

## Studie zabývající se bezpečností léku zvaného bevacizumab podávaného dlouhodobě pacientům s různými druhy rakoviny

Úplný název studie naleznete na konci této souhrnné zprávy.

### ***Děkujeme!***

Děkujeme Vám za účast v tomto globálním klinickém hodnocení (v tomto dokumentu se označuje jako „studie“). Vážíme si Vaší účasti na studii, která pomáhá výzkumným pracovníkům zodpovědět důležité zdravotní otázky o léku, který se nazývá bevacizumab a který je předmětem této studie. Tato studie, AVALTE, se zabývala bezpečností léku bevacizumab u pacientů s rakovinou při podávání samostatně nebo v kombinaci s jinými léčbami rakoviny.

Doufáme, že tato souhrnná zpráva Vám pomůže snadněji porozumět výsledkům této studie a tomu, jak jich bude využito ke zlepšení péče o pacienty s nádory způsobenými různými druhy rakoviny. Pokud máte jakékoli dotazy týkající se této studie, promluvte si prosím se svým studijním lékařem.

### **O této souhrnné zprávě**

Tato souhrnná zpráva je výsledkem studie za účasti pacientů s nádory způsobenými několika různými druhy rakoviny a byla vypracována pro:

- účastníky studie,
- širokou veřejnost.

#### **Obsah souhrnné zprávy**

- 1.** Všeobecné informace o studii
- 2.** Kdo se studie zúčastnil?
- 3.** K čemu došlo v průběhu studie?
- 4.** Jaké výsledky studie přinesla?
- 5.** Jak tato studie napomohla výzkumu?

Studie začala v červenci 2012 a skončila v září 2019. Tato souhrnná zpráva byla vypracovaná na základě konečných výsledků a informací známých v době napsání této zprávy (červen 2020). Je možné, že nyní jsou známy další informace.

Z jedné studie není možné s naprostou přesností určit, jak bezpečný je určitý lék. K tomu, abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je nutné provést mnoho studií s velkým počtem účastníků. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií zkoumajících tentýž lék. To znamená, že byste svá rozhodnutí neměli opírat pouze o tuto jednu souhrnnou zprávu. Vždy, než učiníte jakákoliv rozhodnutí týkající se vaší léčby, se poraďte se svým lékařem.

**6.** Plánují se další studie?

**7.** Kde lze získat více informací?

## Základní informace o studii

- Cílem této studie bylo zjistit, jaké účinky, ať už příznivé či nepříznivé, má lék zvaný bevacizumab (tj. zkoumaný lék) u pacientů s rakovinou.
- Účastníci této studie se léčili na následující druhy rakoviny:
  - rakovinu prsu,
  - rakovinu vaječníků,
  - peritoneální karcinom (rakovina, která vzniká v tkáni povrchu břišní dutiny),
  - renální karcinom (známý také jako rakovina ledvin),
  - kolorektální karcinom (známý také jako rakovina tlustého střeva),
  - rakovinu plic,
  - glioblastom multiforme (druh rakoviny mozku).
- Toto byla takzvaná prodloužená studie. Znamená to, že pacienti užívali bevacizumab (buďto samostatně, nebo v kombinaci s jinými léky) už v jiné, předcházející studii, a zaznamenali pozitivní účinky jeho užívání. Po ukončení předcházející studie i nadále pokračovali v užívání bevacizumabu v této prodloužené studii.
- Výzkumní pracovníci chtěli zjistit, jak bezpečná je léčba lékem bevacizumab, je-li aplikována dlouhodobě (tj. v prodloužení předešlé studie).
- V této studii bylo sledováno 95 účastníků z 21 zemí.
- Hlavním výsledkem zkoumání bylo to, že 17 z 95 účastníků (18 %) mělo alespoň jeden závažný zdravotní problém (problém ohrožující život nebo problém vyžadující hospitalizaci), který mohl, ale i nemusel mít spojitost s bevacizumabem.
- V průběhu studie zemřeli čtyři její účastníci.
- U celkem 21 z 95 účastníků studie (22 %) se projevil závažný nežádoucí účinek, u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem.

## 1. Všeobecné informace o studii

### Proč byla studie provedena?

Účinky léku zvaného bevacizumab u pacientů s různými druhy rakoviny se dosud zabývala celá řada studií. Po skončení těchto studií někteří účastníci i nadále užívali bevacizumab a pokračování v této léčbě pro ně mohlo být přínosné, neboť u nich nedošlo ke zhoršení rakoviny.

