯრედოვანი კიბოთი, ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით და საკვერცხის კიბოთი, რომლებიც იღებდნენ პირველი ხაზის მკურნალობას და 2.7%-მდე (გასტროინტესტინური ფისტულის და აბსცესის ჩათვლით) პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი. გასტროინტესტინალური პერფორაციის შემთხვევები ასევე იქნა აღნიშნული პაციენტებში მორეციდივე გლიობლასტომით.

კლინიკურ კვლევებში, სადაც მონაწილეობდნენ პაციენტები საშვილოსნოს ყელის პერსისტირებადი, მორეციდივე ან მეტასტაზური კიბოთი (კვლევა GOG-0240), გასტროინტესტინური პერფორაციის შემთხვევები (ყველა ხარისხის) დაფიქსირდა პაციენტთა 3.2%-ში, რომელთაგან ყველას ცატარებული ქონდა მენჯის სხივური თერაპია.

ამ შემთხვევების გამოვლინებები იყო სხვადასხვა ტიპისა და სიმწვავის, და ვარიანებდა უბრალო რენტგენის სურათზე თავისუფალი ჰაერის აღმოჩენიდან მუცლის ღრუში, რომელიც ალაგდა მკურნალობის გარეშე, კუჭ-ნაწლავის პერფორაციამდე მუცლის ღრუს აბსცესითა და ფატალური შედეგებით. ზოგ შემთხვევებში აღინიშნებოდა თანდართული ინტრააბდომინალური ანთებითი პროცესი, ან კუჭის წყლულოვანი დაავადება, სიმსივნური ნეკროზით, დივერტიკულიტით ან ქემოთერაპიასთან ასოცირებული კოლიტით. მიზემდეგობრივი კავშირი ავასტინსა და ინტრააბდომინალურ ანთებით პროცესსა და კუჭ-ნაწლავის პერფორაციას შორის არ არის დადგენილი.

### **არაგასტროინტესტინური ფისტულა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები)**

ავასტინის გამოყენება ასოცირებული იქნა ფისტულის განვითარების სერიოზულ შემთხვევებთან, მათ შორის შემთხვევებთან რომლებიც დასრულდა სიკვდილით.

კლინიკურ კვლევებში საშილოსნოს ყელის პერსისტირებადი, მორეციდივე ან მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების მონაწილეობით (GOG-240), ავასტინით ნამკურნალევი პაციენტთა 1.8%-ს და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტთა 1.4% -ს, აღენიშნათ არაგასტროინტესტინური, არამედ საშოს, შარდის ბუშტის ან ქალის სასქესო ტრაქტის ფისტულები.

იშვიათად (>0.1%-დან <1%-მდე) აღნიშნებოდა სხვა ტიპის ფისტულები რომელიც მოიცავდა სხეულის სხვა ნაწილებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გარდა (მაგ.ბრონქოპლევრული,ბილიარული ფისტულა). ფისტულა ასევე იქნა აღნიშნული პოსტ-მარკეტინგულ პერიოდში.

ფისტულის განვითარება დაფიქსირებული იქნა მკურნალობის პროცესში, სხვადასხვა დროს : ავასტინით მკურნალობის ერთი კვირის და ერთ წელზე მეტი პერიოდის შემდეგაც. შემთხვევათა უმრავლესობა მკურნალობის პორველი 6 თვის განმავლობაში გამოვლინდა.

### **სისხლდენა**

კლინიკურ კვლევებში, ნებუსმიერი ჩვენებისას გამოყენების დროს , NCI-CTC მე-3- მე-5 ხარისხის სისხლდენების სერთო შემთხვევები მერყეობდა 0.4%-დან 5%-მდე ავასტინით ნამკურნალევი პაციენტებში, ქემოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სადაც შემთხვევების დონე იყო 0-დან 2.9%-მდე. სისხლდენის შემთხვევები რომლებიც იქნა აღნიშნული ავასტინის კლინიკური

კვლევების დროს ძირითადად იყო სიმსივნესთან ასოცირებული (იხ. ქვევით) სისხლდენები ან მცირე მუკოკუტანური სისხლდენები (მაგ. ეპისტაქსისი).

სიმსივნესთან-ასოცირებული სისხლდენა

მნიშვნელოვანი ან დიდი პულმონური სისხლდენა/ჰემოფტიზისი იყო შენიშნული ძირითადად არა-წვრილუჯრედოვანი ფილტვის სიმსივნის (NSCLC) მქონე პაციენტების კვლევაში. შესაძლო რისკ-ფაქტორები მოიცავდა უჯრედების სქვამოზურ ჰისტოლოგიას, მკურნალობას რეგმატიზმისა და ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით, მკურნალობას ანტიკოაგულანტებით, წინა რადიოთერაპიას, ავასტინით თერაპიას, ათერსკლეროზის წინა სამედიცინო ისტორიას, სიმსივნის ცენტრალური მდებარეობას და ღრუების გაჩენას სიმსივნეში თერაპიამდე ან მის განმავლობაში. პაციენტები არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის სიმსივნით ცნობილი სქვამოზური ჰისტოლოგიით ან შერეული უჯრედული ტიპით, ამორთული იყვნენ შემდგომი კვლევებიდან, ხოლო პაციენტები სიმსივნის უცნობი ჰისტოლოგიით ჩართულნი იყვნენ ამ კვლევებში.

პაციენტებში არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, გამოკლებით სქვამოზური ჰისტოლოგიისა, ყველა ხარისხის შემთხვევათა სიხშირე იყო 9%-მდე ავასტინი ქიმიოთერაპიით ნამკურნალე პაციენტებში, და 5% მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ნამკურნალე პაციენტებში. მე-3-მე-5 ხარისხის შემთხვევები დაფიქსირდა იმ პაციენტთა 2,3%-ში, ვინც იტარებდა მკურნალობას ავასტინი ქიმიოთერაპიის კომბინაციით, განსხვავებით <1%-სა, რომელიც აღინიშნა მხოლოდ ქემოთერაპიით ნამკურნალე პაციენტებში. დიდი ან მასიური პულმონური სისხლდენა/ჰემოფტიზისი შეიძლება განვითარდეს მოულოდნელად. ასეთი პულმონალური სისხლდენის ორი მესამედი დასრულდა ფატალური შედეგით (იხ. 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

გასტროინტესნეტალური სისხლდენა, მათ შორის კოლინჯის სისხლდენა და მელენა იყო დაფიქსირებული კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში, და იქნა შეფასებული როგორც სიმსივნესთან ასოცირებული სისხლდენა.

სიმსივნესთან ასოცირებული სისხლდენა იშვიათ შემთხვევებში იქნა დაფიქსირებული სიმსივნის სხვა ტიპებისა და ლოკალიზაციისას და მოიცავდა ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენის შემთხვევებს იმ პაციენტებში ვისაც ჰქონდათ ცენტრალური ნერვული სისტემის მეტასტაზები და გლიობლასტომა.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენის შემთხვევები ცნს მეტასტაზების მქონე, ბევაციზუმაბით ნამკურნალევი პაციენტებში არ ყოფილა პროსპექტულად შესწავლილი რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში. 13 დასრულებული რანდომიზებული კლინიკურ კვლევის რეტროსპექტული ანალიზის მონაცემებით პაციენტებში სხვადასხვა ტიპის სიმსივნით, 3 პაციენტს 91-დან (3.3%) ტვინის მეტასტაზებით განუვითარდა ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენა (ყველა მე-4 ხარისხის) ბევაციზუმაბით მკურნალობის დროს, ხოლო 1 პაციენტს (მე-5 ხარისხის) 96 პაციენტიდან (1%) რომლებიც არ იღებდნენ ბევაციზუმაბს. ორ მიმდინარე კვლევაში პაციენტებში, ნამკურნალები ცენტრალური ნერვული სისტემის მეტასტაზებით, ერთი შემთხვევა მე-2 ხარისხის სისხლდენისა იყო შემჩნეული ბევაციზუმაბით ნამკურნალებ 83 სუბიექტში (1.2%) შუალედური უსაფრთხოების ანალიზის დროს.

ინტრაკრანიალური (ქალის შიდა) სისხლდენა შეიძლება განვითარდეს იმ პაციენტებში გლიობლასტომის რეციდივით. კვლევაში AVF3708გ, ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენა იყო აღნიშნული 2.4% (2/84) მხოლოდ ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში (პირველი ხარისხი); და 3.8%-ში (3/79) მათ შორის, ვინც იყვნენ ნამკურნალები ავასტინითა და ირინოტეკანით (1, 2 და 4 ხარისხი).

ავასტინის ყველა კლინიკურ კვლევაში, მუკოკუტანური სისხლდენა იყო შემჩნეული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 50%-ში. ყველაზე ხშირად იყო ჩI-ჩთჩ პირველი ხარისხის ეპისტექსისი რომელიც გაგრძელდა 5 წუთზე ნაკლები, შეწყდა სამედიცინო ჩარევის გარეშე და არ საჭიროებდა ავასტინის მკურნალობის რეჟიმის შეცვლას. კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებენ, რომ მუკოკუტანური სისხლდენების შემთხვევათა უმეტესობა (მაგ. ეპისტექსისი) შესაძლოა იყოს დოზაზე დამოკიდებული.

ასევე აღინიშნა უფრო იშვიათი მცირე მუკოკუტანური სისხლდენის შემთხვევები სხეულის სხვა ადგილებიდან, როგორც არის გინგიური სისხლდენა და ვაგინალური სისხლდენა.

ჰიპერტენზია (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])

ჰიპერტენზიის (ყველა ხარისხის) მომატებული სიხშირე 34%-მდე იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას ავასტინით, შედარებით 14%-სა საკონტროლო ჯგუფში. კლინიკურ კვლევებში ყველა ჩვენების მიხედვით მესამე და მეოთხე ხარისხის ჩI-ჩთჩ ჰიპერტენზიის



საერთო შემთხვევები, იმ პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ავასტინს, მერყეობდა 0.4%-დან 17.9%-მდე. მე-4 ხარისხის ჰიპერტენზია (ჰიპერტენზიული კრიზი) აღინიშნა ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების თითქმის 1.0%-ში, ხოლო 0.2%-ში მხოლოდ ქიმიოთერაპიის ჯგუფში.

ჰიპერტენზია ზოგადად იყო ადექვატურად კონტროლირებადი ორალური ანტი-ჰიპერტენზიული პრეპარატებით, ისეთებით როგორცაა ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები, დიურეტიკები და კალციუმის არხის ბლოკატორები. შემთხვევები იშვიათად მოითხოვდა ავასტინის მიღების შეწყვეტას ან ჰოსპიტალიზაციას.

ჰიპერტენზიული ენცეფლოპათიის იშვიათი შემთხვევები იქნა აღნიშნული, ზოგი მათგანი იყო ფატალური (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]). ავასტინთან ასოცირებული ჰიპერტენზიის რისკი არ იყო კორელაციაში პაციენტის სანყის ზოგად მდგომარეობასთან, არსებულ დაავადებასთან ან პარალელურ თერაპიასთან.

უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის სინდრომი (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები ])

ერთ კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირებული იქნა უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის ორი შემთხვევა (0.8%). სიმპტომატიკა ჩვეულებრივ გაივლის ან უმჯობესდება რამოდენიმე დღეში, თუმცა ზოგიერთ პაციენტს შესაძლოა ნევროლოგიური ნარჩენი მოვლენები აღენიშნოს.

## **თრომბოემბოლიზმი**

### **არტერიული თრომბოემბოლიზმი**

არტერიული თრომბოემბოლიზმის მომატებული სიხშირე, მათ შორის ცერებროვასკულარული შემთხვევები, მიოკარდიუმის დაზიანება, გარდამავალი იშემიური შეტევები, და სხვა არტერიული თრომბოემბოლიური შემთხვევები, იქნა აღნიშნული პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ ავასტინით მკურნალობას სხვადასხვა ჩვენების გამო.

კლინიკურ კვლევებში, შემთხვევების საერთო დონე იყო 5.9% ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში, შედარებით 1.7%-სა ქიმიოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფში. ფატალური შედეგი იქნა აღნიშნული ავასტინისა და ქიმიოთერაპიის მიმღები პაციენტების 0.8%-ში, შედარებით 0.5%-სა მხოლოდ ქიმიოთერაპიის ჯგუფში. ცერებროვასკულარული შემთხვევები (მათ შორის გარდამავალი იშემიური შეტევები) იყო აღნიშნული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 2.3%-ში, შედარებით 0.5%-სა საკონტროლო ჯგუფში: მიოკარდიუმის დაზიანება

იყო აღნიშნული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 1.4%-ში შედარებით 0,7%-სა - საკონტროლო ჯგუფში.

კლინიკურ კვლევაში, AVF2192g, ჩართულნი იყვნენ პაციენტები მეტასტაზური კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის კიბოთი, რომლებიც არ იყვნენ ირინოტეკანით მკურნალობის კანდიდატები, ამ საცდელ კვლევაში, არტერიული თრომბოემბოლიის შემთხვევები იქნა აღნიშნული ავასტინის პაციენტების 11%-ში (11/100), შედარებით 5.8%-სა (6/104) ქიმიოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფში.

არაკონტროლირებად კლინიკურ კვლევაში, AVF3708g, რეციდიული გლიობლასტომის მქონე პაციენტების მონაწილეობით, არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები აღინიშნა 6.3% (5/79) -ში პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ირინოტეკანთან კომბინაციაში, ხოლო 4.8% (4/84) -ში იმ პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ავასტინს.

***ვენური თრომბოემბოლიზმი (იხ. ნაწილი 2.4.1 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი)***

კლინიკურ კვლევებში ყველა ჩვენების ჩათვლით, ვენური თრომბოემბოლიზმის საერთო შემთხვევები მერყეობდა 2.8%-დან 17.3%-მდე ავასტინის ჯგუფში შედარებით 3.2%-დან 15.6%-მდე ქემოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფისა. ვენური თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები მოიცავდა ღრმა ვენის თრომბოზსა და პულმონურ ემბოლიზმს.

მე-3 და- მე-5 ხარისხის ვენური თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები იქნა აღნიშნული პაციენტების 7.8%-მდე იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობას გადიოდნენ ქიმიოთერაპიას ბევაცციზუმებით, შედარებით 4.9%-ში იმ პაციენტებისა რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. პაციენტები, რომლებსაც ქონდათ ვენური თრომბოზის შემთხვევები, შეიძლება იყვნენ მისი ხელახლა განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მიღების შემთხვევაში, შედარებით მხოლოდ ქიმიოთერაპიით მკურნალობასთან.

კლინიკურ კვლევაში სასვილოსნოს ყელის პერსისტირებადი, მეორეციდივე ან მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების მონაწილეობით (კვლევა GOG-0240), მე3-5 ხარისხის თრომბოემბოლიური გართულებები აღინიშნა 10.6%-ში იმ პაციენტებისა, რომლებიც მკურნალობდნენ ქიმიოთერაპიით და ბევაცციზუმებით და 5.4% -ში პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას.

კლინიკურ კვლევაში BO21990, მე- 3-5 ხარისხის თრომბოემბოლიზმის მოვლენები აღინიშნა 7.6% -ში პაციენტებისა ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან და

რადიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ხოლო 8.0%-ში პაციენტებისა, რომლებიც მკურნალობდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით.

