

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrZIRABEV^{MD}

Bévacizumab pour injection

Fioles de 100 mg et de 400 mg (solution à 25 mg/mL pour perfusion)

Antinéoplasique

Code ATC : L01FG01

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
14 juin 2019

Date de révision :
19 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277377

M.D. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 2023-10 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 2023-10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 2023-03 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|---|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
|--|---|

| | |
|--------------------------|---|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
|--------------------------|---|

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ4

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INDICATIONS | 4 |
| 1.1 | Enfants | 5 |
| 1.2 | Personnes âgées | 5 |
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 | ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 6 |
| 4 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 6 |
| 4.1 | Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 | Posologie recommandée et ajustement posologique | 7 |
| 4.3 | Reconstitution | 8 |
| 4.4 | Administration | 9 |
| 4.5 | Dose omise | 9 |
| 5 | SURDOSAGE | 9 |
| 6 | FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 10 |
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 10 |
| 7.1 | Populations particulières | 20 |
| 7.1.1 | Femmes enceintes | 20 |
| 7.1.2 | Femmes qui allaitent | 20 |
| 7.1.3 | Enfants..... | 20 |
| 7.1.4 | Personnes âgées | 20 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES | 21 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables | 21 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 22 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ... | 65 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 68 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation..... | 69 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 70 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 70 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 70 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 71 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 71 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 71 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 71 |
| 10.1 | Mode d'action | 71 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 71 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 72 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT..... | 74 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT..... | 75 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 76 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 76 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 77 |
| 14.1 | Études cliniques, par indication..... | 77 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 96 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 96 |
| 17 | MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE..... | 98 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 99 |

Zirabev (bévacizumab pour injection) est un médicament biologique similaire à Avastin®. Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été autorisé selon une preuve de similarité avec une version déjà autorisée au Canada, appelée *médicament biologique de référence*.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Zirabev (bévacizumab pour injection) et Avastin, le médicament biologique de référence.

Zirabev (bévacizumab) est indiqué pour le traitement du :

- **cancer colorectal métastatique (CCRm)**

Zirabev est indiqué en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

Il faut tenir compte des lignes directrices actuelles sur le niveau de diligence à respecter dans le traitement du cancer colorectal.

Veillez consulter la section Interactions médicament-médicament pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi de Zirabev en association avec l'irinotécan.

Pour plus d'information sur l'irinotécan, le 5-fluorouracile et la leucovorine, veuillez consulter les monographies respectives de ces produits, plus précisément la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour des recommandations sur les ajustements posologiques.

- **cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, métastatique ou récidivant**

Zirabev est indiqué en association avec une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non squameux et non à petites cellules avancé, métastatique ou récidivant, quand il s'agit d'un carcinome non résécable.

- **cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine**

Zirabev, en association avec le carboplatine et la gemcitabine, est indiqué dans le traitement des patientes présentant une première récurrence d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, sensibles aux sels de platine. Ces patientes ne doivent pas avoir reçu de traitement préalable ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), y compris Zirabev.

L'efficacité du bévacizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine, est basée sur une

prolongation de la survie sans progression chez des patientes qui ont présenté une première récurrence après une chimiothérapie de 6 mois avec des sels de platine. Aucun avantage quant à la survie globale n'a été démontré avec le bévaccizumab.

- **cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine**

Zirabev, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), est indiqué dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine, qui n'avaient pas reçu plus de deux schémas de chimiothérapie. Ces patientes ne doivent pas avoir reçu de traitement préalable ciblant le VEGF, y compris Zirabev.

L'efficacité du bévaccizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine, est basée sur une étude menée chez des patientes dont la maladie avait progressé dans les six mois suivant le plus récent schéma de chimiothérapie avec des sels de platine comportant au moins quatre cycles complets de traitement par sels de platine. On a noté une amélioration significative sur le plan statistique de la survie sans progression. Aucun avantage quant à la survie globale n'a été démontré avec le bévaccizumab.

- **gliome malin (grade IV de l'OMS) – glioblastome**

Zirabev, en association avec la lomustine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récurrence ou de progression de la maladie après un traitement préalable.

L'efficacité du bévaccizumab contre le glioblastome récidivant se justifie par l'amélioration de la survie sans progression, mais l'amélioration de la survie globale n'a pas été démontrée lors de l'étude EORTC 26101 (*voir [14.1 Études cliniques, par indication](#) pour de l'information à ce sujet*).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Zirabev chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

Zirabev est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé, ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)*.

Zirabev est contre-indiqué chez les patients présentant des métastases non traitées touchant le système nerveux central (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires** : Zirabev n'est pas conçu pour un emploi intravitréen, et un tel emploi n'est pas autorisé. Des manifestations indésirables locales et généralisées, liées à un emploi intravitréen non autorisé, ont été signalées après la commercialisation du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Perforations gastro-intestinales** : L'administration de Zirabev peut entraîner la survenue d'une perforation gastro-intestinale, quelquefois fatale. Des cas de perforation gastro-intestinale, parfois associée à un abcès intra-abdominal, sont survenus durant le traitement par Zirabev (c.-à-d. qu'ils n'étaient pas en corrélation avec la durée de l'exposition au médicament). La symptomatologie caractéristique signalée était une douleur abdominale associée à des symptômes tels que la constipation et des vomissements. La perforation gastro-intestinale devrait faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous Zirabev qui se plaignent de douleur abdominale. L'incidence des cas de perforation gastro-intestinale, parfois mortelle, chez les patients traités par le bévacicumab est de 0,3 à 3,2 %. Des perforations gastro-intestinales (y compris fistules et abcès gastro-intestinaux) ont été signalées chez au plus 2,7 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, 0,6 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et 1,7 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine dans les études. L'incidence des cas de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par l'irinotécan en association avec le 5 -fluorouracile et la leucovorine en bolus, conjointement avec le bévacicumab, était de 2 %. Le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- **Complications de la cicatrisation des plaies** : L'administration de Zirabev peut provoquer une déhiscence de plaie, quelquefois fatale. Le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale. Il faut interrompre le traitement par Zirabev au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente. Après une chirurgie majeure, il faut attendre au moins 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement par Zirabev (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires, Cicatrisation des plaies](#)).
- **Hémorragie** : Les hémorragies sévères ou mortelles – y compris hémoptysie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie du système nerveux central, épistaxis et hémorragie vaginale – ont été jusqu'à cinq fois plus fréquentes chez les patients recevant le bévacicumab. Il ne faut donc pas administrer Zirabev en présence d'hémorragie grave ou d'hémoptysie récente (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Zirabev jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Aucune réduction de la dose n'est recommandée. Il faut interrompre le traitement par Zirabev dans les cas suivants :

- perforations gastro-intestinales (perforations gastro-intestinales, formation de fistules dans le tube digestif, abcès intra-abdominal);
- fistule interne se formant ailleurs que dans le tube digestif, fistule œso-trachéale ou toute fistule de grade 4;
- déhiscence de plaie et complications liées à une cicatrisation de plaie nécessitant une intervention médicale;
- fasciite nécrosante;
- hémorragie grave ou hémoptysie récente;
- manifestations thromboemboliques sévères d'origine artérielle;
- thromboembolie veineuse menaçant le pronostic vital (de grade 4), y compris une embolie pulmonaire;
- hypertension sévère non maîtrisée par des médicaments;
- crise hypertensive ou encéphalopathie hypertensive;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR);
- syndrome néphrotique.

Il faut interrompre temporairement le traitement par Zirabev :

- pendant au moins quatre semaines avant toute chirurgie non urgente;
- en présence d'une protéinurie modérée ou sévère dans l'attente d'une évaluation plus poussée;
- en présence de réactions sévères pendant la perfusion.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de Zirabev chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

La dose de Zirabev recommandée est de 5 mg/kg de poids corporel, administrée une fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse (i. v.).

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, métastatique ou récidivant

La dose de Zirabev recommandée en association avec une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines en perfusion i. v.

Dans les essais cliniques, on a administré un maximum de 6 cycles de traitement où le bévacizumab était joint à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel, après quoi le bévacizumab a été administré en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.

Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine

La dose de Zirabev recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines en perfusion i. v.

Zirabev est administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine pendant une période de 6 cycles (pouvant aller jusqu'à 10 cycles), après quoi Zirabev est administré en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.

Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer primaire du péritoine récidivants et résistants aux sels de platine

La dose de Zirabev recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion i. v. en association avec l'un des agents suivants : paclitaxel, topotécan (administration hebdomadaire) ou doxorubicine liposomale pégylée (DLP) ([voir 14.1 Études cliniques, par indication](#), Étude MO22224 [AURELIA] *pour connaître les schémas de chimiothérapie*).

Par ailleurs, la dose de Zirabev recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois aux 3 semaines lorsqu'il est administré en association avec le topotécan, lui-même administré les jours 1 à 5, aux 3 semaines ([voir 14.1 Études cliniques, par indication](#), Étude MO22224 [AURELIA] *pour connaître les schémas de chimiothérapie*).

Gliome malin (grade IV de l'OMS) – glioblastome

La dose recommandée de Zirabev est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion i. v. en association avec la lomustine toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Une dose par voie orale de 90 mg/m² (dose maximale : 160 mg) de lomustine est recommandée pour le premier cycle; en l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle, la dose peut être augmentée à 110 mg/m² (dose maximale : 200 mg) à partir du deuxième cycle ([voir aussi 14.1 Études cliniques, par indication](#)).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Il faut inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles.

Zirabev doit être préparé par un professionnel de la santé, en se conformant à des mesures d'asepsie. Utiliser des aiguilles et des seringues stériles pour préparer Zirabev. Prélever la quantité nécessaire de Zirabev et diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à l'obtention du volume requis pour l'administration. La concentration de la solution finale de bévacizumab devrait se situer entre 1,4 et 16,5 mg/mL.