Tato studie byla zadána proto, aby pacienti mohli užívat bevacizumab i po skončení první studie (také nazývané „mateřská studie“). Zároveň tak měli výzkumní pracovníci možnost zabývat se dlouhodobými účinky bevacizumabu, ať už příznivými nebo nepříznivými.

Ještě před účastí v prodloužené studii se pacienti zúčastnili různých jiných studií zkoumajících bevacizumab (podávaný samostatně nebo v kombinaci s jinými léky) a byli léčeni na různé druhy rakoviny.

### Jaké léky byly zkoumány?

Tato studie se zabývala lékem zvaným „bevacizumab“ (známý pod obchodní značkou Avastin®). Bevacizumab účinkuje tak, že zabraňuje zásobování nádoru krví, kterou nádor potřebuje ke svému růstu (toto se nazývá „antiangiogenní“ léčba). U pacientů s rakovinou se často používá léčby, jako je například chemoterapie, neboť ta napadá rychle rostoucí buňky v těle, včetně nádorových buněk. Bevacizumab účinkuje jinak. Tento lék blokuje přívod krve vyživující nádor tím, že blokuje bílkovinu zvanou vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). VEGF je běžně produkován normálními buňkami, nicméně některé rakovinné buňky produkují příliš mnoho tohoto faktoru. Blokováním VEGF je zřejmě možné zbrzdit nárůst nových cév, včetně normálních cév a cév vyživujících nádor. Toto může zastavit růst nádoru. Bevacizumab má také vliv na způsob, jakým lidský organizmus reaguje na nádor. Zablokování VEGF může vést ke změnám uvnitř nádoru a pro imunitní systém je tak snadnější na rakovinu zaútočit.

Bevacizumab v kombinaci s ostatními způsoby léčby rakoviny je podáván pacientům s těmito druhy rakoviny:

- kolorektální karcinom (známý také jako rakovina tlustého střeva),
- nemalobuněčný karcinom plic,
- glioblastom (druh rakoviny mozku),
- rakovina ledvin,
- rakovina vaječníků,
- rakovina prsu,
- rakovina děložního hrdla.

Všichni pacienti, kteří se studie zúčastnili, byli léčeni bevacizumabem. Některým byl podáván pouze bevacizumab, jiní byli léčeni bevacizumabem v kombinaci s jinými způsoby léčby rakoviny. Pacienti pokračovali ve stejné léčbě jako v předchozí studii. Takže pokud například pacient v předchozí studii užíval pouze bevacizumab, tak i v této prodloužené studii užíval pouze bevacizumab.

## Co chtěli výzkumní pracovníci zjistit?

---

Výzkumní pracovníci provedli tuto studii, aby zjistili, jak bezpečná je dlouhodobá léčba bevacizumabem. Sledovali, kolik pacientů mělo v průběhu studie zdravotní problémy (tj. vyskytly se u nich tzv. nežádoucí účinky).

### Výzkumní pracovníci se zabývali následujícími otázkami:

1. Kolik pacientů mělo v průběhu studie zdravotní problémy, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem?
2. Kolik pacientů mělo v průběhu studie závažné zdravotní problémy, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem?
3. Kolik pacientů v průběhu studie zemřelo?
4. U kolika pacientů se vyskytly nežádoucí účinky spojené s léčbou bevacizumabem?
5. U kolika pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky (nežádoucí účinky s vyšším stupněm závažnosti) spojené s léčbou bevacizumabem?

## Jaký druh studie to byl?

---

Toto byla studie „**fáze 3b/4**“. To znamená, že tato studie byla provedena poté, co bylo schváleno, že lékaři mohou podávat bevacizumab pacientům.

Tato studie byla „**jednoramenná**“. To znamená, že každý účastník této studie byl léčen bevacizumabem (buďto samostatně, nebo v kombinaci s jinými léky).

Tato studie byla „**open-label**“. To znamená, že jak účastníci studie, tak i studijní lékaři věděli, jaký zkoumaný lék pacienti užívají.

Toto byla „**prodloužená studie**“. To znamená, že pacienti, kteří se již předtím zúčastnili studie s bevacizumabem, užívali bevacizumab i po ukončení předchozí, tzv. „mateřské“ studie.