#### გულის შეგუებითი უკმარისობა

დღემდე ჩატარებულ ავასტინის კლინიკურ კვლევებში, გულის შეგუებითი უკმარისობა (CHF) აღნიშნული იქნა ყველა ჩვენების მქონე პაციენტებს შორის, მაგრამ უმეტესად გამოვლინდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო. III ფაზის ოთხ კვლევაში (AVF2119გ, E2100, BO17708 და AVF3694გ) იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის CHF, იყო აღნიშნული ავასტინისა და ქიმიოთერაპიის კომბინაციით ნამკურნალები პაციენტების 3.5%-ში, შედარებით 0.9%-სა საკონტროლო ჯგუფში. იმ პაციენტებს, რომლებიც კვლევაში AVF3694გ იღებდნენ ანთრაციკლინს ბევაციზუმბთან პარალელურად, მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის CHF-ის შემთხვევები ჰქონდათ თანაბარი ბევაციზუმბისა და საკონტროლო ჯგუფებისა, მეტასტაზური ძუძუს კიბოს სხვა მსგავს ცდებში: 2.9% ანთრაციკლინი + ბევაციზუმბის ჯგუფში და 0% ანთრაციკლინს + პლაცებოს ჯგუფში. დამატებით, AVF3694გ კვლევაში ყველა ხარისხის CHF შემთხვევები იყო მსგავსი ანთრაციკლინს+ავასტინი (6.2%) და ანთრაციკლინს+პლაცებო (6.0%) ჯგუფებში.

პაციენტების უმრავლესობას, რომლებსაც განუვითარდათ გულის შეგუებითი უკმარისობა (CHF) mBC კვლევების დროს, შესაბამისი სამედიცინო თერაპიის შემდეგ აღნიშნათ სიმპტომების და/ან მარცხენა წინაგულის ფუნქციის გაუმჯობესება.

ავასტინის კლინიკური კვლევების უმრავლესობაში, პაციენტები, რომლებსაც უკვე ჰქონდათ II-IV-ს CHF- იყვნენ გამოთიშული კვლევებიდან. შესაბამისად ინფორმაცია არ არსებობს CHF მქონე პოპულაციის რისკების შესახებ.

მანამდე ანთრაციკლინის ექსპოზიცია და/ან დასხივება მკერდის წინა კედელზე შეიძლება იყოს რისკ-ფაქტორი CHF-ის განვითარებისთვის (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

გულის შეგუებითი უკმარისობის სიხშირე მომატებული იყო კლინიკურ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ დიფუზური დიდი უჯრედული ლიმფომის მქონე პაციენტები იმ შემთხვევასი, თუ ისინი იღებდნენ ბევაციზუმბს დოქსორუბიცინის კუმულაციურ დოზასთან ერთად, რომელიც იყო მეტი 300 მგ/მ<sup>2</sup>-ზე. ორივე ჯგუფში გულის შეგუებითი უკმარისობის სიხშირე იყო უფრო

მეტი, ვიდრე დოქსორუბიცინით მკურნალობის დროს ადრე ცნობილი სიხშირე, თუმცა თანაფარდობა იყო უფრო მაღალი R-CHOP ბევაციზუმაბის ჯგუფში.

ჭრილობის შეხორცება (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])

რადგანაც ავასტინს შეუძლია უარყოფითად იმოქმედოს ჭრილობის შეხორცებაზე, პაციენტებს ვისაც ჩაუტარდათ მნიშვნელოვანი ოპერაცია ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე 28 დღით ადრე არ იყვნენ ჩართული III ფაზის კვლევებში.

mCRC-ს კლინიკური ცდების დროს მომატებული რისკი პოსტ-ოპერაციული სისხლდენისა ან ჭრილობის შეხორცების გართულებებისა არ იყო აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ მნიშვნელოვანი ოპერაცია 28 - 60 დღით ადრე ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე. პოსტ-ოპერაციული სისხლდენის მოხშირებული შემთხვევები და ჭრილობის შეხორცების გართულებები გამოვლინდა 60 დღის მანძილზე მნიშვნელოვანი ოპერაციიდან, თუ პაციენტი გადიოდა ავასტინით მკურნალობას ოპერაციის დროს. შემთხვევები მერყეობდა 10%-დან (4/40) 20%-მდე (3/15).

ლოკალურად მორეციდივე და მეტასტაზური ძუძუს კიბოს კვლევებში, მე-3 და მე-5 ხარისხის ჭრილობის შეხორცების გართულებები იქნა აღნიშნული ავასტინის მიმღები პაციენტების 1.1%-მდე, შედარებით 0.9%-სა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებისა.

იმ პაციენტების კვლევებში, ვისაც განუახლდა გლიობლასტომა (კვლევა AVF3708g) პოსტ - ოპერაციული ჭრილობის შეხორცების გართულების (კრანოტომიის ადგილი კიდების გახსნა და ცერებროსპინალური (ზურგის ტვინის) სითხის ჟონვა) შემთხვევები იყო მხოლოდ ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 3.6%-ში და 1.3%-ში იმ პაციენტებისა რომლებიც იღებდნენ ავასტინს პლუს ირინოტეკანს.

პაციენტებში ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით (კვლევა BO21990) მე-3-5 ხარისხის პოსტოპერაციული ჭრილობის შეხორცების გართულებების (კრანოტომიის შემდგომი გართულებების ჩათვლით) ინსიდენსი იყო 1.5% ავასტინის, ქიმიოთერაპიის და რადიოთერაპიის კომბინაციის დროს, ხოლო 0.7% მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით მკურნალობისას.

**პროტეინურია (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])**

კლინიკურ კვლევებში, პროტეინურია იქნა აღნიშნული 0.7%-დან 38%-მდე ავასტინის მიმღებ პაციენტებში. მისი სიმძიმის ხარისხი მერყეობდა კლინიკური ასიმპტომური ფორმიდან და გარდამავალი, პროტეინურიის ნიშნებიდან ნეფროზულ სინდრომამდე. მე-3 ხარისხის პროტეინურია იყო აღნიშნული ნამკურნალევი პაციენტების 8,1%-ში; ხოლო მე-4 ხარისხის პროტეინურია (ნეფროზული სინდრომი) ნამკურნალევი პაციენტების 1.4%-ში.

პაციენტები ჰიპერტენზიის ისტორიით შეიძლება იყვნენ პროტეინურიის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინით მკურნალობის დროს. არის მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს რომ პირველი ხარისხის პროტეინურია შეიძლება იყოს ავასტინის დოზასთან დაკავშირებული. ავასტინის რეკომენდებულია თერაპიის დაწყებამდე, პროტეინურიაზე შემოწმება. კლინიკური კვლევების უმეტესობაში, შარდში ცილის დონემ  $>2\text{გ}/24\text{სთ}$ -ში საჭიროებდა ავასტინით თერაპიის შეჩერებას პროტეინურიის კორექციამდე  $<2\text{გ}/24\text{სთ}$ -ში.

**მომატებული მგრძობელობა, ინფუზიის რეაქციები (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]) და თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები])**

ზოგიერთ კლინიკურ კვლევაში ანაფილაქსიური და ანაფილაქტოიდური ტიპის რეაქციები უფრო ხშირად იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. ამ რეაქციების შემთხვევები ავასტინის ზოგიერთ კლინიკურ კვლევაში ხშირი იყო (ბევაციზუმაბით ნამკურნალევი პაციენტების 5%-მდე).

საკვერცხის უკმარისობა/ფერტილობა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები] და 2.5.1 ორსულობა [2.5 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში])

შესწავლილი იქნა საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევების სიხშირე, რომელიც განისაზღვრებოდა როგორც ამენორეა, რომელიც გრძელდება 3 ან მეტი თვის მანძილზე, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) დონე  $30\text{ MIU/მლ}$  და უარყოფითი -HCG ორსულობის ტესტი. საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევები უფრო ხშირი იყო ბევაციზუმაბის ჯგუფში. ბევაციზუმაბით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ საკვერცხის ფუნქცია აღუდგა ქალების უმრავლესობას. ბევაციზუმაბით ხანგრძლივი მკურნალობის გავლენა ფერტილობაზე უცნობია.

## ხანდაზმული პაციენტები

რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში  $> 65$  წლის ასაკი ასოცირებული იყო არტერიული თრომბემბოლიური მოვლენების, მათ შორის ცერებროვასკულარული მოვლენების, მიოკარდიუმის ინფარქტის და გარდამავალი ცერებრული იშემიის, განვითარების რისკის მატებასთან  $<65$  ასაკის პაციენტებთან შედარებით. (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიტრთხილის ზომები]) და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] თრომბემბოლიზმი). სხვა რეაქციები მომატებული სიხშირით  $65$  წელს ზევით მყოფ პაციენტებში იყო მე-3-მე-4 ხარისხის ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია; ყველა ხარისხის ნეიტროპენია, ფალარათი, ღებინება, თავის ტკივილი და დაღლილობა.

ავასტინთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების (გასტროინტესტინური პერფორაცია, ჭრილობის შეხორცების გართულებები, ჰიპერტენზია, პროტეინურია, სისხლდენა და გულის შეკუმშვებითი უკმარისობა) სიხშირის მატება არ აღნიშნულა კოლინჯის ან სწორი ნაწლავის მეტასტაზირებადი კიბოს მქონე ხანშიშესულ პაციენტებში ( $>65$  წელი) ავასტინით ნამკურნალებ  $65$  ასაკის პაციენტებთან შედარებით.

### 1.1.1.1. ლაბორატორიული ანომალიები

ნეიტროფილების შემცირებული რიცხვი, სისხლის თეთრი უჯრედების შემცირებული რიცხვი და შარდში ცილის არსებობა შეიძლება იყო ასოცირებული ავასტინით მკურნალობასთან.

კლინიკურ კვლევებში, მე-3 და მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული ანომალიების მატების ( $>2\%$ ) შემთხვევები იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იყვნენ ავასტინით ნამკურნალები, შედარებით იმ პაციენტებთან რომლებიც იყვნენ საკონტროლო ჯგუფებში: ჰიპერგლიკემია, შემცირებული ჰემოგლობინი, ჰიპერკალიემია, ჰიპონატრიემია, სისხლის თეთრი უჯრედების რიცხვის კლება, მომატებული პროთრომბინის დრო (თ), ნორმალიზაციის ინდექსი.

### 1.1.1. პოსტმარკეტინგი

**ცხრილი 2 არასასურველი მოვლენები, რომლების აღინიშნა პოსტმარკეტინგულ პერიოდში**

ორგანოტა სისტემის კლასი	მოვლენები (სიხშირე*)
-------------------------	----------------------

<p>ნერვული სისტემა</p>	<p>ჰიპერტენზიული ენცეფალოპათია (ძალიან იშვიათი)(ასევე იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და ნაწილი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი მოვლენები])</p> <p>შექცევადი უკანა ლეიკოენცეფალოპათიის სინდრომი (იშვიათი) (იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)</p>
<p>ვასკულური დარღვევები</p>	<p>თირკმლის თრომბული მიკროანგიოპათია, კლინიკურად გამოვლინდა როგორც პროტეინურია (სიხშირე არ არის ცნობილი). დამატებითი ინფორმაციისთვის პროტეინურიის შესახებ იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და პროტეინურია თავში 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები].</p>
<p>დარღვევები, გულ-მკერდის, მედასტინალური და სასუნთქი სისტემის მხრივ</p> <p>გასტროინტესტინური დარღვევები</p> <p>ჰეპატობილიარული დარღვევები</p> <p>იმუნური სისტემის დარღვევები</p>	<p>ცხვირის ძვირის პერფორაცია (სიხშირე უცნობია)</p> <p>პულმონური ჰიპერტენზია (სიხშირე უცნობია)</p> <p>დისფონია (ხშირი)</p> <p>კუჭის ან ნაწლავის წყლული (სიხშირე უცნობია)</p> <p>ნაღვლის ბუშტის პერფორაცია (სიხშირე არ არის ცნობილი)</p> <p>მომატებული მგრძობელობა, ინფუზიის რეაქცია (სიხშირე არ არის ცნობილი); შემდეგი შესაძლო თანმდევი გამოვლინებებით: დისპნოე/გაძნელებული სუნთქვა,სიმხურვალე/სინითლე/გამონაყარი, ჰიპოტენზია და ჰიპერტენზია, უანგბადით სისხლის გაუჯერებლობა, ტკივილი გულ-მკერდის არეში, ციება და გულსრევის შეგრძნება/ლებინება.</p>
<p>მხედველობის დარღვევები</p>	<p>ინფექციური ენდოფთალმიტი (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა ანთება,</p>

(აღნიშნული იქნა დაუშვებელი ინტრავეიტრული გზით გამოყენებისას)

ისეთი როგორცაა სტერილური ენდოფთალმიტი, უვეიტი და ვიტრიტი (სიხშირე არ არის ცნობილი); ბადურის აშრევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); ბადურის პიგმენტის ეპითელური დარღვევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა მომატებული წნევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა სისხლდენა როგორცაა მინისებური სისხლდენა ან/და ბადურის სისხლდენა (სიხშირე არ არის ცნობილი); კონიუქტივური სისხლდენა (სიხშირე არ არის ცნობილი).

ობსერვაციული მონაცემთა ბაზის კვლევამ<sup>1</sup> რომელიც აღარებდა ავასტინის არასათანადო ინტრავეიტრეალურ და სათანადო გამოყენებას პაციენტებში ასაკობრივი სველი მაკულური დეგენერაციით აჩვენა, რომ ავასტინის მოხმარებასთან ასოცირებული ინტრაოკულური ანთების მომატებული რისკი ( HR: 1.82; 99% CI: 1.20, 2.76) (ინსიდენსით 0.46 შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში; შედარებით 0.26 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში) და კატარაქტის გამო ოპერაციის მომატებული რისკი ( HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (ინსიდენსით 6.33 შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში; შედარებით 5.64 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში).

ავასტინის სხვადასხვაგვარი და არავალიდირებული შერევისის მეთოდების<sup>5</sup>, ასევე შენახვის და არასათანადო გამოყენების გამო, ბევრ პაციენტში აღწერილი იქნა სერიოზული თვალისმიერი გვერდითი ეფექტები (ინფექციური ენდოფთალმიტისა და თვალის სხვა



სისტემური  
მოვლენები  
(აღწერილი  
არასათანადო  
ინტრავეიტრეალური  
გამოყენებისას)

ანთებითი მდგომარეობების ჩათვლით).  
ობსერვაციული მონაცემთა ბაზის კვლევამ<sup>1</sup>  
რომელიც ადარებდა ავასტინის  
არასათანადო ინტრავეიტრეალურ და  
სათანადო გამოყენებას პაციენტებში  
ასაკობრივი სველი მაკულური  
დეგენერაციით აჩვენა, რომ ავასტინის  
გამოყენებასთან ასოცირებულია  
ჰემორაგიული ინსულტის განვითარების  
გაზრდილი რისკი (HR: 1.57; 99% CI: 1.04,  
2.37) (ინსიდენსით 0.41 შემთხვევა  
ყოველპაციენტზე წელიწადში 100;  
შედარებით 0.26 შემთხვევასთან ყოველ 100  
პაციენტზე წელიწადში) და საერთო  
სიკვდილობის გაზრდილი რისკი (HR: 1.11;  
99% CI: 1.01, 1.23) (ინსიდენსით 6.03  
შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე  
წელიწადში ; შედარებით 5.51  
შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე  
წელიწადში). სხვა ობსერვაციულმა კვლევამ  
მსგავსი შედეგები აჩვენა ნებისმიერი  
მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის  
თვალსაზრისით<sup>2</sup>. რანდომიზებულმა  
კონტროლირებულმა კვლევებმა,  
რომლებსაც ხდებოდა პაციენტების  
ასაკობრივი სველი მაკულური  
დეგენერაციით ავასტინის სატანადო და  
არასატანადო გამოყენების შედარება<sup>3</sup>  
აჩვენეს, რომ ავასტინის მოხმარებასთან  
ასოცირებულია სერიოზული სისტემური  
არასასურველი მოვლენები, რომელთაგან  
უმრავლესობა მოითხოვს პაციენტის  
ჰოსპიტალიზაციას (RR 1.29; 95% CI: 1.01,  
1.66) (ინსიდენსი 24.1%; შედარებით 19.0%-  
თან).