Jeter toute quantité non utilisée restant dans la fiole, car le produit ne contient aucun agent de conservation (*voir* [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

LES PERFUSIONS DE ZIRABEV NE DOIVENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉES NI MÉLANGÉES AVEC DES SOLUTIONS DE DEXTROSE OU DE GLUCOSE. On a observé que le bévacizumab avait un profil de dégradation dépendant de la concentration lorsqu'il était dilué avec des solutions de dextrose (5 %).

On n'a observé aucune incompatibilité entre Zirabev et les sacs en polychlorure de vinyle (PVC), en polyoléfine ou en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène.

Zirabev n'est pas conçu pour un emploi intravitréen (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.4 Administration

Ne pas administrer par voie i.v. rapide ou en bolus.

La première dose de Zirabev doit être administrée en 90 minutes en perfusion i.v. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion de 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions subséquentes peuvent être administrées en 30 minutes.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose de Zirabev, le médecin décidera du moment où le patient devra recevoir la dose suivante.

5 SURDOSAGE

En plus des effets indésirables possibles, la dose la plus élevée de bévacizumab testée chez les humains (doses intraveineuses multiples de 20 mg/kg de poids corporel) a été associée à des migraines sévères chez plusieurs patients.

| |
|--|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|--|

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|---|
| Intraveineuse | 100 mg (solution pour injection à 25 mg/mL) 400 mg (solution pour injection à 25 mg/mL) | Sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (dihydrate) (EDTA), polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide succinique, sucrose, eau pour injection |

Description

Zirabev (bévacizumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique.

Conditionnement

Zirabev est offert en fioles de verre transparent à usage unique, avec bouchon de butylcaoutchouc et sans agent de conservation, contenant du bévacizumab à 25 mg/mL, soit 100 mg dilués dans 4 mL, ou 400 mg dilués dans 16 mL. Emballages contenant 1 fiole.

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du caoutchouc naturel (latex).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Aucune étude n'a été menée sur l'effet du médicament sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner une machine.

Tous les patients qui arrêtent le traitement par Zirabev doivent faire l'objet d'une surveillance conforme à la pratique médicale.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

On a observé une augmentation de l'incidence de l'hypertension chez les patients traités par le

bévacizumab. Des données cliniques relatives à l'innocuité issues d'une seule étude de phase III semblent indiquer que le risque d'hypertension serait plus élevé chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine qui sont traitées par le bévacizumab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les données d'innocuité clinique portent à croire que l'incidence de l'hypertension pourrait être liée à la dose. Toute hypertension préexistante doit être adéquatement maîtrisée avant l'instauration du traitement par Zirabev. On ne possède aucune information sur l'effet du bévacizumab chez les patients présentant une hypertension non maîtrisée lors de l'instauration du traitement par le bévacizumab. Il faut surveiller fréquemment (p. ex., toutes les deux à trois semaines) la tension artérielle pendant le traitement par Zirabev de façon à déceler les complications potentiellement graves du traitement, notamment une encéphalopathie hypertensive et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans la plupart des cas, l'hypertension était bien maîtrisée par un traitement antihypertenseur standard convenant à la situation de chaque patient. L'emploi de diurétiques est déconseillé pour traiter l'hypertension chez les patients sous chimiothérapie à base de cisplatine. Le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente en présence d'une hypertension marquée sur le plan médical que l'on ne peut pas maîtriser adéquatement par un traitement antihypertenseur, ou si le patient présente une crise hypertensive ou une encéphalopathie hypertensive (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Thromboembolie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

Thromboembolie artérielle

Au cours des essais cliniques, l'incidence des manifestations thromboemboliques artérielles, y compris les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du myocarde, était plus élevée chez les patients traités par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie.

Il faut arrêter le traitement par Zirabev de façon permanente en cas de manifestation thromboembolique artérielle.

Les patients qui sont traités par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle ou de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans courent un risque accru de manifestations thromboemboliques artérielles pendant le traitement par le bévacizumab. Il y a donc lieu d'être prudent lorsqu'on administre Zirabev à ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des examens cliniques réguliers, et des examens radiologiques additionnels au besoin, doivent être effectués afin de déceler tout signe de thromboembolie artérielle. En cas de thromboembolie artérielle confirmée, prendre les mesures qui conviennent, y compris l'arrêt définitif du traitement par le bévacizumab.

Thromboembolie veineuse

Les patients peuvent être exposés à un risque de manifestations thromboemboliques veineuses, y compris une embolie pulmonaire, pendant un traitement par Zirabev.

Dans un essai clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique à qui on avait administré le bévacizumab ont présenté un risque accru de

manifestations thromboemboliques veineuses (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Il faut mettre fin au traitement par Zirabev chez les patients présentant une manifestation thromboembolique veineuse menaçant le pronostic vital (de grade 4), y compris une embolie pulmonaire. Il faut surveiller de près l'état des patients atteints d'une thromboembolie veineuse de grade 3 ou moins, conformément aux lignes directrices locales, et prendre les mesures qui s'imposent pour traiter la thromboembolie veineuse, y compris l'arrêt du traitement par Zirabev si leur état se détériore.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)/cardiomyopathie

Des réactions cadrant avec une ICC ont été signalées dans des essais cliniques. Les observations variaient entre une baisse asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche et une ICC symptomatique nécessitant un traitement ou l'hospitalisation.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Zirabev à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'importance clinique, comme une coronaropathie ou une ICC. Des cas d'ICC ont été observés pour toutes les indications liées au cancer. La plupart des patients présentant une ICC étaient atteints d'un cancer du sein métastatique et avaient reçu auparavant un traitement par des anthracyclines, une radiothérapie antérieure de la paroi thoracique gauche ou présentaient d'autres facteurs de risque d'ICC (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé pour le traitement du cancer du sein métastatique. Les signes et symptômes d'ICC incluent des symptômes non spécifiques comme la fatigue, une sensation de faiblesse et des pertes de connaissance et, selon le côté du cœur qui est atteint, une douleur abdominale, des nausées, une orthopnée, un œdème pulmonaire et/ou périphérique, de l'essoufflement, des palpitations et/ou des battements cardiaques irréguliers.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par Zirabev, elle doit être traitée au moyen des traitements standard appropriés. Il faut envisager sérieusement de mettre fin au traitement par Zirabev chez les patients qui présentent une ICC d'importance clinique, en pesant bien les risques et les avantages d'une telle décision.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Appareil digestif

Perforations et fistules gastro-intestinales

Les patients peuvent présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale et de fistules lors du traitement par Zirabev en association avec une chimiothérapie (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'emploi du bévacizumab a été associé à des cas graves, parfois mortels, de perforation et de fistules gastro-intestinales dans les essais cliniques (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans les essais cliniques sur le bévacizumab, des fistules gastro-intestinales ont été signalées à une incidence ne dépassant pas 2 % chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) et d'un cancer de l'ovaire, mais ont aussi été signalées à une incidence moindre chez des patients atteints d'autres types de cancers (p. ex., cancer du sein, du poumon ou autre). Le tableau clinique habituel peut inclure douleur abdominale, nausées, vomissements, constipation et fièvre. La majorité des cas sont survenus au cours des 50 premiers jours suivant le début du traitement par le bévacizumab.

Dans un essai clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique à qui on avait administré le bévacizumab ont présenté un risque accru de fistule entre le vagin et une partie quelconque du tube digestif (fistule entéro-vaginale) ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des antécédents de radiothérapie constituent un autre facteur de risque important de formation de fistules entéro-vaginales. L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Il faut arrêter le traitement par Zirabev de façon permanente en cas de perforation gastro-intestinale. Les patients peuvent présenter un risque accru de perforation de la vésicule biliaire lors du traitement par Zirabev ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fistules non gastro-intestinales ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

Les patients traités par Zirabev peuvent courir un risque accru de fistule. L'emploi de Zirabev a été associé à des cas graves de fistule, y compris des cas ayant entraîné la mort.

Il faut arrêter le traitement par Zirabev de façon permanente chez les patients qui présentent toute fistule de grade 4. Nous ne disposons que de très peu d'information sur l'emploi continu du bévacizumab chez des patients atteints d'autres types de fistules. En cas de fistule interne située à l'extérieur du système digestif, il faut mettre fin au traitement par Zirabev.

Des fistules non gastro-intestinales graves et parfois mortelles, par exemple des fistules œso-trachéales, bronchopleurales, biliaires, vaginales, rénales et vésicales, ont été observées à une incidence plus élevée chez les patients traités par le bévacizumab que dans les groupes témoins. Des perforations non gastro-intestinales, quoique rares (entre $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), ont été observées dans des études cliniques portant sur diverses indications; ces perforations sont survenues à différents moments, allant d'une semaine à plus d'un an après le début du traitement par le bévacizumab, la plupart d'entre elles étant survenues dans les 6 premiers mois après le début du traitement. On a également signalé des fistules lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation. Même si l'on sait que d'autres facteurs de risque (p. ex., un diagnostic de cancer, l'évolution du cancer ou des traitements antinéoplasiques) sont associés à un risque accru de fistule, on ne peut exclure la possibilité que Zirabev contribue à l'augmentation de ce risque.

Fistule œso-trachéale

Des cas de fistule œso-trachéale ont été signalés lors d'études sur l'emploi du bévacizumab en association avec une chimiothérapie administrée seule ou avec une chimiothérapie et une radiothérapie concomitantes chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou de l'œsophage. Jusqu'à présent, on n'a signalé aucune fistule œso-trachéale chez des patients atteints d'un CCRm, mais on ne peut exclure la possibilité que les fistules figurent parmi les effets indésirables rares associés à l'emploi du bévacizumab dans des indications autres que le cancer du poumon ou de l'œsophage.