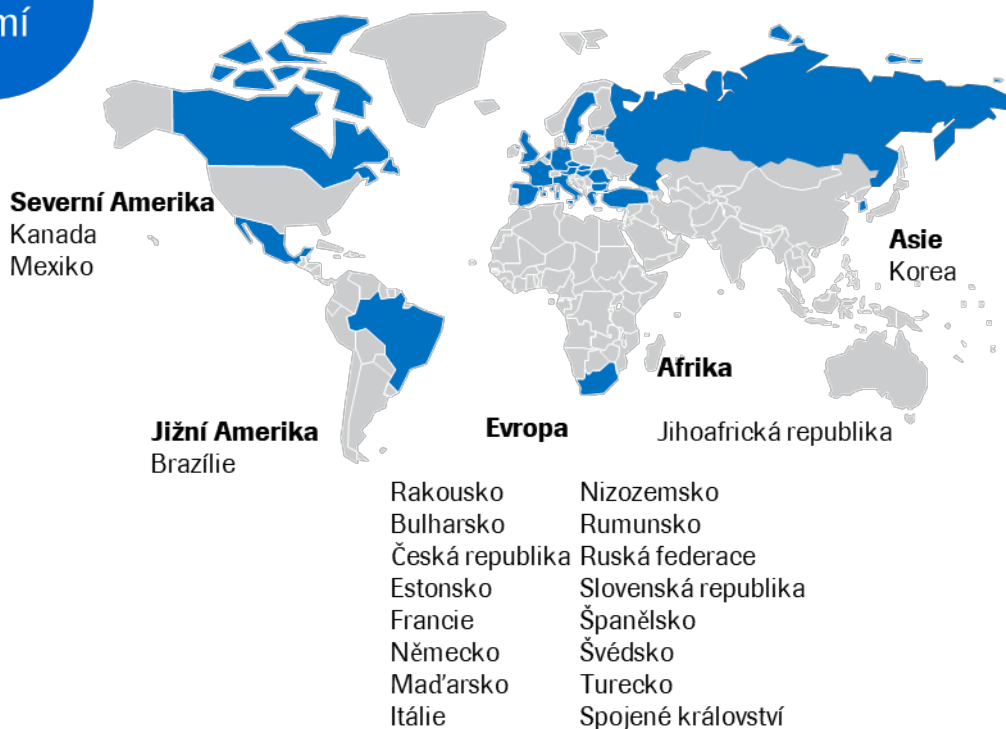
## Kdy a kde byla studie provedena?

---

Studie začala v červenci 2012 a skončila v září 2019. Tato souhrnná zpráva byla zpracována po ukončení studie.

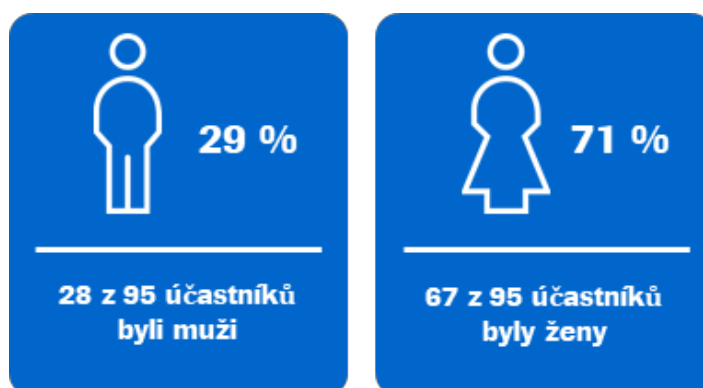
Studie probíhala v 67 studijních centrech v 21 zemích v Africe, Asii, Evropě, Severní Americe a Jižní Americe. Na této mapě jsou znázorněny země, ve kterých studie probíhala.

**21**  
zemí



## 2. Kdo se studie zúčastnil?

V této studii bylo bevacizumabem léčeno 95 pacientů. Zde jsou další informace o účastnících studie.



**Věkové rozpětí: 23 až 81 let**

Této studii se zúčastnilo 95 pacientů, kteří se účastnili předchozích studií, ve kterých byli léčeni bevacizumabem. Poté, co tito pacienti ukončili první studii s bevacizumabem, byli zařazeni do prodloužené studie.