დარღვევები  
საყრდენ-  
მამოძრავებელი  
სისტემის  
მხრივ

ავასტინით ნამკურნალევი პაციენტებში  
აღწერილია ქვედა ყბის ოსტეონეკროზის  
შემთხვევები უმეტესწილად  
ბიფოსფონატების თანმხლები ან

<p>ინფექცია და ინფესტაცია</p>	<p>წინამორბედი გამოყენების შემთხვევებში.</p> <p>სხვა მიდამოს ოსტეოართროზის შემთხვევები აღინიშნა ავასტინით ნამკურნალევი პედიატრიულ პაციენტებში (იხ. ნაწილი 2.5.3 პედიატრიული გამოყენება [2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში]).6</p> <p>მანევრობედი ფასციიტი, ჩვეულებრივ მეორადი ხასიათის ჭრილობის შეხორცების გართულებების, გასტროინტესტინური პერფორაციის ან ფისტულის ჩამოყალიბებისა (იშვიათი) (იხ. ასევე თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიტრთხილის ზომები])</p>
-------------------------------	--

\*სადაც დაზუსტებულია, სიხშირე მიღებული იქნა კლინიკური კვლევების მონაცემებიდან.

1 ოწერ ეტ აღ. დვერსე ვენტ ლატეს ოლლოწინგ ინტრავიტრეალ ინჯექციონ ოფ ვასტინ ორ უცენტის ფორ თრეატივგ გე-დელატედ აცულარ ეგენერატიონ ღV 2011, ოსტერ 6644, დატა ონ ფილე

2 ჩურტის , ეტ აღ. დისკს ოფ მორტალიტე, მყოცარდიად ინფარცტიონ, ბლეედინგ, ანდ სტროკე ასსოციატედ წიტჰ ტჰერაპიეს ფორ აგე-რელატედ მაცულარ დეგენერატიონ. რცჰ პჰჰჰალმოდ. 2010;128(10):1273-1279

3 ჩ თთ დესეარცჰ როუჰ, დანიბიზუმაბ ანდ ევაციზუმაბ ფორ ეოვასცულარ გე-დელატედ აცულარ ეგენერატიონ. 10.1056/ ჟ ოა1102673

4 ერთ შემთხვევაში აღწერილია ინფექციის გავრცელება თვალის გარეთ, რამაც გამოიწვია მენინგოენცეფალიტი

5 თვალის სერიოზული ანთების კლასტერის ჩათვლით, რამაც გამოიწვია სიბრმავე კიბოსსანინაალმდეგო ქიმიოთერაპიული ინტრავენური საშუალებების არასათანადო გამოყენების შემდეგ.

6 ოსტეონეკროზი, რომელიც აღინიშნა პედიატრიულ პოპულაციაში, კლინიკურ კვლევებში, რომლებსც კომპანიის მიერ არ ყოფილა ჩატარებული, იდენტიფიცირებული იქნა პოსტმარკეტინგული კვლევის პერიოდში და

შესაბამისად, დაემატა პოსტმარკეტინგულ ნაწილს, რადგან ვერც ჩოჩ ხარისხი და ვერც შეტყობინებათა სიხშირე ვერ იქნა მოპოვებული გამოქვეყნებული მონაცემებიდან.

\* სიხშირე კლინიკური კვლევის მონაცემების მიხედვით

\*\* ძალიან იშვიათი ( $<1/10,000$ )

\*\*\* იშვიათი ( $1/10,000$  ტოლ  $<1/1,000$ )

\*\*\*\* ხშირი ( $1/100$  ტოლ  $<1/10$ )

## 1.2. გადაჭარბებული დოზა

ყველაზე მაღალი დოზა, რომელიც გამოცდილი იქნა ადამიანებზე (20მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 კვირაში ერთხელ, ი/ვ), იყო ასოცირებული მწვავე თავის ტკივილთან რამდენიმე პაციენტში.

## 2. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

### 2.1. ფარმაკოდინამიური თვისებები

#### 2.1.1. მოქმედების მექანიზმები

ავასტინი (ბევაციზუმაბი) ეს არის ჰუმანიზებული რეკომბინანტული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც შერჩევითად უკავშირდება და ანეიტრალებს ადამიანის ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) ბიოლოგიურ აქტივობას. ბევაციზუმაბი შეიცავს ადამიანის ჩარჩო რეგიონებს თავის ჰუმანიზებული ანტისხეულის კომპლენენტურად განმსაზღვრელი რეგიონებით, რომელიც უკავშირდება VEGF-ს. ბევაციზუმაბი მზადდება რეკომბინანტული დნმ-ის ტექნოლოგიით ჩინური ზღვის გოჭის საკვერცხის ძუძუმწოვარი უჯრედების ექსპრესიის სისტემაში, სადაც მედია შეიცავს ანტიბიოტიკ გენტამიცინს. პურიფიკაციის პროცესი შეიცავს ვირუსის იდენტიფიკაციის და განადგურების სპეციფიკურ საფეხურებს. საბოლოო პროდუქტში გენტამიცინის დეტექცია ხდება 0.35 პპმ-ზე. ბევაციზუმაბი შედგება 214 ამინომჟავისგან, მოლეკულური წონა დაახლოებით 149 000 დალტონია.

ავასტინი თრგუნავს VEGFEG -ს შეკავშირებას მის რეცეპტორებთან Flt-1 და R, ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე. V ბიოლოგიური აქტივობის ნეიტრალიზაცია აქვეითებს სიმსივნის ვასკულარიზაციას და, შესაქამისად, სიმსივნის ზრდას. ბევაციზუმაბის ან თავის ანტისხეულის შეყვანას სიმსივნის

ქსენოტრანსპლანტატურ მოდელეებში უბუნვო თავგებებში თან ახლდა ძლიერი სიმსივნის სანინალმდევო აქტივობა ადამიანის სიმსივნეების მიმართ, მათ შორის კოლინჯის, ძუძუს, პანკრეასის და პროსტატის. მეტასტაზირებადი დაავადების პროგრესირების დაითრგუნა და ვასკულარული შეღწევადობის შემცირდა.

### 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის მეტასტაზური სიმსივნე (mCrC)

ავასტინის რეკომენდებული დოზის (5მგ/კგ სხეულის მასაზე ორ კვირაში ერთხელ) უსაფრთხოება და ეფექტურობა სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომის დროს იქნა შესწავლილი სამ რანდომიზებულ, აქტიურად-კონტროლებად კლინიკურ კვლევაში ფტოროპირიმიდინზე დამყარებული პირველი ხაზის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. ავასტინი კომბინირებული იქნა ქიმიოთერაპიულ რეჟიმთან:

- AVF2107g: ყოველკვირეული ციკლი ირინოტეკანი/ბოლუსი 5 – ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (I მკურნალობა) ყოველი 6 კვირიანი ციკლის 4 კვირის განმავლობაში
- AVF0780g: ბოლუსი 5- ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (5-FU/LV) კომბინაციაში ყოველი 8 კვირიანი ციკლის 6 კვირის განმავლობაში (როზველ პარკის კურსი).
- AVF2192g: ბოლუსი 5- ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (5-FU/LV) კომბინაციაში ყოველი 8 კვირიანი ციკლის 6 კვირის განმავლობაში (როზველ პარკის რეჟიმი) პაციენტებში, რომლებიც არ იყვნენ ირინოტეკანით პირელი რიგის მკურნალობისათვის ოპტიმალური კანდიდატები.

სამი დამატებითი კვლევა ჩატარდა მეტასტაზური სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის კარცინომის მქონე პაციენტების მონაწილეობით: პირველი ხაზში მკურნალობა ავასტინით ( 16966); ავასტინით მკურნალობა მეორე ხაზში ( 3200) ავასტინით არანამკურნალევ პაციენტებში და ავასტინით მკურნალობა მეორე ხაზში მათშვისაც პირველ ხაზში ავასტინით მკურნალობის შემდეგ აქვთ პროგრესირება (ML18147). აღნიშნულ კვლევებში, ავასტინის მიღება ხდებოდა FOLFOX-4 (5-FU/LV/ოქსალიპლატინი)-თან, XELOX (კაპეციტაბინი/ოქსალიპლატინი)-თან ან ფტოროპირიმიდინი/ირინოტეკანთან და ფტოროპირიმიდინი/ოქსალიპლატინთან ერთად დოზირების შემდეგი რეჟიმებით:

- NO16966: ავასტინი 7.5მგ/კგ სხეულის მასაზე ყოველ 3 კვირაში ორალურ კაპეციტაბინთან და ი/ვ ოქსალიპლატინთან (XELOX) კომბინაციაში ან ავასტინის 5მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში ლეიკოვორინის 5-ფტოროურაცილის ბოლუსის

კომბინაციაში, რომელსაც მოსდევს 5-ფტოროურაცილის ინფუზია, ი/ვ ოქსალიპლატინთან (FOLFOX-4).

- E3200: ავასტინი 10მგ/კგ სხეულის მასაზე ყოველ 2 კვირაში, ლეიკოვორინთან და 5-ფტოროურაცილის ბოლუსთან კომბინაციაში, რასაც მოსდევს 5-ფტოროურაცილის ინფუზია ი/ვ ოქსალიპლატინთან (FOLFOX-4) კომბინაციაში მანამდე ავასტინით არანამკურნალევი პაციენტებში.

- **ML18147:** ავასტინი 5.0 მგ/კგ სხეულის წონაზე ყოველ 2 კვირაში ან ავასტინი 7.5 მგ/კგ სხეულის წონაზე ყოველ 3 კვირაში კომბინაციაში ფტორპირიმიდინ/ირინოტეკანტან ან ფტორპირიმიდინ/ოქსალიპლატინთან პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ დაავადების პროგრესირება ავასტინით პირველ ხაზში მკურნალობის შემდეგ. ირინოტეკანის ან ოქსალიპლატინის გამოყენება დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მათგანი გამოიყენებოდა მკურნალობის პირველ ხაზში.

AVF2107g

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, აქტიურად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა, რომელიც აფასებდა ავასტინს IFL-თან კომბინაციაში, როგორც პირველი ხაზის თერაპიის საშუალებას სწორი ნაწლავის ან კოლონჯის მეტასტაზური კარცინომის სამკურნალოდ. 813 პაციენტი იყო რანდომიზებული რათა მიეღოთ IFL + პლაცებო (ჯგუფი 1) ან IFL + ავასტინი (5მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში, ჯგუფი 2). მესამე ჯგუფი რომელიც შედგებოდა 110 პაციენტისგან იღებდა ბოლუს 5-FU/LV + ავასტინს (ჯგუფი 3). პაციენტების ჩართვა მესამე ჯგუფში შეწყდა პროტოკოლით გათვალისწინებული პროცედურების შესაბამისად, როგორც კი დადასტურდა ავასტინი + IFL რეჟიმის უსაფრთხოება და მიჩნეულ იქნა მისაღებად.

ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი იყო საერთო გადარჩენადობა. ავასტინის დამატებამ IFL-თან სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზარდა საერთო გადარჩენადობის, პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობისა და საერთო პასუხის სიხშირის მაჩვენებელი (იხ. ცხრილი 3 დეტალებისთვის). ავასტინის კლინიკური ეფექტურობა გადარჩენადობის თვალსაზრისით აღინიშნა წინასწარ განსაზღვრულ პაციენტების ქვეჯგუფებში, მათ შორის ჯგუფები ასაკის, სქესის, შრომისუნარიანობის სტატუსის, პირველადი სიმსივნის ლოკალიზაციის, პროცესში ჩართული ორგანოების რაოდენობის და მეტასტაზირებადი დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით

ცხრილი 3 AVF2107g კვლევის ეფექტურობის შედეგები

	<b>AVF2107g</b>	
	ჯგუფი 1 IFL + პლაცებო	ჯგუფი 2 IFL + ავასტინი <sup>a</sup>
პაციენტთა რიცხვი	411	402
<u>საერთო გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	15.6	20.3
95% სანდოობის ინტერვალი	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.660 (p-მაჩვენებელი = 0.00004)	
<u>მეორადი გამოსავალი: პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	6.2	10.6
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.54 (p- მაჩვენებელი < 0.00001)	
საერთო პასუხის სიხშირე	34.8%	44.8%
	(p- მაჩვენებელი = 0.0036)	
a 5 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში		
b საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით		

110 პაციენტში, რანდომიზებულ მე-3 ჯგუფში (5- / V + ავასტინი) პაციენტების ჩართვის შეწყვეტამდე, საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 18.3 თვე, და საშუალო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა იყო 8.8 თვე.

AVF2192g

ეს იყო II ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, აქტიურად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა რომელშიც შესწავლილი იქნა ავასტინი 5- /ლეუკოვორინთან კომბინაციაში როგორც პირველი ხაზის სამკურნალო საშუალება კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის მეტასტაზური კიბოს სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, ვინც არ იყო ოპტიმალური კანდიდატი პირველადი მკურნალობისთვის ირინოტეკანით. 105 პაციენტი

იყო რანდომიზებული 5-FU/LV+პლაცებო ჯგუფისთვის და 104 პაციენტი იყო რანდომიზებული 5-FU/LV ავასტინისთვის (5მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში). მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე.

ავასტინის 5 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში დამატება 5-FU/LV რეჟიმზე აისახა ობიექტური პასუხისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობა პროგრესირების ნიშნების გარეშე მომატებაში, აგრეთვე აღინიშნა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მომატების ტენდენცია მხოლოდ 5-FU/LV რეჟიმთან შედარებით.

NO16966

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა (ბევაცციზუმაბის), კლინიკური კვლევა რომლის შეისწავლებოდა 7.5 მგ/კგ ავასტინი ორალურ კოპაციტაბინთან და ინტრავენურ ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში (XELOX), რომლის მიღებაც ხდებოდა 3 კვირიანი ციკლით; ან 5მგ/კგ ავასტინი ლეიკოვორინთან კომბინაციაში ბოლუს 5-ფტუროურაცილთან, რომელსაც მოსდევდა 5-ფტუროურაცილის ინფუზია, ინტრავენული ოქსალიპლატინთან (FOLFOX-4), მიღება ხდებოდა 2 კვირიანი ციკლით. კვლევა შედგებოდა ორი ნაწილისგან: საწყისი არა ბრმა (ნაწილი I) სადაც პაციენტები იყვნენ რანდომიზებული ორ განსხვავებულ სამკურნალო ჯგუფში (XELOX და FOLFOX-4) და შემდგომი 2x2 ფაქტორიალური ნაწილი (ნაწილი II) სადაც პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი ოთხ სამკურნალო ჯგუფში (XELOX + პლაცებო, FOLFOX-4 + პლაცებო, XELOX + ავასტინი, FOLFOX-4 + ავასტინი). კვლევის II ნაწილი, ავასტინთან მიმართებაში იყო ორმაგი ბრმა. დაახლოებით 350 პაციენტი იყო რანდომიზებული ოთხივე საკვლევ ჯგუფში კვლევის II ნაწილში.

**ცხრილი 4 მკურნალობის კურსი კვლევაში N016966 (mCRC)**

	მკურნალობა	საწყისი დოზა	განრიგი
FOLFOX-4 ან FOLFOX-4 + ავასტინი	ოქსალიპლატინი	85 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ 2 სთ	ოქსალიპლატინი 1 დღეს ლეიკოვორინი 1 და 2 დღეს 5-ფტორურაცილი ი.ვ. ბოლუსი/ინფუზია 1 და 2 დღეს
	ლეიკოვორინი	200 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ 2 სთ	
	5-ფტორურაცილი	400 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ. ბოლუსი, 600 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ. 22 სთ	
	პლაცებო ან ავასტინი	5მგ/კგ ი.ვ 30-წთ	1 დღე, FOLFOX-4-მდე, ყოველ 2 კვირაში
XELOX ან XELOX+ ავასტინი	ოქსალიპლატინი	130 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ 2 სთ	ოქსალიპლატინი 1 დღეს კაპეციტაბინი პერორალური 2 კვირის მანძილზე (რასაც მოყვება მკურნალობის 1 კვირა)
	კაპეციტაბინი	1000 მგ/მ <sup>2</sup> პერორალურად	
	პლაცებო ან ავასტინი	7.5 მგ/კგ ი.ვ. 30-90 წთ	1 დღე, XELOX-მდე, q 3 კვირა
5-ფტორურაცილი ინტრავენური ბოლუს ინფუზია ლეიკოვორინის შემდგომ			

110 პაციენტში, რანდომიზებულ მე-3 ჯგუფში (5-FU/LV + ავასტინი) პაციენტების ჩართვის შეწყვეტამდე, საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 18.3 თვე, და საშუალო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა იყო 8.8 თვე.