Il faut mettre fin de façon permanente au traitement par Zirabev chez les patients atteints de fistules œso-trachéales.

Appareil génito-urinaire

Insuffisance ovarienne

Zirabev peut entraîner une insuffisance ovarienne. Il faut discuter des stratégies de préservation de la fertilité et des changements hormonaux avec les femmes capables de procréer avant l'instauration du traitement par Zirabev (*voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). On ne connaît pas les effets à long terme du traitement par Zirabev sur la fertilité.

Protéinurie

Les patients ayant des antécédents d'hypertension courent un risque accru de protéinurie lors du traitement par Zirabev. Certaines données portent à croire qu'une protéinurie de grade ≥ 1 pourrait être liée à la dose du bévacizumab. Il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive et procéder à une série d'analyses des urines au cours du traitement par Zirabev. Les patients qui obtiennent un résultat de 2 ou plus à un examen des urines par bandelette réactive doivent subir des analyses plus poussées avec collecte des urines sur 24 heures.

Il faut interrompre temporairement le traitement par Zirabev en présence d'une protéinurie ≥ 2 g/24 heures, et le reprendre lorsque la protéinurie redevenue inférieure à 2 g/24 heures. Un arrêt définitif du traitement par Zirabev s'impose chez les patients qui présentent une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Il se peut que la protéinurie ne disparaisse pas complètement après l'arrêt du traitement par Zirabev.

Des données tirées d'une étude sur l'innocuité menée après la commercialisation du produit ont montré une très faible corrélation entre le rapport protéine-créatinine urinaire et le taux de protéines dans l'urine sur 24 heures (corrélation de Pearson de 0,39 [IC à 95 % : 0,17-0,57]).

Dans les essais cliniques, les cas de protéinurie étaient très fréquents, et leur incidence était plus élevée chez les patients recevant le bévacizumab en association avec une chimiothérapie, que chez ceux recevant une chimiothérapie seulement. Des données cliniques relatives à l'innocuité issues d'une seule étude de phase III semblent indiquer que le risque de protéinurie serait plus élevé chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine qui sont traitées par le bévacizumab (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Une protéinurie (tous grades confondus) a été signalée chez 21,5 % (53/247) des patientes traitées par le bévacizumab et 4,3 % (10/233) des patientes traitées par la chimiothérapie seulement. Une protéinurie de grade 3 ou plus a été observée chez 10,9 % (27/247) des patientes traitées par le bévacizumab et 0,9 % (2/233) des patientes recevant la chimiothérapie seulement. L'incidence de la protéinurie de grade 3 était élevée chez les patientes traitées par le bévacizumab. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été signalée chez au plus 1,4 % des patientes traitées par le bévacizumab et a mené dans certains cas au décès de la patiente. Dans une série de rapports de cas publiée, la biopsie rénale réalisée chez 6 patients présentant une protéinurie a révélé des signes compatibles avec une microangiopathie thrombotique.

Les données sur l'innocuité du traitement par le bévacizumab sont limitées dans le cas des patients présentant une protéinurie $\geq 0,5$ g lors de la collecte des urines sur 24 heures, car ces patients étaient exclus des études cliniques.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

Les patients traités par Zirabev ont un risque accru d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie associée à la tumeur. Zirabev peut entraîner un saignement gastro-intestinal, une hématurie, une hémorragie touchant le système nerveux central (SNC), une hémoptysie, une épistaxis ou des saignements vaginaux. Il faut surveiller l'apparition de saignements, arrêter le traitement par Zirabev de façon permanente chez les patients présentant une hémorragie de grade 3 ou 4 (c'est-à-dire, une hémorragie nécessitant une intervention médicale) au cours du traitement et prendre des mesures médicales énergiques. L'évaluation courante de ce type de réaction devrait inclure des hémogrammes en série et un examen physique.

On ne possède aucune information sur la marge d'innocuité du bévacizumab chez les patients atteints d'une diathèse hémorragique congénitale ou d'une coagulopathie acquise ou encore chez les patients ayant reçu une dose complète d'anticoagulants pour le traitement d'une thromboembolie avant l'instauration du traitement par le bévacizumab, puisque ces patients étaient exclus des essais cliniques. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence avant d'instaurer un traitement par Zirabev chez ces patients. Toutefois, les patients ayant présenté une thrombose veineuse pendant le traitement par le bévacizumab n'ont pas semblé avoir un taux accru d'hémorragies de grade 3 ou plus lorsqu'on leur a administré une dose complète de warfarine en concomitance avec le bévacizumab.

Hémorragie du SNC

Des hémorragies du SNC, parfois mortelles, ont été observées avec l'emploi du bévacizumab. Dans une étude de phase III sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, une patiente traitée par le bévacizumab a subi un AVC hémorragique de grade 4 et une autre patiente, une hémorragie intracrânienne de grade 5. Il faut surveiller les patients afin de détecter tout signe ou symptôme de saignement du SNC. En cas de saignement intracrânien, il y a lieu d'arrêter l'administration de Zirabev.

Le risque d'hémorragie du SNC chez les patients présentant des métastases au SNC qui sont traités par le bévacizumab n'a pas pu être complètement évalué puisque ces patients étaient exclus des essais cliniques ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La récurrence du glioblastome peut s'accompagner d'une hémorragie intracrânienne. Lors de l'étude EORTC 26101, 2,5 % des patients du groupe bévacizumab-lomustine comparativement à 0,7 % des patients du groupe lomustine ont présenté une hémorragie intracrânienne.

Hémorragie non liée au SNC

Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, 6 patientes sur 247 (2,4 %) ont eu de graves hémorragies non liées au SNC.

Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie

Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules qui reçoivent un traitement par Zirabev peuvent courir le risque de présenter une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie graves, voire mortelles. L'administration de Zirabev est déconseillée chez les patients ayant eu récemment une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie (> ½ cuillerée à thé de sang rouge)

(voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Neutropénie et infections (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

Des taux accrus de neutropénie sévère, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non d'une neutropénie sévère (y compris des cas de décès) ont été observés chez des patients traités par certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques en association avec le bévacizumab, comparativement à la chimiothérapie administrée seule. Il faut surveiller de près les patients pour déceler tout signe de neutropénie fébrile et effectuer une numération leucocytaire conformément aux normes locales en matière de soins oncologiques. Le traitement de toute neutropénie ou neutropénie fébrile doit respecter les normes établies en matière de soins oncologiques.

Thrombopénie

L'incidence de la thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex., cisplatine et gemcitabine) que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie. Dans l'étude clinique pour l'indication du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, une augmentation de la fréquence de la thrombopénie (tous grades confondus) a été signalée chez les patientes traitées par le bévacizumab (57,9 %; 143/247) en comparaison des patientes recevant la chimiothérapie seulement (51,1 %; 119/233). Une thrombopénie de grade 3 ou plus a été observée chez 40,1 % (99/247) des patientes traitées par le bévacizumab et 33,9 % (79/233) des patientes recevant la chimiothérapie seulement. L'incidence de la thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patientes traitées par le bévacizumab. Les patientes de plus de 65 ans semblaient présenter un risque accru de thrombopénie de grade 3 ou plus, comparativement aux patientes plus jeunes. Dans l'étude pour l'indication du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, la proportion de patientes ayant présenté une thrombopénie accompagnée ou suivie d'une hémorragie était plus élevée dans le groupe bévacizumab que dans le groupe chimiothérapie seule (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de Zirabev n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques (y compris choc anaphylactique), réactions à la perfusion

Les patients pourraient courir un risque de réactions d'hypersensibilité, de réactions anaphylactiques (y compris choc anaphylactique) et de réactions à la perfusion. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients pendant et après l'administration de bévacizumab. En cas de réaction anaphylactique, il faut cesser définitivement la perfusion et instaurer les traitements médicaux qui s'imposent. L'administration systématique d'une prémédication propre au bévacizumab n'est généralement pas nécessaire; la décision d'y recourir doit reposer sur le jugement clinique. En cas de réaction liée à la perfusion, suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes. Si la réaction est sévère (grade \geq 3), cesser définitivement l'administration de Zirabev.

Les réactions à la perfusion signalées dans les essais cliniques et après le lancement du produit incluent : hypertension, crises hypertensives accompagnées de signes et symptômes

neurologiques, respiration sifflante, désaturation en oxygène, hypersensibilité de grade 3, douleur thoracique, céphalées, frisson solennel et diaphorèse.

Appareil locomoteur

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ONM ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par le bévacizumab; la plupart de ces patients avaient reçu un traitement i.v. antérieur ou concomitant par des bisphosphonates, avec lesquels l'ONM est un risque connu. La prudence s'impose lorsqu'il faut administrer Zirabev et des bisphosphonates par voie i.v. de façon simultanée ou séquentielle.

Les interventions dentaires invasives sont aussi considérées comme un facteur de risque. Il faut envisager de procéder à un examen dentaire et de prodiguer les soins dentaires préventifs qui s'imposent avant de commencer un traitement par Zirabev. Chez les patients qui ont déjà reçu ou qui reçoivent des bisphosphonates par voie i.v., il faut éviter de procéder à des interventions dentaires invasives, dans la mesure du possible. Parmi les autres facteurs de risque connus d'ONM, citons d'autres traitements comme la radiothérapie et la prise de glucocorticostéroïdes.