Pacienti se mohli zúčastnit této studie, pokud:

- měli rakovinu, která se jim po léčbě bevacizumabem (jako jedinou léčbou nebo podávaným v kombinaci s jinou léčbou rakoviny) nezhoršila v průběhu první studie.
  - Pacienti, kteří se zúčastnili této studie, měli následující druhy rakoviny:
    - 11 pacientů mělo rakovinu prsu,
    - 41 pacientů mělo rakovinu vaječníků nebo peritoneální karcinom (rakovinu, která vzniká v tkáni povrchu břišní dutiny),
    - 7 pacientů mělo kolorektální karcinom (také známý jako rakovina tlustého střeva),
    - 6 pacientů mělo renální karcinom (také známý jako rakovina ledvin),
    - 16 pacientů mělo nemalobuněčný karcinom plic,
    - 14 pacientů mělo glioblastom multiforme (druh rakoviny mozku).

Pacienti se nemohli zúčastnit této studie, pokud:

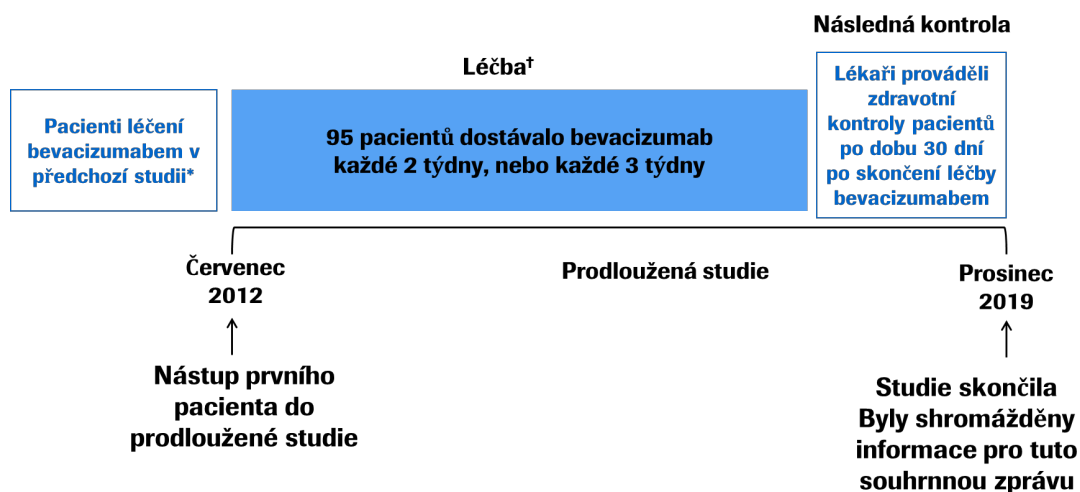
- měli rakovinu, která se jim po léčbě bevacizumabem v první studii zhoršila,
- měli v průběhu první studie zdravotní potíže, které mohly být spojené s bevacizumabem a výzkumní pracovníci doporučili, aby bevacizumab přestali užívat.

### 3. K čemu došlo v průběhu studie?

Celkem 95 pacientů dokončilo předchozí studii a bylo zahrnuto do této prodloužené studie.

Všech 95 pacientů i nadále užívalo bevacizumab jako jedinou léčbu rakoviny nebo jej užívalo v kombinaci s jinými způsoby léčby rakoviny.

Tento obrázek znázorňuje, jak studie probíhala.



\* Před účastí v této prodloužené studii byli pacienti zapojeni do jedné ze 17 různých studií. V těchto studiích pacienti užívali bevacizumab každé 2 týdny, nebo každé 3 týdny.

† Pacienti byli léčeni stejnou dávkou bevacizumabu jako v předchozí studii. V této prodloužené studii pacienti užívali bevacizumab, dokud nedošlo k jedné ze tří situací: nemoc se jim zhoršila, projevil se u nich závažný nežádoucí účinek způsobený léčbou, kvůli kterému bylo nepřijatelné, aby nadále pokračovali s léčbou, nebo sám pacient nebo jeho lékař rozhodl o ukončení léčby.

V této studii polovina pacientů užívala bevacizumab po dobu kratší než 15 měsíců (1 a ¼ roku) a polovina užívala bevacizumab po dobu delší než 15 měsíců. Když se k tomu přičte doba, po kterou užívali bevacizumab v rámci první studie, polovina pacientů užívala bevacizumab po dobu kratší než 57 měsíců (4 a ¾ roku) a polovina užívala bevacizumab po dobu delší než 57 měsíců. Tři pacienti užívali bevacizumab déle než 10 let (byli to pacienti s rakovinou prsu).