AVF2192გ

ეს იყო II ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, აქტიურად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა რომელშიც შესწავლილი იქნა ავასტინი 5-FU/ლეიკოვორინთან კომბინაციაში როგორც პირველი ხაზის სამკურნალო საშუალება კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის მეტასტაზური კიბოს სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, ვინც არ იყო ოპტიმალური კანდიდატი პირველადი მკურნალობისთვის ირინოტეკანით. 105 პაციენტი იყო რანდომიზებული 5-FU/LV+პლაცებო ჯგუფისთვის და 104 პაციენტი იყო რანდომიზებული 5-FU/LV ავასტინისთვის (5მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში). მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე.

ავასტინის 5 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში დამატება 5-FU/LV რეჟიმზე აისახა ობიექტური პასუხისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობა პროგრესირების



ნიშნების გარეშე მომატებაში, აგრეთვე აღინიშნა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მომატების ტენდენცია მხოლოდ 5-FU/LV რეჟიმთან შედარებით.

ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი კვლევებში იყო პროგრესიის გარეშე გადარჩენადობის ხანგრძლივობა. ამ კვლევის პირველადი მიზნები იყო ეჩვენებინათ რომ XELOX რეჟიმი არ ჩამორჩებოდა ეფექტურობით FOLFOX-4-ს და რომ ავასტინის კომბინაცია როგორც FOLFOX-4-თან ასევე XELOX ქიმიოთერაპიულ რეჟიმებთან ზრდიდა ეფექტურობის მაჩვენებლებს მხოლოდ ქიმიოთერაპიასთან შედარებით. ორივე თანა-პირველადი მიზანი მიღწეული იქნა:

- i. XELOX-ის შემცველი ჯგუფის არამავნებლობა შედარებით FOLFOX-4 შემცველი ჯგუფისა საერთო შედარებაში იყო ნაჩვენები პროგრესიის გარეშე გადარჩენის პირობებითა და საერთო გადარჩენით პროტოკოლით გათვალისწინებულ პოპულაციაში.
- ii. უკეთესობა ავასტინის შემცველ ჯგუფში მხოლოდ ქემოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით მთლიანი შედარებისას იყო ნაჩვენები პროგრესიის გარეშე გადარჩენის პირობებით Iთ პოპულაციაში (ცხრილი 5).

მეორადი PFS ანალიზები, რომელიც შესწავლილ იქნა დამოუკიდებელ ექსპერტთა მიერ (Iღჩ) და მკურნალობაზე დამოკიდებული პასუხის შეფასება, ადასტურებს მნიშვნელოვნად უპირატეს კლინიკურ სარგებელს იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს (ქვეჯგუფის ანალიზები ნაჩვენებია ცხრილში 5), და შესაბამისობაშია სტატისტიკურად სარწმუნო სარგებელთან, რომელიც აღნიშნული იქნა შეჯამებული დასკვნების საფუძველზე.

**ცხრილი 5** ეფექტურობის მნიშვნელოვანი სედეგები უპირატესობის ანალიზისათვის (ITT პოპულაცია, კვლევა NO16966)

გამოსავალი (თვეებში)	FOLFOX-4 ან XELOX + პლაცებო (n=701)	FOLFOX-4 ან XELOX + ბევაცინუმები (n=699)	P მნიშვნელობა
კვლევის პირველადი მიზანი			
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა	8.0	9.4	0.0023

PFS**			
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI) <sup>a</sup>	0.83 (0.72–0.95)		
კვლევის მეორადი მიზანი			
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (მკურნალობაზე)**	7.9	10.4	<0.0001
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.63 (0.52-0.75)		
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (დამოუკიდებელი განხილვა)**	8.5	11.0	<0.0001
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.70 (0.58-0.83)		
საერთო პასუხის სიხშირე (კვლევის შეფასება)**	49.2%,	46.5%	
საერთო პასუხის სიხშირე (დამოუკიდებელი განხილვა)**	37.5%	37.5%	
სასუალო გადარჩენადობის მედიანა *	19.9	21.2	0.0769
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.89 (0.76-1.03)		

\*საერთო გადარჩენადობის ანალიზის კლინიკური შეწყვეტის წერტილი 31 იანვარი 2007

\*\*პირველადი ანალიზი კლინიკური შეწყვეტის წერტილი 31 იანვარი 2006

a შედარებითი საკონტროლო ჯგუფი

ECOG E3200

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი ღია კვლევა რომელიც სწავლობდა 10მგ/კგ ავასტინის კომბინაციას ლეიკოვირინთან 5-ფტუროურაცილის ბოლუსთან და შემდეგ საინფუზიო 5 ფტუროურაცილის ივ ოქსალიპლატინთან ( X4), რომლის მიღებაც ხდებოდა 2 კვირიანი გრაფიკით პაციენტებში ადრე ნამკურნალები კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის

შორს წასული კიბოთი, (მკურნალობის II ხაზი). ქიმიოთერაპიის ჯგუფებში, X-4 კურსი გამოიყენებოდა იმავე დოზებით და გრაფიკით რაც ნაჩვენებია ცხრილში 4 16966 კვლევისათვის

კვლევის ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი იყო საერთო გადარჩენადობა, რომელიც განისაზღვრა როგორც დრო რანდომიზაციიდან სიკვდილამდე ნებისმიერი მიზეზის გამო. 829 პაციენტი იქნა რანდომიზებული (292 FOLFOX

-4, 293 ავასტინი + FOLFOX-4 და 244 ავასტინის მონოთერაპია). ავასტინის დამატებამ FOLFOX-4-ზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზარდა გადარჩენადობის მაჩვენებლის გახანგრძლივება. ასევე იქნა აღნიშნული სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობისა და ობიექტური პასუხის სიხშირის დონეში (იხ. ცხრილი 6).

**ცხრილი 6 E3200 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	<b>E3200</b>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + ავასტინი <sup>a</sup>
პაციენტების რიცხვი	292	293
<u>საერთო გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	10.8	13.0
95% სანდოობის ინტერვალი	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.751 (p-მაჩვენებელი = 0.0012)	
<u>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	4.5	7.5
რისკის კოეფიციენტი	0.518 (p- მაჩვენებელი < 0.0001)	
<u>ობიექტური პასუხის სიხშირე</u>		
	8.6 %	22.2 %
	(p- მაჩვენებელი < 0.0001)	

a 10 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში

b შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან

მნიშვნელოვანი სხვაობა არ ყოფილა აღნიშნული საერთო გადარჩენადობის ხანგრძლივობაში იმ პაციენტებს შორის რომლებიც იღებდნენ ავასტინის მონოთერაპიას შედარებით იმ პაციენტებთან

რომლებიც იღებდნენ მკურნალობას FOLFOX-4-ით. პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა და ობიექტური პასუხის სიხშირე ავასტინის მონოთერაპიის ჯგუფში იყო შედარებით ნაკლები ვიდრე FOLFOX-4-ის ჯგუფში.

**ML18147**

ეს იყო III ფაზის, რანდომიზებული, კონტროლირებული, ღია კვლევა, რომელიც ადარებდა ავასტინის მიღებას დოზით 5.0 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში და 7.5 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში ფტორპირიდიზზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიასთან ერთად, მხოლოდ ფტორპირიდიზზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიას, პაციენტებში კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის მეტასტაზური კიბოთი (mCRC), რომელთაც ქონდათ პროგრესირება ავასტინის შემცველი პირველი ხაზის მკურნალობის შემდეგ.

პაციენტები ჰისტოლოგიურად დადასტურებული mCRC-ითა და დაავადების პროგრესირებით, რანდომიზდებოდნენ სქემით 1:1, ავასტინის შემცველი პირველი ხაზის მკურნალობის შეწყვეტიდან პირველი 3 თვის ფარგლებში, ფტორპირიმიდიზი/ოქსალიპლატინზე ან ფტორპირიმიდიზი/ირინოტეკანზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის მისაღებად (ქიმიოთერაპიის არჩევანი დამოკიდებული იყო პირველი ხაზის ქიმიოთერაპიაზე) ავასტინთან ერთად ან მის გარეშე. მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელი ტოქსიური ეფექტების გამოვლინებამდე. პირველადი გამოსავლის საზომი იყო საერთო გადარჩენადობა (OS), რომელიც განისაზღვრებოდა როგორც დრო რანდომიზაციიდან ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილამდე.

სულ რანდომიზებული იქნა 820 პაციენტი. ავასტინის დამატებამ ფტორპირიმიდიზზე დამყარებულ ქიმიოთერაპიაზე გამოიწვია გადარჩენადობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გახანგრძლივება პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი, რომელთაც ქონდათ პროგრესირება პირველი ხაზის ავასტინის შემცველი რეჟიმის შემდეგ (ITT = 819) (იხ. ცხრილი 7).

**ცხრილი 7 ML18147 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	ML18147	
	ფტორპირიმიდიზი/ირინოტეკანზე ან ფტორპირიმიდიზი/ოქსალიპლატინზე დამყარებული ქიმიოთერაპია	ფტორპირიმიდიზი/ირინოტეკანზე ან ფტორპირიმიდიზი/ოქსალიპლატინზე დამყარებული ქიმიოთერაპია + ავასტინი <sup>a</sup>
პაციენტთა რიცხვი	410	409
<b>საერთო გადარჩენადობა</b>		
საშუალო	9.8	11.2

(თვეები)		
95% სანდოობის ინტერვალი	9-11	10-12
Hazard ratio	0.81 (p-მნიშვნელობა = 0.0062)	
<b>პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა</b>		
საშუალო (თვეები)	4.1	5.7
Hazard ratio	0.68 (p-მნიშვნელობა < 0.0001)	
<b>ობიექტური პასუხის წილი (ORR)</b>		
წილი	3.9%	5.4%
	(p-მნიშვნელობა = 0.3113)	

<sup>a</sup> 2.5 მგ/კგ/კვირა

დაფიქსირდა ასევე სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება და პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა. ობიექტური პასუხის წილი დაბალი იყო მკურნალობის ორივე ჯგუფში და სტატისტიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებელს არ წარმოადგენდა.

**ადიუვანტური მსხვილი ნაწლავის კიბო (aCC)**

**BO17920**

ეს იყო III ფაზის, რანდომიზებული, ღია 3 ჯგუფიანი კვლევა, რომელიც შეისწავლიდა ავასტინის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას დოზით 2.5 მგ/კგ/კვირაში ან 2 კვირიანი სქემით FOLFOX4-თან კომბინაციაში, ან 3 კვირიანი სქემით XELOX-თან კომბინაციაში, შედარებით მხოლოდ FOLFOX4-თან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის სახით, 3451 პაციენტში მალლოკალურად ვალი რისკის II და III სტადიის მსხვილი ნაწლავის კიბოთი.

რეციდივისა და დაავადების პროგრესირების გამო სიკვდილის უფრო მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა ავასტინის ორივე ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. პირველადი მიზანი, დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის (DFS) გახანგრძლივება პაციენტებში მსხვილი ნაწლავის III სტადიის კიბოთი (n = 2867), ქიმიოთერაპიის ერთერთ რეჟიმზე ავასტინის დამატების გზით, მიღწეული ვერ იქნა. Hazard ratios DFS-სათვის იყო 1.17 (95% CI: 0.98-1.39), FOLFOX4 + ავასტინი ჯგუფში და 1.07 (95% CI: 0.90-1.28) XELOX + ავასტინი ჯგუფში.

**ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ზუქუს კიბო (mBC)**

ECOG E2100

E2100 იყო ღია, რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა რომელიც შეისწავლიდა ავასტინს პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოსთვის ადრე არა ნამკურნალებ პაციენტებში. კვლევამდე მიღებული ჰორმონალური თერაპია მეტასტაზური ავადმყოფობებისთვის იყო დაშვებული. ტაქსანის დამხმარე თერაპია იყო დაშვებული მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ მისი დასრულება მოხდა კვლევაში ჩართვამდე მინიმუმ 12 თვით ადრე.

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი მხოლოდ პაქსილატელისთვის (90მგ/მ2 ინტრავენულად 1 საათის მანძილზე ერთხელ კვირაში 4-დან 3 კვირის მანძილზე) ან ავასტინთან კომბინაციაში (10მგ/კგ ინტრავენული ინფუზიის გზით ყოველ ორ კვირაში). პაციენტებს უნდა გაეგრძელებინათ მათთვის დანიშნული მკურნალობა ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. იმ შემთხვევებში, როდესაც პაციენტებმა ნაადრევად შეწყვიტეს ქიმიოთერაპია, ავასტინით, როგორც ცალკე ნივთიერებით მკურნალობა გაგრძელდა ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. კვლევის პირველად სამიზნეს წარმოადგენდა გადარჩენადობა პროგრესირების გარეშე ( შ), შესწავლილი მკვლევარების მიერ. დამატებით, პირველადი გამოსავლის დამოუკიდებელი განხილვაც იქნა ჩატარებული.

722 პაციენტიდან კვლევაში, პაციენტთა უმრავლესობას (90%) ჰქონდა R2-უარყოფითი დაავადება. პაციენტთა მცირე რიცხვს ჰქონდა R-2 რეცეპტორის სტატუსი რომელიც იყო ან უცნობი (8%) ან დადებითი (2%). პაციენტებს, R2-დადებითი სტატუსით ან ჰქონდათ მანამდე მიღებული მკურნალობა ტრასტუმაბით ან იყვნენ ჩათვლილნი როგორც შეუსაბამო ტრასტუმაბით მკურნალობისთვის. უმრავლესობას (65%) პაციენტებისას ჰქონდათ მიღებული დამხმარე ქიმიოთერაპია მათ შორის 19%-ს ჰქონდა მიღებული ტაქსანი და 49%-ს ანთრაციკლინი. პაციენტთა მახასიათებლები იყო მსგავსი შესასწავლ ჯგუფებში.

ამ კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 8.

ცხრილი 8 E2100 კვლევის ეფექტურობის შედეგები: შესაფერისი პაციენტები

პროგრესის გარეშე გადარჩენა				
	მკვლევარის შეფასება*		IRF შეფასება	
	პაკლიტაქსელი (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)	პაკლიტაქსელი (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის	5.8	11.4	5.8	11.3

მედიანა PFS (თვეები)				
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.421 (0.343 ; 0.516)		0.483 (0.385 ; 0.607)	
p-მაჩვენებელი	<0.0001		<0.0001	
პასუხის სიხშირე (პაციენტებსი გაზომვადი დაავადებით)				
	მკვლეჯარის სეფასება		IRF შეფასება	
	პაკლიტაქსელი (n=273)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=252)	პაკლიტაქსელი (n=243)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=229)
% პაც ობიექტური პასუხის სიხშირე	23.4	48.0	22.2	49.8
p-მაჩვენებელი	<0.0001		<0.0001	

**\*პირველადი ანალიზი**

საერთო გადარჩენადობა		
	პაკლიტაქსელი (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)
საერთო გადარჩენადობის მედიანა OS (თვეები)	24.8	26.5
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.869 (0.722 ; 1.046)	
p-მაჩვენებელი	0.1374	

**BO17708**

BO17708 იყო რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი, მულტიცენტრული (III ფაზა) კვლევა რომელიც შესწავლიდა ავასტინის ეფექტურობას დოცეტაქსელთან კომბინაციაში და ადარებდა დოცეტაქსელის ± პლაცებოს ჯგუფს, მეტასტაზური ან ლოკალურად მორეციდივე ძუძუს კიბოთი. მანმადე არა ნამკურნალებ HER2-ნეგატიური სტატუსის მქონე პაციენტებში, .