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (auparavant appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [SLPR])

On a signalé, quoique rarement, des cas de patients traités par le bévacizumab qui ont présenté des signes et symptômes évocateurs d'un SEPR, une affection neurologique rare qui peut être associée, notamment, aux signes et symptômes suivants : crises épileptiques, céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Trois cas (deux confirmés et un non confirmé) de SEPR ont été signalés dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le taux d'incidence des cas de SEPR a été d'au plus 0,8 % dans les études cliniques. La fréquence des cas de SEPR s'est établie à 0,5 % dans les études sur le cancer du col de l'utérus, à 0,5 % dans les études sur le glioblastome multiforme, à 0,1 % dans les études sur le cancer du poumon non à petites cellules, à 0,2 % dans les études sur le cancer de l'ovaire et à 0,3 % dans les études sur le cancer du rein. Aucun cas de SEPR n'a été signalé dans les essais sur le carcinome colorectal métastatique et le cancer du sein.

Les symptômes du SEPR peuvent être difficiles à différencier de ceux de l'hypertension non maîtrisée, et il y a donc lieu d'effectuer un examen neurologique si un patient présente les signes et symptômes énumérés plus haut. L'imagerie cérébrale, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM), confirme le diagnostic de SEPR. L'apparition des symptômes a été signalée entre 16 heures et 1 an après l'instauration du traitement par le bévacizumab. Il faut mettre fin au traitement par Zirabev chez les patients qui présentent un tel syndrome et traiter les symptômes spécifiques de chaque patient, y compris maîtriser l'hypertension. Les signes et symptômes de SEPR disparaissent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques. L'innocuité de la reprise du traitement par Zirabev chez les patients qui ont présenté un SEPR est inconnue ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction visuelle

Emploi intravitréen non autorisé : troubles oculaires

Des cas individuels et des regroupements de manifestations indésirables oculaires graves concernant de nombreux patients ont été signalés après l'emploi intravitréen non autorisé du bévacizumab par suite du recours à des méthodes variables et non validées de mélange, d'entreposage et de manipulation du bévacizumab dans des situations où l'emploi du produit par voie intraveineuse avait été autorisé chez des patients cancéreux. Ces manifestations comprenaient les suivantes : endophtalmie infectieuse (entraînant dans certains cas une cécité permanente; une propagation extraoculaire de l'infection amenant une méningoencéphalite a été signalée dans un cas), inflammation intraoculaire¹ (dont endophtalmie stérile, uvéite et hyalite) (entraînant dans certains cas une cécité permanente), décollement de la rétine, rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie intraoculaire (dont hémorragie vitréenne ou hémorragie rétinienne) et hémorragie conjonctivale.

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations², comparant un emploi intravitréen non autorisé du bévacizumab à un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, on a signalé un risque accru d'inflammation intraoculaire avec le bévacizumab (rapport des risques instantanés [RRI] ajusté : 1,82; intervalle de confiance [IC] à 99 % : 1,20-2,76) (incidence : 0,46 manifestation pour 100 patients par année; comparateur : 0,26 manifestation pour 100 patients par année), ainsi qu'un risque accru d'intervention chirurgicale pour corriger une cataracte (RRI ajusté : 1,11; IC à 99 % : 1,01-1,23) (incidence : 6,33 manifestations pour 100 patients par année; comparateur : 5,64 manifestations pour 100 patients par année).

Emploi intravitréen non autorisé : réactions généralisées

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations³ comparant un emploi intravitréen non autorisé du bévacizumab à un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, on a signalé un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique avec le bévacizumab (rapport des risques instantanés [RRI] ajusté : 1,57; intervalle de confiance [IC] à 99 % : 1,04-2,37) (incidence : 0,41 manifestation pour 100 patients par année; comparateur : 0,26 manifestation pour 100 patients par année), ainsi qu'un risque accru de mortalité globale (RRI ajusté : 1,11; IC à 99 % : 1,01-1,23) (incidence : 6,03 manifestations pour 100 patients par année; comparateur : 5,51 manifestations pour 100 patients par année). Une seconde étude d'observation a donné des résultats similaires pour la mortalité toutes causes confondues⁴. Dans un essai clinique à répartition aléatoire comparant le bévacizumab dans cet emploi non autorisé à un traitement

¹ Gower, *et al.* Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of AVASTIN or LUCENTIS for Treating Age-Related Macular Degeneration. ARVO 2011, affiche 6644, données internes.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Curtis LH, *et al.* Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(10):1273-1279.

autorisé chez des patients atteints d'une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge⁵, on a signalé un risque accru de manifestations indésirables généralisées graves avec le bévacizumab, dont la plupart ont entraîné une hospitalisation (rapport de risques [RR] ajusté : 1,29; IC à 95 % : 1,01-1,66) (incidence : 24,1 %; comparateur : 19,0 %). Les manifestations indésirables généralisées graves les plus fréquentes et signalées directement au commanditaire incluaient infarctus du myocarde, AVC et hypertension.

Considérations périopératoires

Cicatrisation des plaies

Zirabev peut nuire au processus de cicatrisation. On a signalé des cas de complications graves de la cicatrisation des plaies ayant mené au décès du patient. Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, un cas (0,4 %) grave mais non mortel de déhiscence de plaie a été signalé chez une patiente traitée par le bévacizumab, alors qu'aucune complication grave touchant une plaie n'a été signalée chez les patientes recevant la chimiothérapie seulement.

Après une chirurgie majeure, il faut attendre au moins 28 jours ou la guérison complète de la plaie chirurgicale avant d'instaurer un traitement par Zirabev. Chez les patients qui présentent une complication de la cicatrisation au cours du traitement par Zirabev, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que la plaie soit complètement guérie. L'administration de Zirabev doit être interrompue temporairement en cas de chirurgie électorale ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

De rares cas de fasciite nécrosante, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients traités par le bévacizumab, habituellement à la suite d'une complication de la cicatrisation, d'une perforation gastro-intestinale ou de la formation d'une fistule. Il faut cesser l'administration de Zirabev et amorcer un traitement approprié sans tarder chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation et 14.1 Études cliniques, par indication](#)).

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de Zirabev n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ([voir Protéinurie et Appareil génito-urinaire ci-dessus](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Voir la section Populations particulières, [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Des études sur l'innocuité de doses répétées chez des animaux ont montré que le bévacizumab peut avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Une sous-étude portant sur 295 femmes capables de procréer a montré une incidence plus élevée de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne dans le groupe bévacizumab que dans le groupe témoin (39,0 vs 2,6 %). Après arrêt du traitement par le bévacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez la majorité des patientes (86 %). Les effets à long terme du traitement par le bévacizumab sur la fertilité ne sont pas connus ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

⁵ Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT) Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez les femmes enceintes. On sait que les IgG traversent la barrière placentaire et que Zirabev pourrait inhiber l'angiogenèse chez le fœtus. Depuis la commercialisation du produit, des cas d'anomalies fœtales ont été observés chez des femmes traitées par le bévacizumab, seul ou en association avec des agents chimiothérapeutiques reconnus pour leurs effets embryotoxiques ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Par conséquent, Zirabev ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des précautions appropriées pour éviter toute grossesse et utiliser au moins deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Zirabev et pendant au moins six mois après la dernière dose de Zirabev.

Il a été montré que l'angiogenèse jouait un rôle essentiel dans le développement fœtal. L'inhibition de l'angiogenèse à la suite de l'administration de Zirabev pourrait entraîner une issue négative de la grossesse.

Le bévacizumab s'est révélé embryotoxique et tératogène chez les lapins. Les effets observés comprenaient des diminutions du poids corporel de la mère et du fœtus, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une incidence accrue de malformations fœtales externes et squelettiques. Des effets nocifs sur le fœtus ont été observés à toutes les doses testées, soit de 10 à 100 mg/kg.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le bévacizumab est excrété dans le lait humain. Étant donné que les IgG sont excrétées dans le lait et que le bévacizumab pourrait nuire à la croissance et au développement du nourrisson, il faut aviser les femmes d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Zirabev et de ne pas allaiter pendant au moins six mois après la dernière dose de Zirabev.

7.1.3 Enfants

L'emploi de Zirabev n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de Zirabev dans cette population n'ont pas été établies. L'ajout du bévacizumab à la prise en charge standard n'a démontré aucun bienfait clinique chez les enfants qui participaient à deux études cliniques de phase II : une étude a été menée chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade et l'autre, chez des enfants atteints d'un rhabdomyosarcome métastatique ou d'un sarcome non rhabdomyosarcome des tissus mous ([voir 14.1 Études cliniques, par indication](#)).

Dans les rapports publiés, des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été observés chez des patients de moins de 18 ans qui avaient été exposés au bévacizumab ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les patients qui sont traités par Zirabev en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle ou de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans courent un risque accru de manifestations thromboemboliques artérielles. Il faut faire preuve de

prudence lorsqu'on administre Zirabev à ces patients (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au cours des essais cliniques à répartition aléatoire, les sujets de plus de 65 ans ont présenté un risque plus élevé de manifestations thromboemboliques artérielles (y compris les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du myocarde), de leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de protéinurie, de diarrhée et de fatigue pendant le traitement par le bévacizumab que les sujets de 65 ans ou moins (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut peser soigneusement les risques et avantages de l'administration de Zirabev aux patients de plus de 65 ans avant d'instaurer le traitement.

Dans l'étude AVF4095g, la marge d'innocuité du bévacizumab chez les patientes de 65 ans et plus atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine concordait avec la marge d'innocuité globale connue du bévacizumab dans le traitement d'autres types de tumeurs. Outre le risque accru de manifestations mentionné précédemment, la fréquence de l'hypertension, de l'arthrite, de la hausse de la tension artérielle, des étourdissements, de la diminution de l'appétit et de la dysphonie était plus élevée chez les patientes âgées de l'étude AVF4095g.