## 4. Jaké výsledky studie přinesla?

V této části jsou uvedeny pouze hlavní výsledky studie. Informace o všech dalších výsledcích lze najít na internetových stránkách uvedených na konci této souhrnné zprávy (viz část 7).

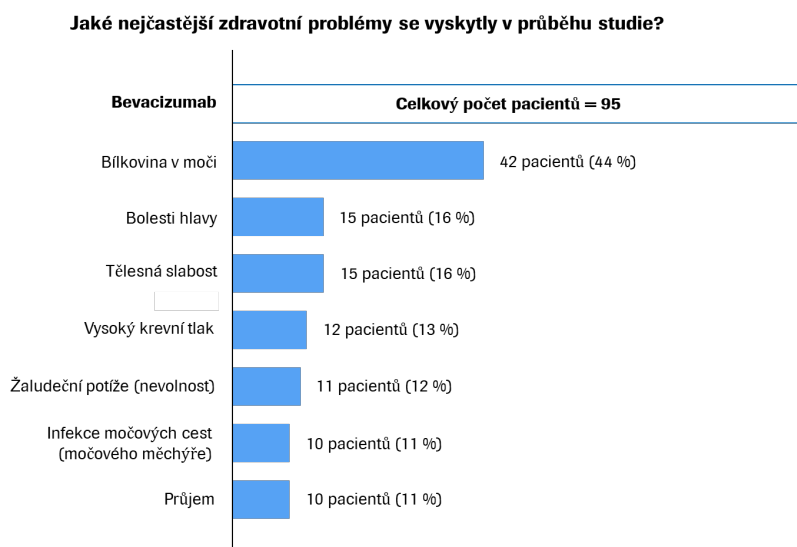
Zde se zmiňujeme o veškerých zdravotních problémech, které se u pacientů vyskytly v průběhu studie. **Otázky č. 1 a 2** se týkají zdravotních problémů, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem. **Otázka č. 3** se týká pacientů, kteří zemřeli v průběhu studie. **Otázky č. 4 a 5** se týkají nežádoucích účinků způsobujících zdravotní problémy, u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem.



### Otázka č. 1: Kolik pacientů mělo v průběhu studie zdravotní problémy, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem?

Celkem 79 z 95 pacientů studie (83 %) mělo v průběhu studie alespoň jeden zdravotní problém, který mohl, ale i nemusel mít spojitost s bevacizumabem. Někteří pacienti v této studii neměli žádné zdravotní problémy.

Na tomto obrázku jsou znázorněny nejčastější zdravotní problémy, které se vyskytly v průběhu studie – 10 % nebo více pacientů ve studii mělo tyto zdravotní problémy. Nejčastějším zdravotním problémem byl výskyt **bílkoviny v moči** – známka možného poškození ledvin.



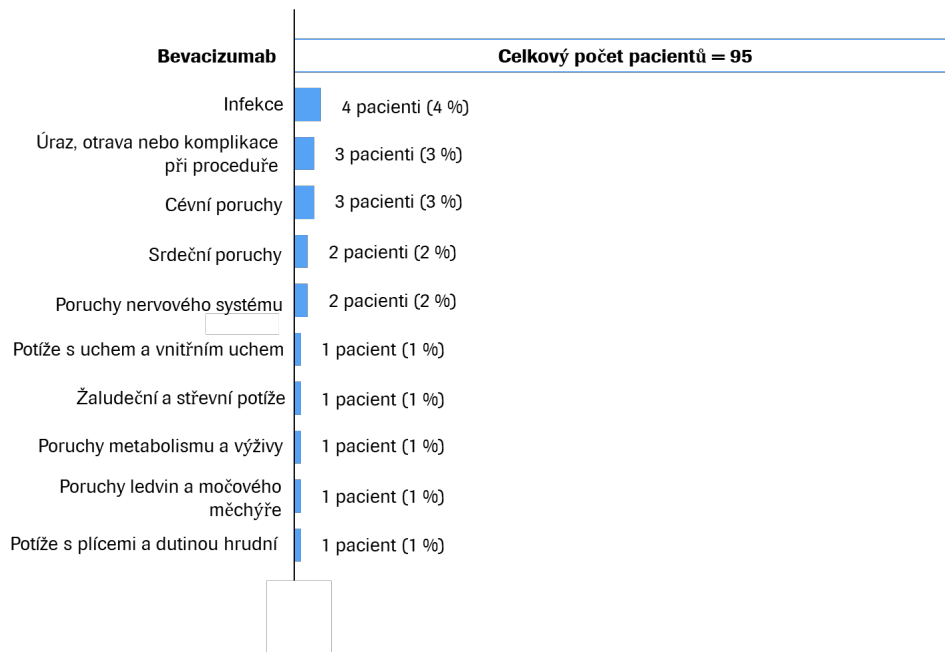
### Otázka č. 2: Kolik pacientů mělo v průběhu studie závažné zdravotní problémy, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem?