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი 1:1:1 თანაფარდობით შემდეგი მკურნალობისთვის:

- პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 7.5 მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 15მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში.

დოცეტაქსელით მკურნალობა იყო შეზღუდული მაქსიმუმ 9 ციკლით, როდესაც ავასტინი ან პლაცებო გრძელდებოდა სანამ მოხდებოდა

ავადმყოფობის პროგრესირება/სიკვდილი ან მიუღებელი ტოქსიურობა. პაციენტები და დაავადების მახასიათებლები იყო ერთგვაროვანი სამივე ჯგუფში.

ავადმყოფობის დოკუმენტირებულ პროგრესირებაზე, პაციენტებს სამივე სამკურნალო ჯგუფიდან შეეძლოთ შესულიყვნენ კვლევის შემდგომ სამკურნალო ფაზაში რომლის დროსაც მათ მიეცემოდათ ავასტინი მეორეადი თერაპიების ფართო არჩევანთან ერთად.

კვლევის პირველად მიზანი იყო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS), შეფასებული მკვლევარების მიერ. ეფექტურობის გამოსავლისთვის ორი შედარება ჩატარდა:

- ავასტინი 7.5მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში შედარებით პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 15მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში შედარებით პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში

ამ კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 8. პროგრესიის გარეშე გადარჩენადობისთვის და პასუხის სიხშირისათვის ეს მოიცავს შედეგებს წინასწარ განსაზღვრული საბოლოო ანალიზიდან და შედეგებს ამხსნელი (განახლებული) ანალიზიდან რომელიც ჩატარდა იმავე დროს როდესაც წინასწარ განსაზღვრული საბოლოო OS ანალიზი რომელიც მოიცავდა დამატებით 18 თვეს გადასახედად. საერთო გადარჩენადობის შედეგები, რომელიც მოცემულია, არის წინასწარ განსაზღვრული ანალიზიდან OS-სთვის. ამ დროისათვის პაციენტების დაახლოებით 45% ყველა სამკურნალო ჯგუფში იყო გარდაცვლილი.

განახლებული ანალიზი აჩვენებს:

- ავასტინი 15მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი არის სტაბილურად ასოცირებული უკეთეს პირველად და მეორად ეფექტურობის შედეგებთან მსგავსი უსაფრთხოებით როგორც ავასტინი 7.5მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი
- ავასტინი 7.5მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი არ არის უპირატესი ვიდრე საკონტროლო PFმ და პასუხის სიხშირის თვალსაზრისით.

შესაბამისად, 15მგ/კგ q 3 კვირის არის რეკომენდებული დოზა მეტასტაზური BC დაავადების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ (იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესები).



**ცხრილი 9 ეფექტურობის შედეგები კვლევისათვის BO17708**

პროგრესირების გარეშე გადარჩენა			
	დოცეტაქსელი+პლაცებო ყოველ 3 კვირაში (n=241)	დოცეტაქსელი +ავასტინი 7.5 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში (n=248)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 15 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში (n=247)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (თვეები)  [განახლებული ანალიზი]	8.0  [8.2]	8.7  [9.0]	8.8  [10.1]
რისკის კოეფიციენტი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან  (95% CI)  [განახლებული ანალიზი]		0.79  (0.63–0.98)  [0.86]  [0.72;1.04]	0.72  (0.57–0.90)  [0.77]  [0.64;0.93]
P მაჩვენებელი (ლოგარითმული რეიტინგის ტესტი) vs პლაცებოს ჯგუფი [საკვლევი p მაჩვენებელი განახლებულ ანალიზში]		0.0318  [0.1163]	0.0099  [0.0061]
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (მგრძნობელობის ანალიზი) *			
	დოცეტაქსელი+პლაცებო q 3 კვირა  (n=241)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა  (n=248)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა  (n=247)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (თვეები)	8.0  [8.1]	8.7  [9.0]	8.8  [10.0]

[განახლებული ანალიზი]			
რისკის კოეფიციენტი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან (95% CI)		0.69 (0.54–0.89) [0.80] [0.65; 1.00]	0.61 (0.48–0.78) [0.67] [0.54; 0.83]
[განახლებული ანალიზი]			
P მაჩვენებელი (ლოგარითმული რეიტინგის ტესტი) შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან [ახსნადი p მაჩვენებელი განახლებული ანალიზიდან]		0.0035 [0.0450]	0.0001 [0.0002]
პასუხის სიხშირე (გაზომვადი დაავადების მქონე პაციენტებისათვის)			
	დოცეტაქსელი+პლაცებო q 3 კვირა (n=207)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=201)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=206)
% პაც. ობიექტური პასუხით [განახლებული ანალიზი]	44.4 [46.4]	55.2 [55.2]	63.1 [64.1]
p- მაჩვენებელი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან [ახსნადი p მაჩვენებელი განახლებული ანალიზიდან]		0.0295 [0.0739]	0.0001 [0.0003]
საერთო გადარჩენადობა			
	დოცეტაქსელი+პლაცებო q 3 კვირა (n=241)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=248)	დოცეტაქსელი+ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=247)
საერთო გადარჩენადობის მედიანა OS	31.9	30.8	30.2

(თვეები)			
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)		1.05 (0.81;1.36)	1.03 (0.79;1.33)
p-მნიშვნელობა		0.7198	0.8528

\* სტრატეგიკული ანალიზი, რომელიც მოიცავს ყველა პროგრესირებისა და სიკვდილის შემთხვევას, გარდა იმ შემთხვევებისა, რომლებიც იყვნენ არაპროტოკოლურ (NPT) მკურნალობაზე, დაწყებული იქნა დოკუმენტირებულ პროგრესირებამდე - ეს პაციენტები კიბოს ბოლო კვლევიდან NPT დაწყებამდე იყვნენ შეფასებული.

**ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC)**

კვლევებში E4599 და BO17704 შესწავლილ იქნა ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პლატინის შემცველ ქემოთერაპიასთან კომბინაციაში ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი, არასქვამოზური კიბოს (NSCLC) პირველი ხაზის მკურნალობისთვის.

E4599

E4599 იყო ღია, რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა, რომელიც აფასებდა ავასტინს როგორც პირველი ხაზის სამკურნალო საშუალებას პაციენტებში, ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არანვრილ უჯრედოვანი, არასქვამოზური ფილტვის კიბოთი (NSCLC)

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი პლატინის შემცველი ქემოთერაპიის ჯგუფში (პაქსილატელი 200მგ/მ2 და კარბოპლატინი ჩ=6.0, ორივე ი.ვ. ინფუზიის სახით) (PC) 3 კვირიანი ციკლის ყოველი პირველი დღე, არაუმეტეს 6 ციკლისა ან PC ავასტინთან კომბინაციაში დოზით 15მგ/კგ ი.ვ. ინფუზიის გზით 3 კვირიანი ციკლის ყოველი პირველი დღე. კარბოპლატინ/პაკლიტაქსელის ქემოთერაპიის ექვსი ციკლის დასრულების შემდეგ ან ქემოთერაპიის ნაადრევი დასრულებისას, პაციენტები ავასტინი + კარბოპლატინ/პაკლიტაქსელის ჯგუფიდან აგრძელებდნენ ავასტინის მიღებას მონოთერაპიის სახით ყოველ სამ კვირაში ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. 878 პაციენტი იყო რანდომიზებული ორ ჯგუფში.

კვლევის დროს, იმ პაციენტებისგან რომლებმაც მიიღეს საცდელი მკურნალობა, 32.2%-მა (136/422) მიიღო ავასტინის 7-12 ინფუზია და 21.1%-მა (89/422) პაციენტებისა მიიღო ავასტინის 13 ან მეტი ინფუზია.

კვლევის პირველადი მიზანი იყო გადარჩენადობის ხანგრძლივობა. შედეგები მოცემულია ცხრილში 10.

**ცხრილი 10 E4599 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	<b>ჯგუფი 1</b> კარბოპლატინი/პაკლიტაქსელი	<b>ჯგუფი 2</b> კარბოპლატინი/პაკლიტაქსელი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა
<u>პაციენტების რიცხვი</u>	444	434
<u>საერთო გადარჩენადობა</u> მედიანა (თვეები) რისკის კოეფიციენტი	10.3	12.3 0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69, 0.93)
<u>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</u> მედიანა (თვეები) რისკის კოეფიციენტი	4.8	6.4 0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56, 0.76)
<u>საერთო პასუხის სიხშირე</u> სიხშირე (პროცენტებში)	12.9	29.0 (p<0.0001)

**BO17704**

BO17704 იყო III ფაზის, რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა კვლევა რომელიც შეისწავლიდა ავასტინის პლაცებოსთან შედარებით ცისპლატინთან და გემციტაბინთან კომბინაციაში, მანამდე არანამკურნალებ პაციენტებში ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არანვრილ უჯრედოვანი, არასქვამოზური ფილტვის კიბოთი (NSCLC) კვლევის პირველად მიზანს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა, ხოლო მეორად სამიზნე იყო საერთო გადარჩენადობის ხანგრძლივობა.

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი პლატინის შემცველი ქემოთერაპიის ი.ვ. ცისპლატინი 80მგ/მ<sup>2</sup> ინფუზიისთვის პირველ დღეს და გემციტაბინის 1250 მგ/მ<sup>2</sup> ინფუზიისთვის პირველ და მერვე დღეებზე 3 კვირიანი ციკლით 6 ციკლამდე (CG) პლაცებოსთან ან CG ავასტინითან ერთად დღით 7.5 ან 15მგ/კგ ი.ვ. ინფუზიით

პირველ დღეს 3 კვირიანი ციკლით. ავასტინის შემცველ ჯგუფებში, პაციენტებს შეეძლოთ მიეღოთ ავასტინი მონოთერაპიის სახით ყოველ 3 კვირაში დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელ ტოქსიურობამდე.

	ცისპლატინი/გემციტაბინი +პლაცებო	ცისპლატინი/გემციტაბინი + ავასტინი 7.5 მგ/კგ q3 კვირა	ცისპლატინი/გემციტაბინი + ავასტინი 15 მგ/კგ q3 კვირა
პაციენტთა რიცხვი	347	345	351
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა			
მედიანა (თვეები)	6.1	6.7 (p = 0.0026)	6.5 (p = 0.0301)
რისკის კოეფიციენტი		0.75 [0.62;0.91]	0.82 [0.68;0.98]
საერთო პასუხის დონე <sup>a</sup>	20.1%	34.1% (p< 0.0001)	30.4% (p=0.0023)
საერთო გადარჩენადობა			
მედიანა (თვეები)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
რისკის კოეფიციენტი		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]

a პაციენტები გაზომვადი დაავადებით

### შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კიბო (mRCC)

#### BO17705

BO17705 წარმოადგენდა მულტიცენტრულ რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა III ფაზის კვლევას რომელიც შესწავლიდა ავასტინს პლუს ინტერფერონ (IFN) ალფა 2ა-ს (როფერონი®) კომბინაციას, მხოლოდ I -ალფა-2ა-სთან შედარებით მღჩჩ პირველი ხაზის მკურნალობაში, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შეფასების მიზნით. 649 პაციენტს (641 ნამკურნალები) აღენიშნებოდა ნათელ უჯრედოვანი მღჩჩ, კარნოფსკის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსი ( S) იყო >70%, არ არსებობდა ჩ შ მეტასტაზები და ორგანოების ადექვატური ფუნქცია შენახული იყო. IFN-ალფა-2ა (x3/კვირა რეკომენდებული დოზით 9MIU) ავასტინი (10მგ/კგ q2კვირა) ან პლაცებო ეძლეოდათ დაავადების პროგრესირებამდე. პაციენტების დაყოფა მოხდა ქვეყნის და Motzer

- ის ინდექსის მიხედვით და სამკურნალო ჯგუფები ნაჩვენები იყო როგორც კარგად დაბალანსებული პროგნოსტული ფაქტორებისთვის.

კვლევის პირველადი მიზანის წარმოადგენდა საერთო გადარჩენადობა, ხოლო კვლევის მეორადი მიზანი იყო გადარჩენადობა პროგრესირების გარეშე. ავასტინის დამატებამ ინტერფერონ-ალფა-2ა-სთან მნიშვნელოვნად გაზარდა S და სიმსივნის ობიექტური პასუხის სიხშირე. ეს შედეგები იქნა დადასტურებული დამოუკიდებელი რადიოლოგიური განხილვის შედეგად. თუმცა, მომატება პირველად გამოსავალში – საერთო გადარჩენადობაში 2 თვის შემდეგ არ იყო მნიშვნელოვანი ( R=0.91). პაციენტების მაღალმა პროპორციამ (დაახლოებით 63% ინტერფერონი/პლაცებო; 55% ავასტინი/ინტერფერონი) მიიღო განსხვავებული, დაუკონკრეტებელი, პოსტ-პროტოკოლური სიმსივნის სანინალმდეგო თერაპიები, მათ შორის ანტინეოპლასტური ნივთიერებები, რომელსაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა საერთო გადარჩენადობის შედეგებზე. ეფექტურობის შედეგები მოცემულია ცხრილში 12.

**ცხრილი 12 BO17705 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	<b>BO17705</b>	
	IFN + პლაცებო	IFN + ავასტინი
პაციენტთა რიცხვი	322	327
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა მედიანა (თვეები) რისკის კოეფიციენტი [95% CI]	5.4	10.2
	0.63 [0.52; 0.75] (p- მნიშვნელობა < 0.0001)	
ობიექტური პასუხის დონე (%) პაციენტები გაზომვადი დაავადებით N	289	306
პასუხის სიხშირე	12.8 %	31.4 %
	(p- მნიშვნელობა < 0.0001)	
საერთო გადარჩენადობა მედიანა (თვეები)		21.3
		2
რისკის კოეფიციენტი [95% CI]		0.91 [0.76; 1.10] (p- მნიშვნელობა 0.3360)

გამოსაკვლევმა მრავალ-პარამეტრულმა კოქსის რეგრესიის მოდელმა, რომელიც იყენებს უკუ-სელექციას აჩვენა, რომ საწყისი ეტაპის პროგნოსტული

ფაქტორები, სქესი, სისხლის თეთრი უჯრედის რიცხვი, პლატელეტები, სხეულის მასის კლება კვლევაში ჩართვამდე 6 თვით ადრე, მეტასტაზური ადგილების რიცხვი, უგრძესი დაზიანებების დიამეტრის ჯამი, მოთზერ-ის ქულა, არის ძლიერად ასოცირებული გადარჩენადობასთან მკურნალობისგან დამოუკიდებლად. ამ სანყისი ფაქტორების შესწორებამ გავლენა იქონია მკურნალობის რისკის კოეფიციენტზე ( R) 0.78 (95% CI [0.63; 0.96], p=0.0219), რომელიც მიუთითებდა 22%-იან შემცირებას პაციენტთა სიკვდილიანობის რისკისა ავასტინი + ინტერფერონ ალფა-2ა ჯგუფში შედარებით ინტერფერონ ალფა-2ა ჯგუფისა.

ოთხმოცდაჩვიდმეტ (97) პაციენტს ინტერფერონ-ალფა-2ა ჯგუფში და 131 პაციენტს ავასტინის ჯგუფში შეუმცირდათ ინტერფერონ-ალფა-2ა-ს დოზა 9 I - დან 6 I ან 3 I -მდე, კვირაში სამჯერ, როგორც პროტოკოლით იყო წინასწარ განსაზღვრული. ინტერფერონ-ალფა-2ა-ს დოზის შემცირება არ ახდენდა გავლენას ავასტინისა და ინტერფერონ-ალფა-2ა-ს კომბინაციის ეფექტურობაზე. 131 პაციენტს ავასტინი + ინტერფერონ ალფა-2ა ჯგუფში ვისაც შეუმცირდა და შეუნარჩუნდა ინტერფერონ-ალფა-2ა-ს დოზა 6 ან 3 I -მდე კვლევის მანძილზე, მე-6, მე-12 და მე-18 კვირაზე, დაფიქსირდა S 73, 52 და 21% შესაბამისად, შედარებით 61, 43 და 17%-სა პაციენტებისსაერთო პოპულაციისა რომლებიც იღებდნენ ავასტინს + ინტერფერონ ალფა-2ა.