Dans l'étude E4599, les patients âgés de plus de 65 ans recevant une association de carboplatine, de paclitaxel et de bévacizumab présentaient un risque relatif plus élevé de protéinurie que les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables signalés dans les études cliniques qui ont comparé Zirabev au médicament biologique de référence se sont révélés semblables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des patients atteints de différents types de cancers ont participé à des essais cliniques sur le bévacizumab, surtout en association avec une chimiothérapie. La présente section montre la marge d'innocuité observée dans des essais cliniques menés auprès d'environ 5 500 personnes.

Les effets indésirables les plus graves comprenaient :

- perforations gastro-intestinales (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- hémorragie, notamment des cas d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysie, dont l'incidence est plus élevée en présence d'un cancer du poumon non à petites cellules (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- thromboembolie artérielle (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- fistules non gastro-intestinales;
- crises hypertensives;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR);
- neutropénie et infections;
- syndrome néphrotique;

- insuffisance cardiaque congestive.

Les analyses des données sur l'innocuité clinique portent à penser que la survenue d'une hypertension ou d'une protéinurie au cours du traitement par le bévacizumab est vraisemblablement liée à la dose.

Les effets indésirables le plus souvent observés dans l'ensemble des essais cliniques chez les patients traités par le bévacizumab étaient la fatigue ou l'asthénie, la diarrhée, l'hypertension et la douleur abdominale.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le tableau 2 dresse la liste des effets indésirables liés au bévacizumab en association avec divers schémas chimiothérapeutiques utilisés pour diverses indications. Ces réactions se sont manifestées à un taux différent d'au moins 2 % de celui du groupe témoin (réactions de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC), ou à un taux différent d'au moins 10 %, toujours de celui du groupe témoin (réactions de grade 1 à 5 selon les critères NCI-CTC) dans au moins l'un des principaux essais cliniques. Les réactions indésirables énumérées dans ce tableau figurent dans l'une des catégories suivantes : très fréquentes ($\geq 10\%$) et fréquentes ($\geq 1\%$ à $< 10\%$). Les effets indésirables liés au médicament sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de l'incidence la plus élevée observée dans les principaux essais cliniques. Pour chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité. Certains effets indésirables sont des manifestations souvent observées avec la chimiothérapie; cela dit, Zirabev peut exacerber ces manifestations lorsqu'il est pris en association avec des agents chimiothérapeutiques. Ces manifestations incluent : le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire avec la capécitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), la neuropathie sensorielle périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine et les troubles unguéaux ou l'alopécie avec le paclitaxel.

Tableau 2. Effets indésirables liés au médicament très fréquents et fréquents

| Système, appareil ou organe | Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC (différence $\geq 2\%$ entre les groupes dans au moins un essai clinique) | | Effets de tous grades (différence $\geq 10\%$ entre les groupes dans au moins un essai clinique) |
|--|--|---|--|
| | Très fréquents ($\geq 10\%$) | Fréquents (de $\geq 1\%$ à $< 10\%$) | |
| Infections et infestations | | Septicémie Abscess Cellulite Infection | Très fréquents ($\geq 10\%$) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie fébrile Leucopénie Neutropénie | Anémie Lymphopénie | |

| Système, appareil ou organe | Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC (différence ≥ 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique) | | Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique) |
|---|--|--|--|
| | Très fréquents (≥ 10 %) | Fréquents (de ≥ 1 % à < 10 %) | Très fréquents (≥ 10 %) |
| Troubles du système immunitaire | | Réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques et à la perfusion | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Déshydratation Hyponatrémie | Anorexie Hypomagnésémie Hyponatrémie |
| Troubles du système nerveux | Neuropathie sensorielle périphérique | Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées | Dysgueusie Céphalées |
| Troubles oculaires | | | Trouble oculaire Larmolement accru |
| Troubles cardiaques | | Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supraventriculaire | |
| Troubles vasculaires | Hypertension | Thromboembolie (artérielle) Thrombose veineuse profonde Hémorragie | Hypertension |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis | Dyspnée Épistaxis Rhinite Toux |
| Troubles gastro-intestinaux | Diarrhée Nausées Vomissements Douleur abdominale | Perforation intestinale Iléus Obstruction intestinale Fistule recto-vaginale* Troubles gastro-intestinaux Stomatite Proctalgie | Constipation Stomatite Hémorragie rectale |
| Troubles endocriniens Insuffisance | | | Insuffisance ovarienne** |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire | Dermatite exfoliative Sécheresse de la peau Décoloration de la peau |

| Système, appareil ou organe | Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC (différence ≥ 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique) | | Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique) |
|---|---|--|---|
| | Très fréquents (≥ 10 %) | Fréquents (de ≥ 1 % à < 10 %) | Très fréquents (≥ 10 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | Faiblesse musculaire Myalgie Dorsalgie | Arthralgie |
| Troubles rénaux et urinaires | | Protéinurie Infection urinaire | Protéinurie |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | Asthénie Fatigue | Douleur Léthargie Inflammation des muqueuses | Pyrexie Asthénie Douleur Inflammation des muqueuses |
| Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur | | Douleur pelvienne | |
| Investigations | | | Perte de poids |

* Les fistules recto-vaginales constituent le type le plus fréquent de fistules de la catégorie des fistules entérovaginales.

** Selon une sous-section de l'étude AVF3077s (NSABP C-08) comptant 295 patientes

Cancer colorectal métastatique (CCRm) (études AVF 2107g, AVF 0780g et AVF 2192g)

Les données présentées au tableau 3 sont fondées sur l'expérience avec la dose recommandée du bévacizumab administrée à 788 patients traités par le schéma irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine (IFL) dans l'étude AVF2107g.

Tableau 3. Effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC (manifestations dont l'incidence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe 2) dans l'étude AVF2107g

| Effets indésirables Système, appareil ou organe (MedDRA) | Groupe 1 IFL* + placebo (n = 396) | Groupe 2 IFL* + bévacicumab (n = 392) |
|--|--|--|
| Patients ayant présenté au moins un effet indésirable | 293 (74,0 %) | 333 (84,9 %) |
| Troubles cardiaques Hypertension | 9 (2,3 %) | 43 (11,0 %) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique Leucopénie | 123 (31,1 %) | 145 (37,0 %) |
| Troubles gastro-intestinaux Douleur abdominale, non précisée autrement Diarrhée, non précisée autrement | 20 (5,1 %) 98 (24,7 %) | 28 (7,1 %) 127 (32,4 %) |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration Douleur, non précisée autrement | 12 (3,0 %) | 20 (5,1 %) |
| Troubles vasculaires Thromboembolie (artérielle)** Thrombose veineuse profonde | 3 (0,8 %) 25 (6,3 %) | 12 (3,1 %) 35 (8,9 %) |

* IFL = irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine (voir le tableau 4 pour obtenir des précisions sur le schéma thérapeutique.)

** Liste englobant les manifestations thromboemboliques d'origine artérielle dont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, ainsi que d'autres types de thromboembolie artérielle. Les données n'ont pas été ajustées en fonction des différentes durées de traitement. La durée médiane de l'observation des signes liés à l'innocuité était de 28 semaines pour le groupe 1 et de 40 semaines pour le groupe 2.

La marge d'innocuité du schéma 5-fluorouracile et leucovorine (5-FU/LV) en association avec le bévacicumab (groupe 3) et pour l'ensemble des patients inscrits en même temps dans le groupe IFL et placebo (groupe 1) et le groupe IFL et bévacicumab (groupe 2) figure au tableau 4.

Tableau 4. Effets indésirables de tous grades observés pendant le traitement assigné par répartition aléatoire (effets dont l'incidence était 10 % plus élevée dans les groupes 2 ou 3 que dans le groupe 1) dans l'étude AVF2107g : patients du groupe 3 et patients inscrits simultanément dans les groupes 1 et 2

| MedDRA Système, appareil ou organe Effets indésirables | Groupe 1 IFL + placebo (n = 98) | Groupe 2* IFL + bévacicumab (n = 102) | Groupe 3 Bolus 5-FU/LV + bévacicumab (n = 109) |
|--|--|--|---|
| Troubles cardiaques Hypertension | 14 (14,3 %) | 22 (21,6 %) | 37 (33,9 %) |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration Douleur, non précisée autrement | 34 (34,7 %) | 51 (50,0 %) | 43 (39,4 %) |
| Troubles gastro-intestinaux Constipation Saignements rectaux Hémorragie | 28 (28,6 %) 2 (2,0 %) 13 (13,3 %) | 41 (40,2 %) 17 (16,7 %) 24 (23,5 %) | 32 (29,4 %) 9 (8,3 %) 19 (17,4 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition Anorexie | 29 (29,6 %) | 44 (43,1 %) | 37 (33,9 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Épistaxis Dyspnée Rhinite, non précisée autrement | 10 (10,2 %) 15 (15,3 %) 12 (12,2 %) | 36 (35,3 %) 26 (25,5 %) 26 (25,5 %) | 35 (32,1 %) 27 (24,8 %) 23 (21,1 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Sécheresse de la peau Dermatite exfoliative Décoloration de la peau | 7 (7,1 %) 3 (3,1 %) 3 (3,1 %) | 7 (6,9 %) 3 (2,9 %) 2 (2,0 %) | 22 (20,2 %) 21 (19,3 %) 17 (15,6 %) |
| Troubles du système nerveux Dysgueusie | 8 (8,2 %) | 12 (11,8 %) | 21 (19,3 %) |
| Troubles oculaires Troubles oculaires, non précisés autrement | 2 (2,0 %) | 6 (5,9 %) | 20 (18,3 %) |

* Les données montrent que la marge d'innocuité de l'association IFL et bévacizumab (groupe 2), au moment où la décision a été prise, était suffisamment solide, et par la suite, on a mis fin à l'inscription des patients au groupe recevant l'association 5-FU/LV et bévacizumab (groupe 3).

