

## Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung<sup>1</sup>

<b>Empfohlenes Verdünnungsmittel bzw. -behältnis</b>	Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in Polyolefin-Beuteln oder Infusions-Sets
<b>Konzentration der verdünnten Lösung</b>	1,4 – 16,5 mg/ml je nach Dosierung
<b>Hinweise zur aseptischen Verdünnung</b>	Die erforderliche Menge Bevacizumab sollte unter Verwendung einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Für Dosierung und Anwendung bitte die Fachinformation beachten.

## Haltbarkeit<sup>1</sup>



	(bei 2 – 8 °C)	3 Jahre VEGZELMA <sup>®</sup> 100 mg	4 Jahre VEGZELMA <sup>®</sup> 400 mg
<b>Ungeöffnete Durchstechflasche</b>	(bei 2 – 8 °C)		
<b>Rekonstituiertes Arzneimittel</b>	(bei 2 – 8 °C) <sup>a,b</sup>	<b>60 Tage</b>	
<b>Verdünntes Arzneimittel</b>	(bei Raumtemperatur) <sup>a,b</sup>		<b>7 Tage</b>



<sup>a</sup> In 0,9 % iger Kochsalzlösung <sup>b</sup> Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

ALK = anaplastische Lymphkinase; AUC = area under the curve; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR = epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; i.v. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; Q3W = alle 3 Wochen; UE = unerwünschte Ereignisse; VEGF = vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren

1. Fachinformation VEGZELMA<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2023. 2. Verschraegen C et al. *BioDrugs*. 2022; 36(6): 749 – 760.

**VEGZELMA<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat Herstellung einer Infusionslösung.**  
 Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. **Wirkstoff:** Bevacizumab **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper (AK), der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Sonstige Bestandteile:** α,α-Trehalose-Dihydrat, Natriumphosphat, Polysorbat-20 und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Vegzelma 25 mg/ml Konzentrat: *metast. Kolon- od. Rektumkarzinom bei Erw. (mCRC):* in Kombi. mit einer Chemotherapie (CT) auf Fluoropyrimidin-Basis. *Metast. Mammakarzinom (mBC) bei Erw.:* in Kombi. mit Paclitaxel zur First-Line-Beh. (I.-LB). *mBC bei Erw.:* in Kombi. mit Capecitabin zur 1.-LB, bei denen eine Beh. mit anderen CT-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird; Patienten (PT), die inn. der letzten 12 Mon. Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Beh. erhalten haben, sollten nicht mit Vegzelma in Kombi. mit Capecitabin therapiert werden. *Erw. m. inoperablem fortgeschr., metast. od. rezidiv. nicht-Kleinzelligem Bronchialk. (NSCLC):* zus. zu einer platinhalt. CT zur 1.-LB, außer bei vorw. Plattenepithel-Histologie. *PT mit inoperabl. fortgeschr., metast. od. rezidiv. nicht-Kleinzelligem Bronchialk. mit Mutationen, die den epiderm. Wachstumsfaktor (EGFR) aktivieren:* in Kombi. mit Erlotinib zur 1.-LB. *Erw. mit fortgeschr. u/ od. metast. Nierenzellk.:* in Kombi. mit Interferon alfa-2a zur 1.-LB. *Erw. mit fortgeschr. epithel. Ovarialk., Ekteterk. od. prim. Peritonealk.:* in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIb, IIIc und IV, in Kombi. mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbh. *Erw. mit einem ersten platinosen Rezidiv eines epithel. Ovarialk., Ekteterk. od. prim. Peritonealk.:* zuvor noch nicht mit Bevacizumab od. mit anderen Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt; in Kombi. mit Carboplatin und Gemcitabin od. in Kombi. mit Carboplatin und Paclitaxel. *Erw. mit platinosen Rezidiv eines epithel. Ovarialk., Ekteterk. od. prim. Peritonealk.:* zuvor mit höchst. 2 CT behandelt und zuvor keine Ther. mit Bevacizumab od. einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielende Subst. erhalten; in Kombi. mit Paclitaxel, Topotecan od. pegyliertem liposomalem Doxorubicin. *Erw. mit persistier., rezidiv. od. metast. Zervixk.:* in Kombi. mit Paclitaxel und Cisplatin od. altern. mit Paclitaxel und Topotecan bei PT, die keine platinhaltige Ther. erhalten können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. geg. den Wirkstoff od. Inhaltsstoffe, Überempfindlichk. geg. CHO-Zellprodukte od. andere rekomb. humane od. humanisierte AK, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* febrile Neutropenie, Leukop., Neutrop., Thrombozytop., Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periph. sensor. Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkr., erhöht. Tränenfluss, Hypertonie (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutungen, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschm., Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trock. Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentz., Gewichtsabnahme. *Häufig:* Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydr., Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Dampferpforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des GIT, Proktalgie, palmoplantares Erythrydsästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschm., Schmerzen im Becken, Lethargie. *Selten:* nekrotisierende Faszitis, anaphylaktischer Schock, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). *Sehr selten:* hypertensive Enzephalopathie. *Häufigkeit nicht bekannt:* renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien-dissektionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ülzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: 03/2023. Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B Torony, Ungarn



Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Rathausplatz 12 | 61348 Bad Homburg | www.celltrionhealthcare.de



DE-VEG-24-00011

VEGZELMA<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab; CT-P16)<sup>1</sup>

# Auf einen Blick

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit  
zum EU-Referenz-Bevacizumab<sup>a,2</sup>

<sup>a</sup> Von der Europäischen Union zugelassen



## Produktspezifikationen<sup>1</sup>

<b>Bezeichnung</b>	VEGZELMA <sup>®</sup> 100 mg	VEGZELMA <sup>®</sup> 400 mg
<b>PZN</b>	18199249	18199255
<b>Darreichungsform</b>	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach braune Flüssigkeit.	
<b>Verfügbare Packungsgröße</b>	1 Durchstechflasche mit 4 ml	1 Durchstechflasche mit 16 ml
<b>Wirkstoff</b>	Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. Die Bindung von Bevacizumab an VEGF, einem Signalmolekül der Angiogenese, hemmt die Durchblutung des Tumorgewebes und unterbindet somit die Nähr- und Sauerstoffzufuhr des Tumors.	
<b>Weitere Inhaltsstoffe</b>	á, á-Trehalose 2 H <sub>2</sub> O, Natriumphosphat Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke	

## Indikationen<sup>1</sup>

VEGZELMA<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von **erwachsenen Patienten mit**

<b>metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom</b>	in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis
<b>metastasiertem Mammakarzinom</b>	in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung <sup>a</sup> in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung wenn eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird <sup>a, b</sup>
<b>inoperablem fortgeschrittenem metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom</b>	zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung bei Nicht-Plattenepithel-Typ mit EGFR-aktivierenden Mutationen <sup>c</sup> in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung
<b>epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom</b>	in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung in fortgeschrittenen FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV <sup>c</sup> in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder Carboplatin und Paclitaxel im Fall eines ersten platinsensitiven Rezidivs <sup>d</sup> in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin im Fall eines platinresistenten Rezidivs <sup>c-e</sup>
<b>persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom</b>	in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel und Topotecan wenn Patienten keine platinhaltige Therapie erhalten können <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. <sup>b</sup> Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit VEGZELMA<sup>®</sup> in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. <sup>c</sup> Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. <sup>d</sup> Wenn Patienten zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. <sup>e</sup> Wenn Patienten zuvor mit  $\leq 2$  Chemotherapien behandelt wurden.

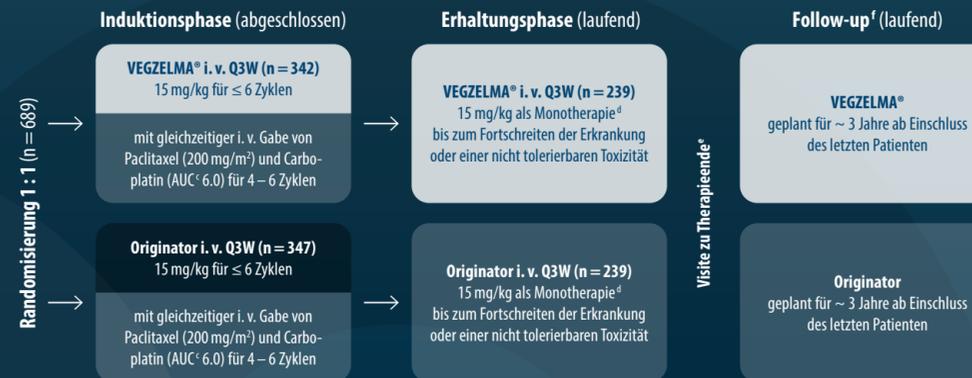
## Klinische Phase-III-Studie: Vegzelma<sup>®</sup> vs. EU-Referenz-Bevacizumab<sup>a, 2</sup>

### Studiendesign:

Laufende, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Äquivalenzstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von VEGZELMA<sup>®</sup> vs. Originator

### Haupteinschlusskriterien:

- $\geq 18$  Jahre mit metastasiertem (Stadium IV) oder rezidivierendem nicht-squamösem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (nsNSCLC)
- histologisch oder zytologisch bestätigt
- $\geq 1$  messbare Läsion<sup>b</sup>
- ECOG PS 0 – 1
- ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktionen
- ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen



Darstellung erstellt nach 1

- **Primärer Endpunkt:** objektive Ansprechrare basierend auf bestem Gesamtansprechen<sup>g</sup> während der Induktionsphase<sup>h</sup>
- **Sekundäre Endpunkte:** u. a. Dauer des Ansprechens<sup>i</sup>, Sicherheit, Immunogenität<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Von der Europäischen Union zugelassen. <sup>b</sup> Gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1. <sup>c</sup> Area under the curve. <sup>d</sup> Für Patienten mit kontrollierter Erkrankung (d. h. vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung) am Ende der Induktionsphase. <sup>e</sup> 3 Wochen nach der letzten Studiendosis der Induktions- oder Erhaltungsphase. <sup>f</sup> Alle 9 Wochen bis zum Tod oder Studienende. <sup>g</sup> Definiert als vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 und bewertet anhand von CT-Scans. <sup>h</sup> Ggf. bestätigt durch nachfolgende Bewertung bis Zyklus 3 der Erhaltungsphase. <sup>i</sup> Zeit vom ersten Ansprechen bis zu Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod aus beliebiger Ursache bei Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen. <sup>j</sup> Anteil der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern und neutralisierenden Antikörpern. Tests auf neutralisierende Antikörper wurden nur bei Patienten mit positiven Testergebnissen auf Anti-Drug-Antikörper durchgeführt.

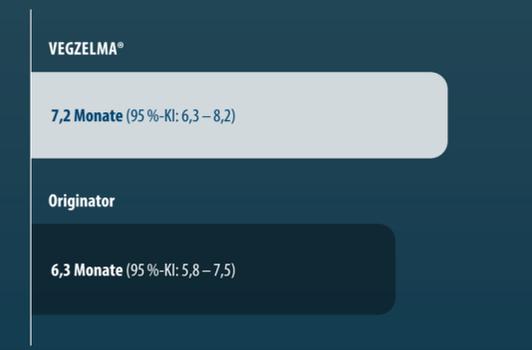
## Wirksamkeit

Vergleichbare Wirksamkeit in beiden Behandlungsgruppen<sup>\*, 2</sup>:

### Objektive Ansprechrare (ORR), primärer Endpunkt<sup>a, b</sup>



### Mediane Dauer des Ansprechens (DOR), sekundärer Endpunkt<sup>c</sup>



## Sicherheit

Vergleichbare Sicherheit in beiden Behandlungsgruppen<sup>2</sup>

Anteil der Patienten, %	VEGZELMA <sup>®</sup> (n = 345 <sup>d</sup> )	Originator (n = 344 <sup>d</sup> )
mit UE	96,2	93,0
von Grad $\geq 3$	43,8	41,9
schwerwiegende	20,0	21,2
mit Therapieabbruch	15,9	16,0
mit Todesfolge (Studienmedikation assoziiert)	6,7 (0,9)	7,0 (2,0)

## Immunogenität

Vergleichbare Immunogenität in beiden Behandlungsgruppen<sup>2</sup>

Anteil der Patienten, %	VEGZELMA <sup>®</sup> (n = 345)	Originator (n = 344)
Anti-Drug-Antikörpern		
zu Baseline	1,4	2,0
während der Studie	22,6	21,4
neutralisierenden Antikörpern		
zu Baseline	0,3	0
während der Studie	2,3	2,3

<sup>\*</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit: 12,15 Monate (Spanne: 0,03 – 29,64 Monate) bei VEGZELMA<sup>®</sup> und 11,35 Monate (Spanne: 0,03 – 28,52 Monate) beim Originator. <sup>a</sup> Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet. <sup>b</sup> Die Äquivalenz der beiden Studienmedikamente wurde nachgewiesen, da das 95 %-KI der Risikodifferenz bzw. das 90 %-KI des relativen Risikos zwischen VEGZELMA<sup>®</sup> und dem Originator innerhalb der vordefinierten Äquivalenzmargen von -12,5 bis 12,5 % (der EMA folgend) bzw. 0,7368 bis 1,3572 (der FDA folgend) lagen. Die Risikodifferenz (95 %-KI) zwischen VEGZELMA<sup>®</sup> und dem Originator betrug 0,40 % (-7,02 – 7,83 %) und das relative Risiko (90 %-KI) 1,0136 (0,8767 – 1,1719). Die Risikodifferenz und das relative Risiko wurden anhand eines logistischen bzw. log-binomialen Regressionsmodells untersucht. <sup>c</sup> Zeit vom ersten Ansprechen bis zu Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod aus beliebiger Ursache bei Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen. <sup>d</sup> Drei Patienten, die in die Originator-Gruppe randomisiert worden waren, wurden in die Sicherheitspopulation von VEGZELMA<sup>®</sup> aufgenommen, da diese Patienten während des Behandlungszeitraums fälschlicherweise VEGZELMA<sup>®</sup> erhielten. <sup>e</sup> Tests auf neutralisierende Antikörper wurden nur bei Patienten mit positiven Testergebnissen auf Anti-Drug-Antikörper durchgeführt.