### AVF2938

ეს იყო რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, II ფაზის კლინიკური კვლევა რომელიც სწავლობდა 10მგ/კგ ავასტინს ორ კვირიანი გრაფიკით იმავე დოზის ავასტინს კომბინაციაში 150მგ ერლოტინიბთან ყოველდღიურად, იმ პაციენტებში, ვისაც ჰქონდა მეტასტაზური ნატელ უჯრედოვანი ღჩჩ. სულ 104 პაციენტი იყო რანდომიზებული მკურნალობისთვის ამ კვლევაში, 53 10მგ/კგ q2კვირა ავასტინი პლაცებო და 51 – 10მგ/კგ q2კვირა ავასტინი 150 მგ ერლოტინიბი ყოველდღიურად. პირველადი გამოსავლის ანალიზმა არ აჩვენა სხვაობა ავასტინს + პლაცებო ჯგუფსა და ავასტინს + ერლოტინიბის ჯგუფებს შორის (შუალედი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა 8.5 შედარებით 9.9 თვისა). თითოეულ ჯგუფში 7 პაციენტს ჰქონდა ობიექტური პასუხი.

ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია IV ხარისხის) – გლიობლასტომა

AVF3708g

ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა გლიობლასტომით დაავადებულ პაციენტთა სამკურნალოდ იქნა შესწავლილი ღია, მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ კვლევაში (AVF3708გ).

პაციენტები გლიობლასტომის პირველი ან მეორე რელაპსის, რადიოთერაპიისა და ტემოზოლომიდით თერაპიის შემდეგ (რომელიც დასრულდა ავასტინის მიღებამდე 8 კვირით ადრე) იყვნენ რანდომიზებულნი (1:1) რომ მიეღოთ ავასტინი (10მგ/კგ ი.ვ. ინფუზიით ყოველ 2 კვირაში) ან ავასტინი ირინოტეკანი (125 მგ/მ2 IV ან 340 მგ/მ2 ი.ვ. პაციენტებისთვის რომლებიც იყვნენ ფერმენტის შემცველ ანტი-ეპილეპტიკურ პრეპარატებზე ყოველ 2 კვირაში) დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელ ტოქსიურობამდე. კვლევის პირველადი მიზნები იყო 6 თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS) და ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR) რომელიც შეფასდა დამოუკიდებელ ექსპერტთა მიერ. შედეგის სხვა მაცვენებლებს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის ხანგრძლივობა, პასუხის ხანგრძლივობა და საერთო გადარჩენადობა.

კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 13.

**ცხრილი 13 AVF3708გ კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	ავასტინი		ავასტინი+ირინოტეკანი	
პაციენტთა რიცხვი	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
<b>პირველადი საბოლოო წერტილი</b>				
<b>6-თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</b>	43.6% (33.0, 54.3)	42.6% - (29.6, 55.5)	57.9% (46.6, 69.2)	50.3% - (36.8, 63.9)
95% CI (Inv)	-	-	-	-
97.5% CI (IRF)	-	-	-	-
<b>ობიექტური პასუხის დონე</b>	41.2% (30.6, 52.3)	28.2% - (18.5, 40.3)	51.2% (39.9, 62.4)	37.8% - (26.5, 50.8)
95% CI (Inv)	-	-	-	-
97.5% CI (IRF)	-	-	-	-
<b>მეორადი საბოლოო წერტილი</b>				
<b>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (თვეები)</b>	4.2 (3.0, 6.9)	4.2 (2.9, 5.8)	6.8 (5.0, 8.2)	5.6 (4.4, 6.2)
მედიანა (95% CI)				
<b>ობიექტური პასუხის დონე (თვეები)</b>	8.1 (5.5, *)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2, *)
მედიანა (95% CI)				
<b>საერთო გადარჩენადობა (თვეები)</b>	9.3 (8.2, *)		8.8 (7.8, *)	
მედიანა (95% CI)				

ობიექტური პასუხის სიხშირე განისაზღვრა მოდიფიცირებული მაკდონალდის კრიტერიუმით; Inv = მკვლევარის შეფასება, IR = დამოუკიდებელი განხილვის ცენტრი;



\*ნდობის ინტერვალის ზედა ზღვარი ვერ იქნა მოპოვებული

კვლევაში AVF3708გ, ექვს თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა დამოუკიდებელი განხილვის ცენტრის შეფასებაზე დაყრდნობით იყო მნიშვნელოვნად მაღალი ( $p < 0.0001$ ) შედარებით ორივე სამკურნალო ჯგუფის საკონტროლო მონაცემებზე: 42.6% ავასტინის ჯგუფში და 50.3% ავასტინს ირინოტეკანის ჯგუფში (მკვლევარის შეფასება: 43.6% ავასტინის და 57.9% ავასტინს ირინოტეკანის ჯგუფში). ობიექტური პასუხის სიხშირე ასევე, მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ იყო ( $p < 0.0001$ ) ორივე სამკურნალო ჯგუფის საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით: 28.2% ავასტინის ჯგუფში და 37.8% ავასტინს ირინოტეკანის ჯგუფში (მკვლევარის შეფასება: 41.2% ავასტინის ჯგუფში და 51.2% ავასტინს ირინოტეკანის ჯგუფში).

იმ პაციენტების უმრავლესობამ, რომელიც საწყის ეტაპზე იღებდა სტეროიდებს, მიუხედავად იმისა ჰქონდათ თუ არა რეაგირება მკურნალობაზე, შეძლეს სტეროიდის გამოყენების შემცირება დროთა განმავლობაში ბევრაციზუმბის მიღების დროს. იმ პაციენტთა უმრავლესობამ, რომლებშიც დაფიქსირდა ობიექტური პასუხი ან გახანგრძლივებული პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (24-ე კვირას), შეძლო შეუნარჩუნებინა ან გაეუმჯობესებინა თავისი ნეირო-შემეცნებითი ფუნქციები საცდელი მკურნალობის დროს საწყის სტადიასთან შედარებით. პაციენტების უმრავლესობას, რომელიც დარჩა კვლევაში და იყო პროგრესირების გარეშე 24-ე კვირას, ჰქონდათ კარნოფსკის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსი (KPS) შეუნარჩუნდათ სტაბილურად.

საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პირველადი პერიტონეული სიმსივნე

ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პირველადი პერიტონეული სიმსივნის პირველი ხაზის მკურნალობისას შესწავლილი იქნა III ფაზის ორ კვლევაში (GOG-0218 და BO17707). კვლევებში შედარდა ავასტინის კარბოპლატინთან და პაკლიტაქსელთან კომბინაცია იზოლირებულ ქიმიოთერაპიასთან.

***საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პერიტონეუმის პირველადი კიბო***

***წინა ხაზის საკვერცხის კიბო***

ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პირველი ხაზის მკურნალობაში პაციენტებში საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის და პერიტონეუმის

პირველადი კიბოთი, შესწავლილი იქნა ორ, III ფაზის კვლევაში (GOG-0218 და BO17707), რომლებშიც ერთმანეთს შედარდა ავასტინის დამატება კარბოპლატინსა და პაკლიტაქსელზე და მხოლოდ ქიმიოთერაპიის რეჟიმი.

### GOG-0218

კვლევა GOG-0218 იყო III ფაზის მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგი-ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული, სამმიმართულებიანი კვლევა, რომელიც შეისწავლიდა ავასტინის დამატების ეფექტურობას დამტკიცებულ ქიმიოთერაპიულ რეჟიმზე (კარბოპლატინი და პაკლიტაქსელი) პაციენტებში ოპტიმალურად ან სუბოპტიმალურად რედუცირებული III ან IV სტადიის საკვერცხის ეპითელური, ფალოპის მილის ან პირველადი პერიტონეული სიმსივნით.

სულ, თანაბარი პროპორციით, 1873 პაციენტი იქნა რანდომიზებული შემდეგ სამ ჯგუფში:

CPP ჯგუფი: პლაცებო კომბინაციაში კარბოპლატინთან (AUC 6) და პაკლიტაქსელთან (175 მგ/მ<sup>2</sup>) 6 ციკლის მანძილზე, რასაც მოყვებოდა მხოლოდ პაცებო; მკურნალობის ჯამური ხანგრძლივობა 15 თვემდე.

CPB15 ჯგუფი: ავასტინის 5 ციკლი (15 მგ/კგ q3w) კომბინაციაში კარბოპლატინთან (AUC 6) და პაკლიტაქსელთან (175 მგ/მ<sup>2</sup>) 6 ციკლის მანძილზე (ავასტინი ემატებოდა ქიმიოთერაპიის მე-2 ციკლიდან), რასაც მოყვებოდა მხოლოდ პლაცებო; მკურნალობის ჯამური ხანგრძლივობა 15 თვემდე.

CPB15+ ჯგუფი: ავასტინის 5 ციკლი (15 მგ/კგ q3w) კომბინაციაში კარბოპლატინთან (AUC 6) და პაკლიტაქსელთან (175 მგ/მ<sup>2</sup>) 6 ციკლის მანძილზე (ავასტინი ემატებოდა ქიმიოთერაპიის მე-2 ციკლიდან), რასაც მოყვებოდა მხოლოდ ავასტინით გაგრძელება (15 მგ/კგ q3w); მკურნალობის ჯამური ხანგრძლივობა 15 თვემდე.

პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენა (PFS) დადგენილი მკვლევარის შეფასებისა და რადიოლოგიური კვლევის საფუძველზე. ამასთანავე, ტარდებოდა პირველადი საბოლოო წერტილის დამოუკიდებელი განხილვა.

ამ კვლევის შედეგები შეჯამებულია ცხრილში 14.

### ცხრილი 14 კვლევის GOG-0218 ეფექტურობის შედეგები

პროგრესირების გარეშე გადარცხნა		
	მკვლევარის მიერ შეფასება <sup>1</sup>	IRC შეფასება

	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248) <sup>2</sup>	CPB15+ (n=1248) <sup>2</sup>	CPP (n= 625)	CPB15 (n= 1248) <sup>2</sup>	CPB15+ (n=1248) <sup>2</sup>
სასულო PFS (თვეები)	12.0	12.7	18.2	13.1	13.2	19.1
Hazard ratio (95% CI) <sup>3</sup>		0.842 [0.714, 0.993]	0.644 [0.541, 0.766]		0.941 [0.779, 1.138]	0.630 (0.513, 0.773)
p = მნიშვნელობა <sup>4</sup>		0.0204 <sup>5</sup>	< 0.0001 <sup>5</sup>		0.2663	< 0.0001
<b>ობიექტური პასუხის დონე <sup>6</sup></b>						
	მკვლევარის მიერ შეფასება			IRC შეფასება		
	CPP (n= 396)	CPB15 (n= 393)	CPB15+ (n=403)	CPP (n= 474)	CPB15 (n=460)	CPB15+ (n=499)
პაციენტები ობიექტური პასუხით %	63.4	66.2	66.0	68.8	75.4	77.4
p = მნიშვნელობა <sup>3</sup>		0.2341	0.2041		0.0106	0.0012
<b>საერთო გადარჩენადობა<sup>7</sup></b>						
	CPP (n= 625)		CPB15 (n= 625) <sup>2</sup>	CPB15+ (n= 623) <sup>2</sup>		
სასულო OS (თვეები)	40.6		38.8	43.8		
Hazard Ratio (95% CI) <sup>3</sup>			1.065 (0.908, 1.249)	0.879 (0.745, 1.038)		
p-მნიშვნელობა <sup>4</sup>			0.2197	0.0641		

<sup>1</sup> პირველადი PFS ანალიზი

<sup>2</sup> მოვლენები ციკლი 7-მდე CPB15 და CPB15+ -დან ანალიზისათვის იქნა შეჯამებული

<sup>3</sup> საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით: სტრატეგიული პაზარდ რატიო

<sup>4</sup> ცალმხრივი long-rank P-მნიშვნელობა

<sup>5</sup> სუბიექტი პ-მნიშვნელობის ზღვრამდე 0.0116

<sup>6</sup> პაციენტები სანყის ეტაპზე გაზომვადი დაავადებით

<sup>7</sup> საერთო გადარჩენის საბოლოო ანალიზი

კვლევის შედეგად პირველადი მიზანი - PFS გაუმჯობესება, მიღწეული იქნა. იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას (კარბოპლატინი და პაკლიტაქსელი), პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ პირველ ხაზად ბევაცინომებს დოზით 15 მგ/კგ q3w ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში და შემდეგ აგრძელებდნენ მხოლოდ ბევაცინომების მიღებას, აღენიშნათ PFS-ის კლინიკურად და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება.

მოუხედავად იმისა, რომ PFS გაუმჯობესდა ასევე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ბევაცინომებისა და ქიმიოთერაპიის კომბინაციას, მაგრამ აღარ აგრძელებდნენ მხოლოდ ბევაცინომების მიღებას, ეს გაუმჯობესება არც კლინიკურად და არც სტატისტიკურად არ იყო მნიშვნელოვანი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც მხოლოდ ქიმიოთერაპიას იღებდნენ.

BO17707 იყო II ფაზის, ორჯგუფიანი, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, კონტროლირებული, ღია კვლევა, სადაც დარღებოდა ავასტინის დამატება კარბოპლატინი+პაკლიტაქსელზე პაციენტებში რომლებსაც ქონდათ I ან II სტადია (ხარისხი 3 ან მხოლოდ სუფთა უჯრედების ჰისტოლოგია), ან I II – IV სტადია (ყველა ხარისხის და ყველა ჰისტოლოგიური ტიპის) საკვერცხის ეპითელიური, ფალოპის მილის ან პირველადი პერიტონეული სიმსივნე ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, და რომლებშიც შემდგომი ქირურგიული ჩარევა იყო დაგეგმილი პროგრესირებამდე.

სულ 1528 პაციენტი იქნა რანდომიზებული თანაბარი პროპორციით ორ ჯგუფში: C ჯგუფი: კარბოპლატინი (AUC 6) და პაკლიტაქსელი (175 მგ/მ<sup>2</sup>) 6 ციკლი CPB7.5+ ჯგუფი: კარბოპლატინი (AUC 6) და პაკლიტაქსელი (175 მგ/მ<sup>2</sup>) 6 ცილი + ავასტინი (7.5 მგ/კგ q3w) 18 კვირამდე ჯამში

პირველადი საბოლოო წერტილი იყო მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (PFS).

ამ კვლევი შედეგები მოცემულია ცხრილში 15.

**ცხრილი 15 კვლევის BO17707 (ICON7) ეფექტურობის შედეგები**

პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა		
	CP (n= 764)	CPB7.5+ (n=764)
საშუალო PFS (თვეები)	16.0	18.3
Hazard ratio [95% CI]	0.79 [0.68; 0.91] (p-value = 0.0010)	
ობიექტური პასუხის დონე <sup>1</sup>		
	CP (n=277)	CPB7.5+ (n=272)
პასუხის დონე	41.9 %	61.8 %
	(p-value <0.0001)	
საერთო გადარჩენადობა <sup>2</sup>		
	CP (n= 764)	CPB7.5+ (n=764)
საშუალო (თვეები)	58.0	57.4
Hazard ratio [95% CI]	0.99 [0.85; 1.15]	

<sup>1</sup> პაციენტები თავდაპირველად გამოვლენილი დაავადებით  
<sup>2</sup> საბოლოო OS ანალიზი, როდესაც პაციენტთა 46.7% მოკვდა

კვლევამ დააკმაყოფილა პირველადი მიზანი – S გაუმჯობესება. იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას (კარბოპლატინი და პაკლიტაქსელი), პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ

ბევაციზუმას ღოზით 7.5 მგ/კგ ქ35 კომბინაციაში ქიმიოთერაპიათან და აგრძელებდნენ ბევაციზუმას მიღებას 18 ციკლამდე ჯამში, ქონდათ S-ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება.