5-FU/LV = 5-fluorouracile et leucovorine; IFL = irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine

Des effets de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC ont été signalés chez 71,2 % des patients du groupe 5-FU/LV et placebo et 87 % des patients du groupe 5-FU/LV et bévacizumab (voir tableau 5). Le tableau 5 présente les effets indésirables fréquents de tous grades dont l'incidence était plus élevée d'au moins 10 % dans le groupe 5-FU/LV et bévacizumab en comparaison avec le groupe 5-FU/LV et placebo.

Tableau 5. Effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI-CTC survenus pendant le traitement assigné aléatoirement (effets dont l'incidence était plus élevée ≥ 2 % plus élevée dans le groupe 2) dans l'étude AVF2192g

| MedDRA Système, appareil ou organe Effets indésirables | Groupe 1 5-FU/LV + placebo (n = 104) | Groupe 2 5-FU/LV + bévacicumab (n = 100) |
|--|---|---|
| Sujets ayant présenté au moins un effet indésirable | 74 (71,2 %) | 87 (87,0 %) |
| Troubles cardiaques Hypertension | 3 (2,9 %) | 16 (16,0 %) |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration Asthénie Douleur, non précisée autrement | 12 (11,5 %) 2 (1,9 %) | 17 (17,0 %) 6 (6,0 %) |
| Infections et infestations Abscess Septicémie | 1 (1,0 %) 3 (2,9 %) | 3 (3,0 %) 8 (8,0 %) |
| Troubles du système nerveux Syncope Ischémie cérébrale | 2 (1,9 %) 1 (1,0 %) | 4 (4,0 %) 3 (3,0 %) |
| Troubles vasculaires Thromboembolie (artérielle)* | 5 (4,8 %) | 9 (9,0 %) |

* Liste englobant les manifestations thromboemboliques d'origine artérielle dont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'ischémie et l'infarctus cérébraux, ainsi que d'autres types de thromboembolie artérielle.

Remarque : Les données n'ont pas été ajustées en fonction des différentes durées de traitement.

La durée médiane de l'observation des signes liés à l'innocuité était de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

5-FU/LV = 5-fluorouracile et leucovorine.

Tableau 6. Effets indésirables de tous grades (selon les critères NCI-CTC) survenus pendant le traitement assigné aléatoirement (effets dont l'incidence était ≥ 10 % plus élevée dans le groupe 2 que dans le groupe 1) dans l'étude AVF2192g

| MedDRA Système, appareil ou organe Effets indésirables | Groupe 1 5-FU/LV + placebo (n = 104) | Groupe 2 5-FU/LV + bévacizumab (n = 100) |
|---|---|---|
| Total | 102 (98,1 %) | 100 (100 %) |
| Troubles cardiaques Hypertension | 5 (4,8 %) | 32 (32,0 %) |
| Troubles gastro-intestinaux Stomatite | 13 (12,5 %) | 25 (25,0 %) |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration Asthénie Douleur, non précisée autrement Pyrexie | 63 (60,6 %) 21 (20,2 %) 11 (10,6 %) | 76 (76,0 %) 34 (34,0 %) 24 (24,0 %) |

Remarque : Les données n'ont pas été ajustées en fonction des différentes durées de traitement.

La durée médiane de l'observation des signes liés à l'innocuité était de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

5-FU/LV = 5-fluorouracile et leucovorine

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, métastatique ou récidivant (études E4599 et AVF0757g)

Tableau 7. Ensemble des effets indésirables non hématologiques* de grade 3 à 5 et des effets indésirables hématologiques de grade 4 ou 5* selon les critères NCI-CTC (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude E4599 (CPNPC)

| Toxicité : catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|--------------------------------------|---|
| | Carboplatine-paclitaxel (n = 441) | Bévacizumab + carboplatine-paclitaxel (n = 427) |
| Sang/moelle osseuse | | |
| Neutrophiles | 76 (17,2 %) | 113 (26,5 %) |
| Leucocytes | 11 (2,5 %) | 19 (4,4 %) |
| Plaquettes | 1 (0,2 %) | 7 (1,6 %) |
| Cardiovasculaire (arythmies) | | |
| Tachycardie sinusale | 4 (0,9 %) | 7 (1,6 %) |
| Arythmie supraventriculaire | 7 (1,6 %) | 2 (0,5 %) |
| Cardiovasculaire (générale) | | |
| Hypertension | 3 (0,7 %) | 33 (7,7 %) |
| Thrombose/embolie | 14 (3,2 %) | 24 (5,6 %) |
| Hypotension | 11 (2,5 %) | 14 (3,3 %) |
| Ischémie cardiaque | 3 (0,7 %) | 7 (1,6 %) |
| Symptômes constitutionnels | | |
| Fatigue | 57 (12,9 %) | 67 (15,7 %) |
| Symptôme constitutionnel | 1 (0,2 %) | 19 (4,4 %) |
| Fièvre | 6 (1,4 %) | 7 (1,6 %) |
| Dermatologique/cutanée | | |
| Éruption cutanée/desquamation | 4 (0,9 %) | 10 (2,3 %) |
| Gastro-intestinale | | |
| Nausées | 25 (5,7 %) | 27 (6,3 %) |
| Vomissements | 20 (4,5 %) | 25 (5,9 %) |
| Anorexie | 17 (3,9 %) | 24 (5,6 %) |
| Déshydratation | 18 (4,1 %) | 23 (5,4 %) |
| Constipation | 15 (3,4 %) | 13 (3,0 %) |
| Diarrhée | 9 (2,0 %) | 15 (3,5 %) |
| Stomatite | 5 (1,1 %) | 2 (0,5 %) |
| Hémorragique | | |
| Hémoptysie | 2 (0,5 %) | 9 (2,1 %) |
| Méléna/saignement gastro-intestinal | 2 (0,5 %) | 5 (1,2 %) |
| Hépatique | | |
| Transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) | 3 (0,7 %) | 5 (1,2 %) |
| Infection/neutropénie fébrile | | |
| Infection sans neutropénie | 12 (2,7 %) | 30 (7,0 %) |
| Neutropénie fébrile | 8 (1,8 %) | 23 (5,4 %) |
| Infection avec neutropénie, gr. 3 ou 4 | 9 (2,0 %) | 19 (4,4 %) |
| Infection – autre | 1 (0,2 %) | 5 (1,2 %) |
| Neurologique | | |
| Neuropathie sensorielle | 48 (10,9 %) | 39 (9,1 %) |

| Toxicité : catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|-------------------------|---------------------------------------|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 441) | (n = 427) |
| Étourdissements/sensation de tête légère | 8 (1,8 %) | 14 (3,3 %) |
| Confusion | 10 (2,3 %) | 11 (2,6 %) |
| Syncope | 9 (2,0 %) | 8 (1,9 %) |
| Neuropathie motrice | 8 (1,8 %) | 7 (1,6 %) |
| Ischémie vasculaire cérébrale | 3 (0,7 %) | 6 (1,4 %) |
| Anxiété/agitation | 6 (1,4 %) | 1 (0,2 %) |
| Métabolique/épreuves de laboratoire | | |
| Hyperglycémie | 17 (3,9 %) | 17 (4,0 %) |
| Hyponatrémie | 5 (1,1 %) | 16 (3,7 %) |
| Hypokaliémie | 5 (1,1 %) | 8 (1,9 %) |
| Musculosquelettique | | |
| Faiblesse musculaire | 15 (3,4 %) | 17 (4,0 %) |
| Musculosquelettique – autre | 0 (0,0 %) | 6 (1,4 %) |
| Allergique/immunologique | | |
| Réaction allergique | 13 (2,9 %) | 17 (4,0 %) |
| Douleur | | |
| Douleur osseuse | 18 (4,1 %) | 18 (4,2 %) |
| Myalgie | 21 (4,8 %) | 17 (4,0 %) |
| Arthralgie | 16 (3,6 %) | 18 (4,2 %) |
| Douleur abdominale | 6 (1,4 %) | 14 (3,3 %) |
| Céphalées | 2 (0,5 %) | 13 (3,0 %) |
| Douleur thoracique | 4 (0,9 %) | 9 (2,1 %) |
| Douleur – autre | 8 (1,8 %) | 6 (1,4 %) |
| Douleur tumorale | 5 (1,1 %) | 5 (1,2 %) |
| Pulmonaire | | |
| Dyspnée | 66 (15,0 %) | 56 (13,1 %) |
| Pneumonite/infiltrats pulmonaires | 11 (2,5 %) | 21 (4,9 %) |
| Hypoxie | 15 (3,4 %) | 14 (3,3 %) |
| Toux | 8 (1,8 %) | 10 (2,3 %) |
| Pulmonaire – autre | 5 (1,1 %) | 7 (1,6 %) |
| Épanchement pleural | 3 (0,7 %) | 5 (1,2 %) |
| Rénale/génito-urinaire | | |
| Protéinurie | 0 (0,0 %) | 13 (3,0 %) |

* Les manifestations indésirables non hématologiques de grade 1 ou 2 et les manifestations hématologiques de grade 1, 2 ou 3 n'ont pas fait l'objet d'évaluation au cours de l'essai clinique.

Le tableau 8 comprend les effets indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe bévacizumab par rapport au groupe témoin.