Zdravotní problém je považován za „závažný“, pokud je život ohrožující, vyžaduje nemocniční péči nebo způsobuje trvalé následky.

Celkem 17 z 95 pacientů (18 %) mělo v průběhu studie alespoň jeden závažný zdravotní problém, který mohl, ale i nemusel mít spojitost s bevacizumabem.

Na tomto obrázku jsou znázorněny závažné zdravotní problémy, které se vyskytly v průběhu studie.

### Jaké závažné zdravotní problémy se vyskytly v průběhu studie?



Někteří pacienti přestali v průběhu studie užívat bevacizumab, neboť se u nich vyskytly zdravotní problémy, které mohly, ale i nemusely být spojené s bevacizumabem:

- 23 z 95 pacientů (24 %) přestalo užívat bevacizumab kvůli zdravotním problémům.
  - Nejčastějším důvodem byl výskyt bílkoviny v moči – známka možného poškození ledvin – 13 z 95 pacientů (14 %) přestalo užívat bevacizumab z důvodu výskytu bílkoviny v moči.

### Otázka č. 3: Kolik pacientů v průběhu studie zemřelo?

Z 95 pacientů, kteří užívali bevacizumab v průběhu prodloužené studie, zemřeli 4 pacienti.

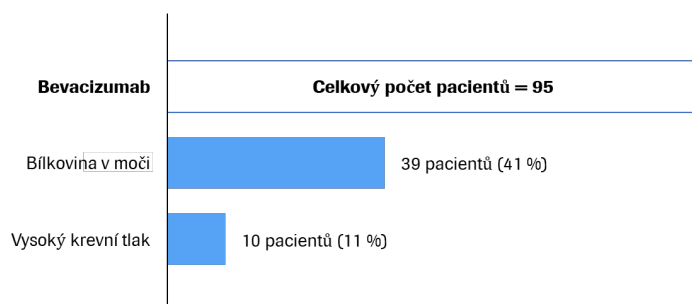
- Tři pacienti (3 %) zemřeli, neboť se u nich rakovina zhoršila. U studií zabývajících se léčbou rakoviny je pravděpodobné, že někteří pacienti v průběhu studie na rakovinu zemřou. Je důležité sbírat informace o pacientech, kteří v průběhu studie zemřou, aby se zjistila případná spojitost mezi léčbou a úmrtím.
- Jeden pacient (1 %) zemřel následkem zdravotního problému, který nebyl spojen s léčbou bevacizumabem.

### Otázka č. 4: U kolika pacientů se vyskytly nežádoucí účinky spojené s léčbou bevacizumabem?

Výzkumní pracovníci se zabývali nežádoucími účinky, o kterých se domnívali, že by mohly být spojeny s bevacizumabem. Nežádoucí účinky jsou zdravotní problémy, u kterých se má za to, že jsou způsobeny zkoumaným lékem.

U celkem 54 z 95 účastníků studie (57 %) se projevily nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem. Na tomto obrázku jsou znázorněny nejčastější nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu studie – 10 % nebo více účastníků studie zaznamenalo tyto nežádoucí účinky.