### **რეციდიული საკვერცხის კიბო**

#### **AVF4095g**

ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი იქნა III ფაზის, რანდომიზებულ, ორმაგ-ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში (AVF4095g), პლატინისადმი სესიტიური, რეციდიული, ეპითელური საკვერცხის, ფალოპის მილის ან პირველადი პერიტონეული კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობისათვის, რომელთაც არ ქონიათ მიღებული ქიმიოთერაპია ან ბევაციზუმაბი რეციდივის გამო. კვლევაში შედარდა ერთმანეთს ავასტინის დამატება კარბოპლატინითა და გემციტაბინით ქიმიოთერაპიაზე შემდგომში, პროგრესირებამდე, მართო ავასტინის გაგრძელებით და მხოლოდ კარბოპლატინისა და გემციტაბინის მიღება.

სულ 484 პაციენტი გაზომვადი დაავადებით თანაბრად იქნა რანდომიზებული შემდეგი მკურნალობის ჯგუფებში:

კარბოპლატინი (AUC4, დღე 1) და გემციტაბინი (1000 მგ/მ<sup>2</sup> 1 და 8 დღეებზე) და კონკურენტული პლაცებო ყოველ 3 კვირაში, 6 ციკლის მანძილზე 10 ციკლამდე, რასაც მოსდევს მართო პლაცებოს მიღება დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელი ტოქსიური ეფექტების გამოვლინებამდე.

კარბოპლატინი (AUC4, დღე 1) და გემციტაბინი (1000 მგ/მ<sup>2</sup> 1 და 8 დღეებზე) და კონკურენტული ავასტინი (15 მგ/კგ დღე 1) ყოველ 3 კვირაში 6 ციკლის მანძილზე 10 ციკლამდე, რასაც მოსდევს მართო ავასტინის მიღება (15 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში) დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელი ტოქსიური ეფექტების გამოვლინებამდე.

პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა, რაც ეფუძნებოდა მკვლევარის მიერ შეფასებას RECIST კრიტერიუმების თანახმად. დამატებითი საბოლოო წერტილები მოიცავდა ობიექტურ პასუხს, პასუხის ხანგრძლივობას, უსაფრთხოებასა და საერთო გადარჩენადობას. ტარდებოდა პირველადი საბოლოო წერტილის დამოუკიდებელი განხილვა.

ამ კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 16.

### **ცხრილი 16 კვლევის AVF4095g ეფექტურობის შედეგები**

<b>პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა</b>		
	<b>მკვლევარის შეფასება*</b>	<b>IRC შეფასება</b>

	პლაცებო+ C/G (n = 242)	ავასტინი + C/G (n = 242)	პლაცებო+ C/G (n = 242)	ავასტინი + C/G (n = 242)
საშუალო PFS (თვეები)	8.4	12.4	8.6	12.3
Hazard ratio (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
p – მნიშვნელობა	<0.0001		<0.0001	
<b>ობიექტური პასუხის დონე</b>				
	მკვლევარის შეფასება		IRC შეფასება	
	პლაცებო+ C/G (n = 242)	ავასტინი + C/G (n = 242)	პლაცებო+ C/G (n = 242)	ავასტინი + C/G (n = 242)
% პაც ობიექტური პასუხით	57.4 %	78.5%	53.7 %	74.8%
p – მნიშვნელობა	<0.0001		<0.0001	
<b>საერთო გადარჩენადობა **</b>				
	პლაცებო + C/G (n = 242)		ავასტინი + C/G (n = 242)	
საშუალო OS (თვეები)	32.9		33.6	
Hazard Ratio (95% CI)	0.952 [0.771; 1.176]			
p-მნიშვნელობა	0.6479			

\* პირველადი ანალიზი

\*\*საბოლოო საერთო გადარჩენადობა, შეფასებული, როდესაც პაციენტთა 73% მოკვდა.

## MO22224 (AURELIA)

კვლევაში MO22224 შეფასდა ბევაცციზუმების ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ეფექტურობა და უსაფრთხოება პლატინისადმი რეზისტენტული რეციდიული საკვერცხის კიბოს დროს. ეს კვლევა იყო ღია ეტიკეტისანი, რანდომიზებული, ორჯგუფიანი III ფაზის კვლევა ბევაცციზუმები +ქიმიოთერაპიის შედარებით მხოლოდ ქიმიოთერაპიასთან (CT).

კვლევაში სულ ჩართული იქნა 361 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ ან მხოლოდ ქიმიოთერაპიას (პაკლიტაქსელი, ტოპოტეკანი ან PLD) ან ქიმიოთერაპიას ბევაცციზუმებთან ერთად:

- CT ჯგუფი (მხოლოდ ქიმიოთერაპია):
  - პაკლიტაქსელი 80 მგ/მ<sup>2</sup> 1 საათიანი ი.ვ. ინფუზიის სახით 1,8,15 და 22 დღეებზე, ყოველ 4 კვირაში.
  - ტოპოტეკანი 4 მგ/მ<sup>2</sup> 30 წთ-იანი ი.ვ. ინფუზიის სახით 1,8,და 15 დღეზე, ყოველ 4 კვირაში. ალტერნატიულად 1.25 მგ/მ<sup>2</sup> დოზა შეიძლება შეყვანილი იქნას 30 წთ-ის მანძილზე 1-5 დღეებზე, ყოველ 3 კვირაში.

- PLD 40 მგ/მ<sup>2</sup> 1 მგ/წთ ი.ვ. ინფუზიის სახით მხოლოდ 1 დღეზე ყოველ 4 კვირაში. ციკლი 1-ის შემდეგ, პრეპარატის შეყვანა შეიძლება 1 საათიანი ინფუზიის სახით.
- CT+BV ჯგუფი (ქიმიოთერაპია + ბევაციზუმები):
  - არჩეული ქიმიოთერაპიის კომბინირება ხდებოდა ბევაციზუმებთან 10 მგ/კგ ი.ვ. ყოველ 2 კვირაში (ან ბევაციზუმები 15 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში თუ გამოიყენება ტოპოტეკანთან ერთად 1.25 მგ/მ<sup>2</sup> 01-5 დღეებზე ყოველ 3 კვირაში განრიგით).

შერჩეულ პაციენტებს ქონდათ საკვერცხის კიბო, რომელიც პროგრესირებდა 6 თვის მანძილზე წინა პლატინით თერაპიის შემდეგ. თუ პაციენტი ადრე ჩართული იყო ანტიანგიოგენური აგენტის ბრმა კვლევაში, ამ პაციენტის ჩართვა კვლევაში ხდებოდა ისევე, როგორც იმ პაციენტებისა, რომლებიც ადრე იღებდნენ ანტიანგიოგენურ აგენტს.

პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა, ხოლო მეორეული საბოლოო წერტილები იყო ობიექტური პოსუსის დონე და საერთო გადარჩენადობა. შედეგები მოცემულია ცხრილში 17.

**ცხრილი 17 ეფექტურობის შედეგები კვლევიდან MO22224 (AURELIA)**

<b>პირველადი საბოლოო წერტილი</b>		
<b>პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა</b>		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
სასუალო (თვეები)	3.4	6.7
Hazard ratio (95% CI)	0.379 [0.296, 0.485]	
p-მნიშვნელობა	<0.0001	
<b>მეორადი საბოლოო წერტილი</b>		
<b>ობიექტური პოსუსის დონე *</b>		
	CT (n=144)	CT+BV (N=142)
% პაც ობიექტური პოსუსით	18 (12.5%)	40 (28.2%)
p-მნიშვნელობა	0.0007	
<b>საერთო გადარჩენადობა **</b>		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
სასუალო OS (თვეები)	13.3	16.6
Hazard Ratio (95% CI)	0.870 (0.678, 1.116)	
p-მნიშვნელობა	0.2711	

ამ ცხრილში წარმოდგენილია სტრატეგიული ანალიზი

\*რანდომიზებული პაციენტები გაზომვადი დაავადებით

\*\*საბოლოო OS ანალიზის დროისათვის (25 იანვარი 2013), 266 პაციენტი (73.3%) იყო გარდაცვლილი მკურნალობის ორივე ჯგუფში

### **სასვილოსნოს ყელის კიბო**

#### **GOG-0240**

ბევაცინუმების ეფექტურობა და უსაფრთხოება ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში (პაკლიტაქსელი და ცისპლატინი ან პაკლიტაქსელი და ტოპოტეკანი) როგორც მკურნალობა საშვილოსნოს ყელის პერსისტირებადი, რეციდიული, ან მატასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებისათვის, შესწავლილი იქნა რანდომიზებულ, ოთხჯგუფიან, მულტიცენტრულ კვლევაში GOG-0240.

სულ 452 პაციენტი იქნა რანდომიზებული მკურნალობის შემდეგ ჯგუფებში:

- პაკლიტაქსელი 135 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 24 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 2 დღეს, ყოველ 3 კვირაში (q3w); ან პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 2 დღეს (q3w); ან პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 1 დღეს (q3w).
- პაკლიტაქსელი 135 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 24 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 2 დღეს + ბევაცინუმები 15 მგ/კგ ი.ვ. 2 დღეს (q3w); ან პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 2 დღეს + ბევაცინუმები 15 მგ/კგ ი.ვ. 2 დღეს (q3w); ან პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ცისპლატინი 50 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. 1 დღეს და ბევაცინუმები 15 მგ/კგ ი.ვ. 1 დღეს (q3w)
- პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ტოპოტეკანი 0.75 მგ/მ<sup>2</sup> 30 ნთ-ის მანძილზე 1-3 დღეს (q3w)
- პაკლიტაქსელი 175 მგ/მ<sup>2</sup> 3 საათის მანძილზე 1 დღეს და ტოპოტეკანი 0.75 მგ/მ<sup>2</sup> 30 ნთ-ის მანძილზე 1-3 დღეს + ბევაცინუმები 15 მგ/კგ ი.ვ. 1 დღეს (q3w)

კვლევაში ჩართულ პაციენტებს ქონდათ საშვილოსნოს ყელის პერსისტირებადი, რეციდიული ან მეტასტაზური სქვამოზურუჯრედოვანი კარცინომა, ადენოსკვამოზური კარცინომა ან ადენოკარცინომა, რომელსაც არშეფერებოდა ქირურგიული მკურნალობა და/ან სხივური თერაპია.

პირველადი ეფექტურობის საბოლოო წერტილი იყო საერთო გადარჩენადობა (OS). მეორადი ეფექტურობის საბოლოო წერტილები მოიცავდა პროგრესირებისგან თავისუფალ გადარჩენადობას (PFS) და ობიექტური პასუხის ღონეს (ORR). შედეგები მოცემულია ცხრილში 18.



**ცხრილი 18 ბევაციზუმაბით მკურნალობის საერთო ეფექტურობა (ITT პოპულაცია) კვლევაში GOG-0240**

	ქიმიოთერაპია (n=225)	ქიმიოთერაპია + BV (n=227)
<b>პირველადი საბოლოო წერტილი</b>		
<b>საერთო გადარჩენადობა</b>		
სასუალო (თვეები) <sup>1</sup>	12.9	16.8
Hazard ratio [95% CI]	0.74 [0.58;0.94] (p-მნიშვნელობა <sup>5</sup> = 0.0132)	
<b>მეორადი საბოლოო წერტილები</b>		
<b>პრტოგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</b>		
საშუალო PFS (თვეები) <sup>1</sup>	6.0	8.3
Hazard ratio [95% CI]	0.66 [0.54;0.81] (p-მნიშვნელობა <sup>5</sup> = <0.0001)	
<b>საუკეთესო საერთო პასუხი</b>		
პასუხის დონე <sup>2</sup>	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
95% CI პასუხის დონეებისათვის <sup>3</sup>	[27.6; 40.4]	[38.8; 52.1]
სხვაობა პასუხის დონეებში	11.60	
95% CI პასუხის დონეების სხვაობისათვის <sup>4</sup>	[2.4; 20.8]	
p-მნიშვნელობა (Chi-squared Test)	0.0117	

<sup>1</sup> Kaplan-Meier -ით გათვლა

<sup>2</sup> პაციენტები საუკეთესო საერთო პასუხით ან დადასტურებული CR ან PR-ით

<sup>3</sup> 95% CI ერთნიშობიანი ბინომიალური გამოყენების Pearson-Clopper მეთოდისათვის

<sup>4</sup> მიახლოებითი 95% CI ორი დონის სხვაობისათვის Hauck-Anderson მეთოდის გამოყენებით

<sup>5</sup> log-rank ტესტი (სტრატეფიცირებული)

**3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები**

ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა იყო ათვისებული იმ პაციენტებში რომლებსაც ჰქონდათ სხვადასხვა ტიპის მყარი სიმსივნეები. დოზები რომლის კვლევა ჩატარდა იყო 0.1-10 მგ/კგ ყოველკვირეულად I ფაზაში; 3-20 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში (q2კვირა) ან ყოველ სამ კვირაში (q3 კვირა) II ფაზაში; 5 მგ/კგ (q2კვირა) ან 15მგ/კგ q3კვირა III ფაზაში. ყველა კლინიკურ კვლევაში, ბევაციზუმაბის მიღება ხდებოდა ინტრავენური ინფუზიის გზით.

სხვა ანტისხეულების მსგავსად, ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა კარგად არის აღწერილი ორ-განყოფილებიან მოდელში. საერთოდ, ყველა კლინიკურ

კვლევაში, ბევაციზუმბის დისპოზიცია ხასიათდებოდა დაბალი კლირენსით, ცენტრალური განყოფილების შეზღუდული მოცულობით (Vc) და ნახევრად დაშლის დროის ხანგრძლივი ელიმინაციით. ეს საშუალებას იძლევა შენარჩუნდეს ბევაციზუმბის გამიზნული თერაპიული პლაზმის დონე მიღების გრაფიკის ფარგლებში (ისეთი როგორცაა ერთი მიღება ყოველ 2-3 კვირაში).

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკის ანალიზმა აჩვენა, რომ არ იყო მნიშვნელოვანი სხვაობა ბევაციზუმბის ფარმაკოკინეტიკაში ასაკთან მიმართებაში (არ არის კორელაცია ბევაციზუმბის კლირენსსა და პაციენტის ასაკს შორის [საშუალო ასაკი იყო 59 წელი მე-5 და 95-ე პერცენტილებით 37 და 76 წლის ასაკში]).

დაბალი ალბუმინი და სიმსივნის მაღალი დატვირთვა ზოგადად არის დაავადების სიმწვავის მაჩვენებელი. ბევაციზუმბის კლირენსი იყო დაახლოებით 30%-ით უფრო სწრაფი იმ პაციენტებში რომლებსაც ჰქონდათ შრატში ალბუმინის დაბალი დონე და 7%-ით უფრო სწრაფი იმ სუბიექტებში ვისაც ჰქონდა სიმსივნის მაღალი დატვირთვა შედარებით ტიპურ პაციენტებთან ვისი ალბუმინი და სიმსივნის დატვირთვაც იყო საშუალო.

### 3.2.1. განაწილება

ცენტრალური ნაწილის მოცულობამ (Vc) შეადგინა 2.731 და 3.281 ჟალ და მამაკაც სუბიექტებში შესაბამისად, რაც არის იმ ზღვარში რომელიც აღწერილია Ig -ს და სხვა მონოკლონურ ანტისხეულებისათვის. პერიფერული ნაწილის მოცულობამ (Vp) შეადგინა 1.691 და 2.351 ჟალ და მამაკაც პაციენტებში შესაბამისად, როდესაც ბევაციზუმბის მიღება ხდებოდა ანტი-ნეოპლასტურ ნივთიერებებთან ერთად. სხეულის მასასთან შესაბამისად კორექციის შემდეგ, მამაკაც სუბიექტებს ჰქონდათ უფრო მაღალი Vc (+20%) ვიდრე ქალებს.