Tableau 8. Effets indésirables dont l'incidence différait d'au moins 2 % entre les groupes de traitement : sujets traités dans l'étude E4599 (CPNPC)

| Terme/ catégorie selon les critères NCI-CTC ^a | N ^{bre} (%) de patients | |
|--|---|--|
| | Groupe témoin Carboplatine-paclitaxel (n = 441) | Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine- paclitaxel (n = 427) |
| Tout effet | 286 (64,9 %) | 327 (76,6 %) |
| Sang/moelle osseuse | | |
| Neutropénie | 76 (17,2 %) | 112 (26,2 %) |
| Symptômes constitutionnels | | |
| Fatigue | 57 (12,9 %) | 67 (15,7 %) |
| Infection/neutropénie fébrile | | |
| Infection sans neutropénie | 12 (2,7 %) | 22 (5,2 %) |
| Neutropénie fébrile | 8 (1,8 %) | 19 (4,4 %) |
| Cardiovasculaire (générale) | | |
| Hypertension | 3 (0,7 %) | 32 (7,5 %) |
| Métabolique/épreuves de laboratoire | | |
| Hyponatrémie | 5 (1,1 %) | 15 (3,5 %) |
| Douleur | | |
| Céphalées | 2 (0,5 %) | 13 (3,0 %) |
| Rénal/génito-urinaire | | |
| Protéinurie | 0 (0,0 %) | 13 (3,0 %) |

Remarque : Les effets ont été regroupés en fonction de la fréquence relative la plus élevée parmi tous les groupes de traitement.

^a Les effets ont été signalés et cotés selon les critères NCI-CTC, version 2.0. Selon le protocole, les investigateurs étaient seulement tenus de signaler les manifestations non hématologiques de grade 3 à 5 et les manifestations hématologiques de grade 4 ou 5.

Tableau 9. Effets indésirables (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenus chez au moins 4 %* des patients de l'étude AVF0757g (CPNPC)

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|--|---|--|---|
| | Carboplatine- paclitaxel (n = 32) | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine- paclitaxel (n = 32) | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine- paclitaxel (n = 34) |
| Corps entier | | | |
| Asthénie | 22 (68,80 %) | 24 (75,00 %) | 26 (76,50 %) |
| Céphalées | 3 (9,40 %) | 10 (31,30 %) | 16 (47,10 %) |
| Douleur | 13 (40,60 %) | 13 (40,60 %) | 14 (41,20 %) |
| Douleur thoracique | 9 (28,10 %) | 6 (18,80 %) | 12 (35,30 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Infection | 8 (25,00 %) | 10 (31,30 %) | 12 (35,30 %) |
| Fièvre | 4 (12,50 %) | 11 (34,40 %) | 11 (32,40 %) |
| Douleur abdominale | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 8 (23,50 %) |
| Dorsalgie | 2 (6,30 %) | 5 (15,60 %) | 4 (11,80 %) |
| Frissons | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 4 (11,80 %) |
| Réaction non évaluable | 1 (3,10 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Candidose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Cellulite | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 2 (5,90 %) |
| Abcès | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Blessure accidentelle | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Trouble des muqueuses | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Réaction allergique | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) |
| Cardiovasculaire | | | |
| Hypertension | 1 (3,10 %) | 5 (15,60 %) | 6 (17,60 %) |
| Hémorragie | 0 (0,00 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Hypotension | 1 (3,10 %) | 4 (12,50 %) | 3 (8,80 %) |
| Vasodilatation | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 4 (11,80 %) |
| Syncope | 2 (6,30 %) | 2 (6,30 %) | 4 (11,80 %) |
| Accident vasculaire cérébral | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Thrombophlébite profonde | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Phlébite | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Tachycardie | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Thrombose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Arrêt cardiaque | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) |
| Digestif | | | |
| Nausées | 15 (46,90 %) | 16 (50,00 %) | 17 (50,00 %) |
| Anorexie | 8 (25,00 %) | 9 (28,10 %) | 14 (41,20 %) |
| Constipation | 13 (40,60 %) | 13 (40,60 %) | 14 (41,20 %) |
| Diarrhée | 6 (18,80 %) | 9 (28,10 %) | 14 (41,20 %) |
| Dyspepsie | 7 (21,90 %) | 8 (25,00 %) | 6 (17,60 %) |
| Stomatite | 3 (9,40 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Vomissements | 6 (18,80 %) | 6 (18,80 %) | 8 (23,50 %) |
| Candidose orale | 0 (0,00 %) | 3 (9,40 %) | 1 (2,90 %) |
| Dysphagie | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Flatulence | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Trouble rectal | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Nausées et vomissements | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|--|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Chéilite | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Anomalie des épreuves de la fonction hépatique | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Hémorragie rectale | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Stomatite ulcéreuse | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Sanguin/lymphatique | | | |
| Leucopénie | 10 (31,30 %) | 15 (46,90 %) | 19 (55,90 %) |
| Anémie | 7 (21,90 %) | 6 (18,80 %) | 10 (29,40 %) |
| Thrombopénie | 5 (15,60 %) | 2 (6,30 %) | 7 (20,60 %) |
| Ecchymose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Anémie hypochromique | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Métabolique/nutritionnel | | | |
| Œdème périphérique | 6 (18,80 %) | 7 (21,90 %) | 5 (14,70 %) |
| Hyperglycémie | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 7 (20,60 %) |
| Perte de poids | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 6 (17,60 %) |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Déshydratation | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Hypocalcémie | 1 (3,10 %) | 2 (6,30 %) | 1 (2,90 %) |
| Œdème | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Hausse du taux de transaminase glutamique-oxalo-acétique (SGOT) | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Hausse du taux de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Musculosquelettique | | | |
| Arthralgie | 16 (50,00 %) | 17 (53,10 %) | 14 (41,20 %) |
| Myalgie | 16 (50,00 %) | 9 (28,10 %) | 9 (26,50 %) |
| Arthrite | 2 (6,30 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Douleur osseuse | 0 (0,00 %) | 3 (9,40 %) | 2 (5,90 %) |
| Crampes aux jambes | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Myasthénie | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Nerveux | | | |
| Névrite périphérique | 9 (28,10 %) | 8 (25,00 %) | 13 (38,20 %) |
| Paresthésie | 7 (21,90 %) | 9 (28,10 %) | 12 (35,30 %) |
| Insomnie | 14 (43,80 %) | 8 (25,00 %) | 5 (14,70 %) |
| Dépression | 2 (6,30 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Anxiété | 4 (12,50 %) | 3 (9,40 %) | 7 (20,60 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Confusion | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 5 (14,70 %) |
| Étourdissements | 4 (12,50 %) | 4 (12,50 %) | 5 (14,70 %) |
| Neuropathie | 9 (28,10 %) | 4 (12,50 %) | 5 (14,70 %) |
| Somnolence | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Agitation | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |
| Nervosité | 2 (6,30 %) | 2 (6,30 %) | 2 (5,90 %) |
| Amnésie | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Ataxie | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Labilité émotionnelle | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Respiratoire | | | |
| Toux accrue | 8 (25,00 %) | 12 (37,50 %) | 17 (50,00 %) |
| Épistaxis | 2 (6,30 %) | 10 (31,30 %) | 15 (44,10 %) |
| Dyspnée | 11 (34,40 %) | 14 (43,80 %) | 14 (41,20 %) |
| Hémoptysie | 2 (6,30 %) | 9 (28,10 %) | 4 (11,80 %) |
| Pharyngite | 3 (9,40 %) | 5 (15,60 %) | 9 (26,50 %) |
| Rhinite | 0 (0,00 %) | 8 (25,00 %) | 7 (20,60 %) |
| Altération de la voix | 0 (0,00 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Sinusite | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 7 (20,60 %) |
| Trouble pulmonaire | 3 (9,40 %) | 6 (18,80 %) | 6 (17,60 %) |
| Bronchite | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 4 (11,80 %) |
| Hoquet | 1 (3,10 %) | 2 (6,30 %) | 2 (5,90 %) |
| Épanchement pleural | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |
| Pneumonie | 2 (6,30 %) | 2 (6,30 %) | 1 (2,90 %) |
| Asthme | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Peau et tissus sous-cutanés | | | |
| Alopécie | 17 (53,10 %) | 20 (62,50 %) | 22 (64,70 %) |
| Éruption cutanée | 3 (9,40 %) | 11 (34,40 %) | 8 (23,50 %) |
| Prurit | 0 (0,00 %) | 5 (15,60 %) | 2 (5,90 %) |
| Transpiration | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 4 (11,80 %) |
| Acné | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Sensoriel | | | |
| Dysgueusie | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 2 (5,90 %) |
| Amblyopie | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Otalgie | 2 (6,30 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Acouphène | 1 (3,10 %) | 2 (6,30 %) | 1 (2,90 %) |
| Génito-urinaire | | | |
| Infection urinaire | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 5 (14,70 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Cystite | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Incontinence urinaire | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Pollakiurie | 3 (9,40 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) |

* En raison du nombre de sujets étudiés et des fréquences relevées, on a incorporé le tableau des effets indésirables survenant chez au moins 1 % des patients dans le tableau des effets indésirables survenant chez au moins 4 % des patients (1 patient par groupe équivaut à < 4 %).