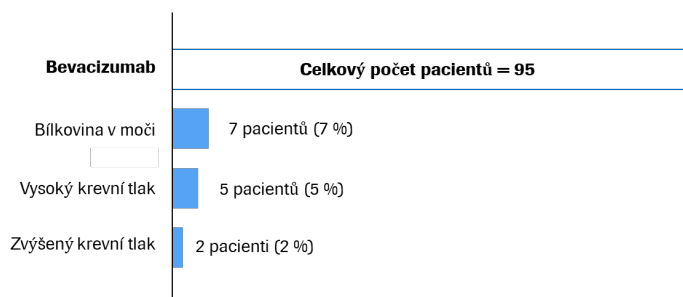
**Jaké byly nejběžnější nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem?**



**Otázka č. 5: U kolika pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky (nežádoucí účinky s vyšším stupněm závažnosti) spojené s léčbou bevacizumabem?**

U celkem 21 z 95 účastníků studie (22 %) se projevily závažné nežádoucí účinky (nežádoucí účinky s vyšším stupněm závažnosti), u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem. Na tomto obrázku jsou znázorněny nežádoucí účinky, ke kterým došlo u více než jednoho pacienta.

**Jaké byly nejběžnější závažné nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá, že byly spojené s bevacizumabem?**



Žádné z nežádoucích účinků, u kterých se má za to, že jsou spojeny s bevacizumabem, nebyly život ohrožující a nikdo z pacientů nezemřel v důsledku těchto nežádoucích účinků.

## Ostatní nežádoucí účinky

---

Informace o dalších nežádoucích účincích (které nejsou zmíněny výše) lze najít na internetových stránkách uvedených na konci této souhrnné zprávy (viz část 7).

## 5. Jak tato studie napomohla výzkumu?

Informace obsažené v této souhrnné zprávě pocházejí z jedné studie 95 pacientů s různými druhy rakoviny. Díky těmto výsledkům se výzkumní pracovníci dozvěděli více o pacientech s rakovinou, kteří byli dlouhodobě léčeni bevacizumabem.

**Výsledky studie týkající se bezpečnosti byly podobné ostatním studiím zkoumajícím bevacizumab. Všechny zdravotní problémy u pacientů léčených bevacizumabem v rámci této studie byly pozorovány také v ostatních studiích týkajících se bevacizumabu.** Nejčastější zdravotní problémy (bílkovina v moči a vysoký krevní tlak) bylo možno zvládnout.

Z žádné jednotlivé studie není možné s naprostou přesností určit, jak bezpečný a efektivní je určitý lék. K tomu, abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je nutné provést mnoho studií s velkým počtem účastníků. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií zkoumajících bevacizumab.

- To znamená, že byste svá rozhodnutí neměli opírat pouze o tuto jednu souhrnnou zprávu. Vždy, než učiníte jakákoliv rozhodnutí týkající se vaší léčby, se poraďte se svým lékařem.

## 6. Plánují se další studie?

Probíhají i další studie zabývající se účinky bevacizumabu v kombinaci s dalšími používanými způsoby léčby rakoviny.

## 7. Kde lze získat více informací?

Více informací o této studii získáte na níže uvedených internetových stránkách:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588184>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002009-31/results>
- <https://forpatients.roche.com/>

## Na koho se mohu obrátit s případnými dotazy k této studii?

---

Pokud máte po přečtení této souhrnné zprávy další dotazy:

- obraťte se na místní pobočku společnosti Roche.

Pokud jste se zúčastnili této studie a máte dotaz týkající se jejích výsledků:

- promluvte si se studijním lékařem nebo personálem nemocnice či kliniky, kde studie probíhala.

Pokud máte dotazy týkající se vaší léčby:

- promluvte si se svým ošetřujícím lékařem.

### **Kdo zorganizoval a financoval tuto studii?**

---

Tuto studii zorganizovala a financovala společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd se sídlem v Basileji, Švýcarsko.

### **Celý název studie a další identifikační údaje**

---

Celý název studie je: 'A Single Arm, Open Label Multicentre Extension Study of Bevacizumab in Patients With Solid Tumours on Study Treatment With Bevacizumab, at the End of a F. Hoffmann-La Roche and/or Genentech Sponsored Study'  
(„Jednoramenná, open-label prodloužená studie bevacizumabu u pacientů se solidním nádorem následující studijní léčbu bevacizumabem po ukončení studie sponzorované společností F. Hoffmann-La Roche a/nebo Genentech“).

Studie je známa jako „AVALTE“.

- Číslo protokolu této studie je: MO25757.
- Identifikátor této studie na stránkách ClinicalTrials.gov je: NCT01588184.
- EudraCT číslo této studie je: 2011-002009-31.