### 3.2.2. მეტაბოლიზმი

ბევაციზუმბის მეტაბოლიზმის შეფასებამ ბოცვერებში პრერატის ერთჯერადი ინექციის შემდეგ – 125I-ბევაციზუმბი, აჩვენა, რომ როგორც მოსალოდნელი იყო, მისი მეტაბოლური პროფილი მსგავსი იყო მშობლიური Ig მოლეკულისა, რომელიც არ უკავშირდება V -ს. ბევაციზუმბის მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია არის მსგავსი ენდოგენური Ig მაგ. პირველ რიგში პროტეოლიტური კატაბოლიზმის გზით მთელ ორგანიზმში, მათ შორის ენდოთელიალურ უჯრედებში, და არ არის პირველ რიგში დამოკიდებული ღვიძლის ან თირკმლისმიერ ელიმინაციაზე. შეკვრა Ig -სა

ცლნ რეცეპტორთან შედეგად გვაძლევს უჯრედული მეტაბოლიზმისგან დაცვას და ხანგრძლივ სრულ ნახევრად დაშლის პერიოდს.

### 3.2.3. ელიმინაცია

ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა კორელაციაშია ღობებთან 1.5 მგ/კგ-დან 10მგ/კგ-მდე კვირაში.

კლირანსის მნიშვნელობა, საშუალოდ, ტოლია 0.188 და 0.220 1/დღე ქალებსა და კაცებში შესაბამისად. სხეულის მასაზე კორექტირების შემდეგ, კაც პაციენტებს ჰქონდათ ბევაციზუმაბის უფრო მაღალი კლირანსი (+17%) ქალებთან შედარებით. ორ-განყოფილებიანი მოდელის მიხედვით, ელიმინაციის ნახევრად დაშლის პერიოდი არის 18 დღე ტიპურ ქალ პაციენტებში და 20 დღე ტიპურ კაც პაციენტებში.

### 3.2.4. ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკა იყო გაანალიზებული იმისათვის, რომ მომხდარიყო დემოგრაფიულ მახასიათებლებზე ეფექტების დამოკიდებულების ანალიზი. შედეგებს არ უჩვენებიათ მნიშვნელოვანი განსხვავება ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაში ასაკთან მიმართებაში.

ბავშვები და მოზარდები: ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იყო პედიატრიული პაციენტების შემზღვეულ რაოდენობაზე. შედეგად მიღებული ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები მიუთითებს რომ ბევაციზუმაბის გადანაწილების მოცულობა და კლირენსი შეიძლება შედარებული იყოს მოზრდილ პაციენტებში გაზომვადი სიმსივნით.

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა: ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დარღვევით არ შესწავლილა რადგანაც თირკმელები არ არის ძირითადი ორგანოები ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმისა თუ ექსკრეციისთვის.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა: ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დარღვევით არ შესწავლილა რადგანაც ღვიძლი არ არის ძირითადი ორგანო ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმისა თუ ექსკრეციისთვის.

## 3.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოება

### 3.3.1. კანცეროგენობა

ავასტინის კანცეროგენობის პოტენციალის შესაფასებლად კვლევები არ ჩატარებულა.

### 3.3.2. მუტაგენობა

ავასტინის მუტაგენობის პოტენციალის შესაფასებლად კვლევები არ ჩატარებულა.

### 3.3.3. რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევა

სპეციფიური კვლევები ცხოველებში ავასტინის რეპროდუქციულობაზე ზეგავლენის შესასწავლად არ ჩატარებულა. ჩენომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში ჩატარებულ განმეორებითი დოზის ტოქსიურობის კვლევებში არ გამოვლენილა მამრებში რეპროდუქციული ორგანოზე უარყოფითი ზეგავლენა.

ავასტინით 13 ან 26 კვირის განმავლობაში ნამკურნალებ ჩენომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში საკვერცხის ფუნქციის დათრგუნვა გამოიხატა საკვერცხის და/ან საშვილოსნოს წონის და ყვითელი სხეულის რაოდენობის შემცირებით, ენდომეტრიუმის პროლიფერაციის დაქვეითებით და ფოლიკულების მომწიფების დათრგუნვით. აღნიშნულ ეფექტთან ასოცირებული დოზა, რომელიც ადამიანის დოზას  $\geq 4$ -ჯერ აღემატებოდა ან  $\geq 2$ -ჯერ აღემატებოდა ადამიანში კლინიკურ ექსპოზიციას. ბოცვერებში 50 მგ/კგ ბევაციზუმაბის გამოყენებას თან ახლდა საკვერცხის წონის ან ყვითელი სხეულების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება. ეს შედეგები მაიმუნებსა და ბოცვერებში უკუქცევადი იყო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ანგიოგენეზის ინჰიბიცია ბევაციზუმაბის გამოყენების შემდეგ სავარაუდოდ უარყოფითად იმოქმედებს ქალების რეპროდუქციულობაზე.

### 3.3.4. ტერატოგენობა

ბოცვერებში ავასტინის გამოყენებისას ინახა, რომ ავასტინი შეიძლება იყოს ემბრიოტოქსიური და ტერატოგენური, აღნიშნული ეფექტები მოიცავდა დედისა და ნაყოფის წონაში კლებას, ნაყოფის რეზორბციის გახშირებას და ნაყოფის სპეციფიურ საერთო და ჩონჩხის ცვლილებების მომატებულ შემთხვევებს. უარყოფითი შედეგები ნაყოფზე იქნა აღნიშნული ყველა გასინჯულ დოზაზე 10-100მგ/კგ.

### 3.3.5. სხვა

#### *ფიზიკური განვითარება*

26 კვირიანი ხანგრძლივობის კვლევების დროს მაკაკებში, ავასტინის მიღება ასოცირებული იყო ზრდის ფუნქციის დარღვევასთან. ზრდის ფუნქციის დარღვევას ზოგადად ახასიათებდა გასქელებული ზრდის ფირფიტის ხრტილი, სუბ-ქონდრალური ძვლოვანი ფირფიტის ფორმირება და ზრდის ფირფიტის სისხლძარღვების მომარაგების ინჰიბიცია. ეს ეფექტი გამოვლინდა ადამიანის თერაპევტულ დოზაზე  $\geq 0.8$ -ჯერ დოზებზე და

ექსპოზიციის შედარებით ნაკლებ დონეზე ადამიანის მოსალოდნელი შრატის საშუალო კონცენტრაციაზე დამყარებულ კლინიკურ ექსპოზიციაზე. უნდა აღინიშნოს, რომ ზრდის ფუნქციის დარღვევა გამოვლინდა მხოლოდ აქტიურად მზარდ ცხოველებში ღია ზრდის ფირფიტებით. ვინაიდან ავასტინით მკურნალობა რეკომენდებულია მოზრდილი პაციენტებისათვის დახურული ზრდის ფირფიტებით, ზრდის ფუნქციის დარღვევა არ არის მოსალოდნელი გამოვლინება კლინიკურ პოპულაციაში.

### *ჭრილობის შეხორცება*

ბოცვერებში შესწავლილი იქნა ბევაციზუმების ზეგავლენა ჭრილობის შეხორცებაზე. 2 კვირიანი პერიოდის განმავლობაში გაკეთებული ბევაციზუმების 5 დოზის შემდეგ (ღიაპაზონი 2-დან 50 მგ/კგ-მდე) ჭრილობის რეეპითელიზაცია გაჭიანურდა. აღინიშნა დოზაზე დამოკიდებულებიუს ტენდენცია. ეფექტი ჭრილობის შეხორცებაზე, კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისას აღნიშნული ეფექტის მსგავსი იყო. ბევაციზუმებით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ 2 ან 10 მგ/კგ დოზებში, ჭრილობები სრულად შეხორცდა. ასევე კურდღლებში იქნა შესწავლილი ჭრილობის შეხორცების უფრო მგრძობიარე ხაზოვანი მოდელი. ბევაციზუმი სამი დოზირებით 0.5-დან 2 მგ/კგ-მდე დოზაზე დამოკიდებულად და მნიშვნელოვნად შეამცირა ჭრილობის ელასტიურობა, რასაც აგრეთვე თან სდევდა ჭრილობის შეხორცების გაჭიანურება. ყველაზე მცირე დოზა 0.5 მგ/კგ 5-ჯერ მცირე იყო ვიდრე შემოთავაზებული კლინიკური დოზა.

ვინაიდან ბოცვერებში ჭრილობის შეხორცების პროცესზე ბევაციზუმებმა ზეგავლენა იქონია კლინიკურზე ნაკლები დოზით, გათვალისწინებული უნდა იყოს პრეპარატის უარყოფითი ზემოქმედება ჭრილობის შეხორცების პროცესებზე ადამიანებში.

Cynomolgus ჯიშის მაკაკებში ბევაციზუმების ზეგავლენა ნაკვეთი ჭრილობის შეხორცებაზე ძალიან ვარიაბელური იყო და დოზაზე დამოკიდებული ეფექტის არსებობის საფუძველი არ ყოფილა.

### *თირკმლის ფუნქცია:*

Cynomolgus ჯიშის ნორმალურ მაიმუნებში, ბევაციზუმებმა არ იქონია გაზომვადი ზემოქმედება თირკმლის ფუნქციაზე, როდესაც პრეპარატი გამოიყენებოდა კვირაში ერთხელ ან ორჯერ 26 კვირის განმავლობაში, და აგრეთვე არ დაგროვილა კურდღლების თირკმლებში ორჯერ გამოყენების შემდეგ დოზით 100 მგ/კგ-მდე (80-ჯერ მეტი სავარაუდო კლინიკურ დოზაზე).

ბოცვერებში ბოცვერებში ტოქსიურობის საძიებელმა კვლევამ, თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მოდელის გამოყენებით, აჩვენა რომ ავასტინი არ ართულებს თირკმლის გლომერულურ დაზიანებას რომელიც გამოწვეულია საქონლის შრატის ალბუმინით ან თირკმლის ტუბულარული მილაკების დაზიანებას რომელიც გამოწვეულია ცისპლატინით.

#### *ალბუმინი:*

Cynomolgus ჯიშის მამრ მაკაკებში ბევაცციზუმების გამოყენებასთან დოზით 10 მგ/კგ კვირაში ორჯერ ან 50 მგ/კგ კვირაში ერთხელ 26 კვირის განმავლობაში ასოცირებული იყო ალბუმინის და ალბუმინი-ჰემოგლობინის კოფიციენტის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, და ჰემოგლობინის დონის მომატება. ეს ეფექტები შექცევადი იყო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ვინაიდან შესწავლილი სამიზნე პარამეტრები ნორმის ფარგლებში დარჩა, აღნიშნული ცვლილებები არ იქნა განხილული როგორც კლინიკურად მნიშვნელოვანი..

#### *ჰიპერტენზია:*

მაკაკებში, ავასტინის დოზებზე 50მგ/კგ კვირაში ორჯერ არ უჩვენებია ეფექტი სისხლის წნევაზე.

#### *ჰემოსტაზი:*

არაკლინიკური ტოქსიურობის შემსწავლელმა კვლევებმა 28 კვირამდე ხანგრძლივობით Cynomolgus ჯიშის მაიმუნებში არ გამოავლინა ჰემატოლოგიური ან კოაგულაციის პარამეტრების ცვლილებები, მათ შორის თრომბოციტების რაოდენობის, პროთრომბინის დროს და აქტივირებული თრომბოპლასტინის დროს ცვლილება. ჰემოსტაზურმა მოდელმა, ბოცვერებში ბევაცციზუმების თრომბის ფორმირებაზე ეფექტის შესასწავლად, არ გამოავლინა კოლტის ფორმირების სიჩქარის ან რაიმე სხვა ჰემატოლოგიური პარამეტრის ცვლილება ბევაცციზუმების მატარებლით მკურნალობასთან შედარებით.

## **4. ფარმაცევტული თვისებები**

### **4.1. შემავსებლების სია**

ტრეჰალოზის დიჰიდრატი, ნატრიუმის ფოსფატი, პოლისორბატი, სანეექციო ნყალი.

#### 4.2. შენახვა

ავასტინის გამოყენება არ უნდა მოხდეს კოლოფზე გამოსახული ვარვისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

შეინახეთ ფლაკონები მაცივარში 2 C -8 C –ზე.

შეინახეთ ფლაკონები გარე შეფუთვით, რომ დაიცვათ სინათლისგან.

**არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ.**

ავასტინი არ შეიცავს ანტიმიკრობულ კონსერვანტებს; ამიტომ საჭიროა დამზადებული ხსნარის სტერილობის შენარჩუნება.

გამოყენებისთვის გამზადებული ავასტინის ქიმიური და ფიზიკური სტაბილობა 48 საათს გრძელდება 2°C-30°C ტემპერატურაზე ნატრიუმის ქლორიდის 0.9%-იან ხსნარში. მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით პრეპარატი უნდა გამოყენებულ იქნას დაუყოვნებლივ. გამოყენებისთვის გამზადებული პრეპარატის შენახვის დროსა და პირობებზე პასუხისმგებელია მომხარებელი და იგი არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8°C ტემპერატურაზე თუ სითხე არ მზადდება კონტროლირებად ასეპტიურ პირობებში..

#### 4.3. სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, მოხმარებისა და გადავადებისთვის

ავასტინის ინფუზია არ უნდა იქნას მიღებული ან შერეული დექსტროზას ან გლუკოზას ხსნარებთან (იხ. “შეუთავსებლობები” ქვევით).

არ შეიყვანოთ ი/ვ ნაკადურად ან ბოლუსის სახით.

ავასტინი უნდა იქნას მომზადებული ჯანდაცვის მუშაკის მიერ ასეპტიკის ტექნიკის გამოყენებით. ამოიღეთ ბევაციზუმაბის საჭირო მოცულობა და გააზავეთ მიღებისთვის საჭირო 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში. ბევაციზუმაბის საბოლოო კონცენტრაცია უნდა იქნას შენარჩუნებული 1.4-16.5 მგ/მლ-ის ფარგლებში.

გადაავადეთ ფლაკონში დარჩენილი გამოყენებული დოზა, რადგანაც პროდუქტი არ შეიცავს კონსერვანტებს. პარენტერალური პრეპარატები გამოყენებამდე აუცილებელია ხსნარის ვიზუალური დათვალიერება ჩანართების არსებობის და გაუფერულების თაობაზე.

არ გამოიყენოთ ავასტინი ინტრავიტრეალურად (მინისებრ სხეულში შესაყვანად)

#### შეუთავსებლობები

ავასტინის შეუთავსებლობა პოლივინილის ქლორიდთან ან პოლიოლეფინის ჩანთებთან არ ყოფილა აღნიშნული. კონცენტრაციაზე-დამოკიდებული

ავასტინის დეგრადაციის პროფილი იქნა შენიშნული დექსტროზის ხსნართან (5%) შერევის დროს.

გამოუყენებელი/ვადაგასული პრეპარატების გადაგდება  
პრეპარატების მოხვედრა ბუნებაში უნდა იქნას მინიმიზებული. წამლების  
შერევა არ უნდა ხდებოდეს საკანალიზაციო წყალთან და თავიდან უნდა  
იქნას აცილებული გადაყრა საყოფაცხოვრებო ნაგავთან ერთად. გამოიყენეთ  
ადგილობრივი ჩამოყალიბებული “გადაყრის სისტემები”.

#### 2.4. შეფუთვა

400მგ/16მლ ფლაკონი	1
100მგ/4მლ ფლაკონი	1

პრეპარატი: შეინახეთ ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას

ვერსია – ივნისი 2015

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd, ბაზელი, შვეიცარია

ნარმოების ადგილი Kaizeraugst