Tableau 10. Résumé des effets indésirables dont l'incidence différait d'au moins 4 %* entre les groupes de traitement dans l'étude AVF0757g

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Corps entier | | | |
| Asthénie | 22 (68,80 %) | 24 (75,00 %) | 26 (76,50 %) |
| Céphalées | 3 (9,40 %) | 10 (31,30 %) | 16 (47,10 %) |
| Douleur thoracique | 9 (28,10 %) | 6 (18,80 %) | 12 (35,30 %) |
| Infection | 8 (25,00 %) | 10 (31,30 %) | 12 (35,30 %) |
| Fièvre | 4 (12,50 %) | 11 (34,40 %) | 11 (32,40 %) |
| Douleur abdominale | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 8 (23,50 %) |
| Dorsalgie | 2 (6,30 %) | 5 (15,60 %) | 4 (11,80 %) |
| Réaction non évaluable | 1 (3,10 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Candidose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Cellulite | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 2 (5,90 %) |
| Abcès | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Cardiovasculaire | | | |
| Hypertension | 1 (3,10 %) | 5 (15,60 %) | 6 (17,60 %) |
| Hémorragie | 0 (0,00 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Hypotension | 1 (3,10 %) | 4 (12,50 %) | 3 (8,80 %) |
| Syncope | 2 (6,30 %) | 2 (6,30 %) | 4 (11,80 %) |
| Accident vasculaire cérébral | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Thrombophlébite profonde | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Thrombose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Digestif | | | |
| Anorexie | 8 (25,00 %) | 9 (28,10 %) | 14 (41,20 %) |
| Diarrhée | 6 (18,80 %) | 9 (28,10 %) | 14 (41,20 %) |
| Stomatite | 3 (9,40 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Vomissements | 6 (18,80 %) | 6 (18,80 %) | 8 (23,50 %) |
| Candidose orale | 0 (0,00 %) | 3 (9,40 %) | 1 (2,90 %) |
| Trouble rectal | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Nausées et vomissements | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |
| Chéilite | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Stomatite ulcéreuse | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Sanguin/lymphatique | | | |
| Leucopénie | 10 (31,30 %) | 15 (46,90 %) | 19 (55,90 %) |
| Anémie | 7 (21,90 %) | 6 (18,80 %) | 10 (29,40 %) |
| Thrombopénie | 5 (15,60 %) | 2 (6,30 %) | 7 (20,60 %) |
| Ecchymose | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Métabolique/nutritionnel | | | |
| Hyperglycémie | 3 (9,40 %) | 4 (12,50 %) | 7 (20,60 %) |
| Perte de poids | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 6 (17,60 %) |
| Taux de phosphatase alcaline | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |
| Œdème | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Musculosquelettique | | | |
| Arthrite | 2 (6,30 %) | 4 (12,50 %) | 0 (0,00 %) |
| Douleur osseuse | 0 (0,00 %) | 3 (9,40 %) | 2 (5,90 %) |
| Crampes aux jambes | 1 (3,10 %) | 1 (3,10 %) | 3 (8,80 %) |
| Nerveux | | | |
| Névrite périphérique | 9 (28,10 %) | 8 (25,00 %) | 13 (38,20 %) |
| Paresthésie | 7 (21,90 %) | 9 (28,10 %) | 12 (35,30 %) |
| Dépression | 2 (6,30 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Anxiété | 4 (12,50 %) | 3 (9,40 %) | 7 (20,60 %) |
| Confusion | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 5 (14,70 %) |
| Somnolence | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Agitation | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |
| Amnésie | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2 (5,90 %) |
| Labilité émotionnelle | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 2 (5,90 %) |
| Respiratoire | | | |
| Toux accrue | 8 (25,00 %) | 12 (37,50 %) | 17 (50,00 %) |
| Épistaxis | 2 (6,30 %) | 10 (31,30 %) | 15 (44,10 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|-------------------------|---|--|
| | Carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine-paclitaxel | Bévacizumab à 15 mg/kg + carboplatine-paclitaxel |
| | (n = 32) | (n = 32) | (n = 34) |
| Dyspnée | 11 (34,40 %) | 14 (43,80 %) | 14 (41,20 %) |
| Hémoptysie | 2 (6,30 %) | 9 (28,10 %) | 4 (11,80 %) |
| Pharyngite | 3 (9,40 %) | 5 (15,60 %) | 9 (26,50 %) |
| Rhinite | 0 (0,00 %) | 8 (25,00 %) | 7 (20,60 %) |
| Altération de la voix | 0 (0,00 %) | 5 (15,60 %) | 8 (23,50 %) |
| Sinusite | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 7 (20,60 %) |
| Trouble pulmonaire | 3 (9,40 %) | 6 (18,80 %) | 6 (17,60 %) |
| Bronchite | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 4 (11,80 %) |
| Épanchement pleural | 0 (0,00 %) | 2 (6,30 %) | 0 (0,00 %) |
| Peau et tissus sous-cutanés | | | |
| Alopécie | 17 (53,10 %) | 20 (62,50 %) | 22 (64,70 %) |
| Éruption cutanée | 3 (9,40 %) | 11 (34,40 %) | 8 (23,50 %) |
| Prurit | 0 (0,00 %) | 5 (15,60 %) | 2 (5,90 %) |
| Acné | 1 (3,10 %) | 0 (0,00 %) | 4 (11,80 %) |
| Sensoriel | | | |
| Dysgueusie | 1 (3,10 %) | 3 (9,40 %) | 2 (5,90 %) |
| Génito-urinaire | | | |
| Infection urinaire | 0 (0,00 %) | 1 (3,10 %) | 5 (14,70 %) |
| Cystite | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 3 (8,80 %) |

* En raison du nombre de sujets étudiés et des fréquences relevées (1 patient par groupe équivaut à < 4 %), le tableau incorpore le tableau des effets indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 4 % dans les groupes sous bévacizumab que dans le groupe témoin recevant un traitement actif.

Cancer épithélial de l’ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine

Tableau 11. Ensemble des effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de l’étude AVF4095g

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|---|--------------------------------------|--|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | | |
| Anémie | 44 (18,9 %) | 32 (13,0 %) |
| Leucopénie | 15 (6,4 %) | 13 (5,3 %) |
| Neutropénie | 50 (21,5 %) | 60 (24,3 %) |
| Thrombopénie | 31 (13,3 %) | 50 (20,2 %) |
| Troubles de l’oreille et du labyrinthe | | |
| Acouphène | 2 (0,9 %) | 3 (1,2 %) |
| Troubles oculaires | | |
| Larmoiement accru | 2 (0,9 %) | 4 (1,6 %) |
| Vision trouble | 2 (0,9 %) | 7 (2,8 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Malaise abdominal | 1 (0,4 %) | 4 (1,6 %) |
| Distension abdominale | 3 (1,3 %) | 3 (1,2 %) |
| Douleurs abdominales | 4 (1,7 %) | 8 (3,2 %) |
| Constipation | 25 (10,7 %) | 30 (12,1 %) |
| Diarrhée | 11 (4,7 %) | 24 (9,7 %) |
| Sécheresse de la bouche | (0,00 %) | 4 (1,6 %) |
| Dyspepsie | (0,00 %) | 5 (2,0 %) |
| Saignement des gencives | (0,00 %) | 12 (4,9 %) |
| Douleur des gencives | (0,0 %) | 4 (1,6 %) |
| Glossodynie | (0,0 %) | 3 (1,2 %) |
| Hématochézie | 3 (1,3 %) | 1 (0,4 %) |
| Nausées | 36 (15,5 %) | 57 (23,1 %) |
| Douleur buccale | (0,00 %) | 6 (2,4 %) |
| Hémorragie rectale | 3 (1,3 %) | 6 (2,4 %) |
| Stomatite | 6 (2,6 %) | 13 (5,3 %) |
| Vomissements | 11 (4,7 %) | 23 (9,3 %) |

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Asthénie | 5 (2,1 %) | 5 (2,0 %) |
| Malaise thoracique | (0,00 %) | 3 (1,2 %) |
| Douleur thoracique | 1 (0,4 %) | 3 (1,2 %) |
| Frissons | 3 (1,3 %) | 6 (2,4 %) |
| Fatigue | 64 (27,5 %) | 73 (29,6 %) |
| Maladie d'aspect grippal | (0,00 %) | 3 (1,2 %) |
| Inflammation des muqueuses | 5 (2,1 %) | 13 (5,3 %) |
| Œdème périphérique | 4 (1,7 %) | 9 (3,6 %) |
| Pyrexie | 5 (2,1 %) | 8 (3,2 %) |
| Infections et infestations | | |
| Rhinite | (0,00 %) | 3 (1,2 %) |
| Sinusite | 5 (2,1 %) | 3 (1,2 %) |
| Infection des voies urinaires | 1 (0,4 %) | 3 (1,2 %) |
| Lésions, intoxications et complications liées à | | |
| Contusion | 4 (1,7 %) | 14 (5,7 %) |
| Épreuves de laboratoire | | |
| Hausse de l'alanine aminotransférase | 3 (1,3 %) | 1 (0,4 %) |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 3 (1,3 %) | 2 (0,8 %) |
| Hausse de la tension artérielle | (0,0 %) | 4 (1,6 %) |
| Baisse de l'hémoglobine | 9 (3,9 %) | 11 (4,5 %) |
| Baisse de la numération des neutrophiles | 12 (5,2 %) | 8 (3,2 %) |
| Baisse de la numération des plaquettes | 8 (3,4 %) | 10 (4,0 %) |
| Hausse du rapport protéines/créatinine dans l'urine | 2 (0,9 %) | 3 (1,2 %) |
| Baisse de la numération leucocytaire | 11 (4,7 %) | 5 (2,0 %) |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Baisse de l'appétit | 14 (6,0 %) | 15 (6,1 %) |
| Déshydratation | 4 (1,7 %) | 1 (0,4 %) |
| Hypokaliémie | 5 (2,1 %) | 3 (1,2 %) |
| Hypomagnésémie | (0,00 %) | 3 (1,2 %) |

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Arthralgie | 10 (4,3 %) | 15 (6,1 %) |
| Spasmes musculaires | 1 (0,4 %) | 6 (2,4 %) |
| Douleur musculosquelettique | 3 (1,3 %) | 3 (1,2 %) |
| Myalgie | 5 (2,1 %) | 9 (3,6 %) |
| Douleur aux extrémités | 4 (1,7 %) | 10 (4,0 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Étourdissements | 3 (1,3 %) | 13 (5,3 %) |
| Dysgueusie | 9 (3,9 %) | 10 (4,0 %) |
| Céphalées | 22 (9,4 %) | 41 (16,6 %) |
| Hypoesthésie | 3 (1,3 %) | 3 (1,2 %) |
| Neuropathie périphérique | 7 (3,0 %) | 8 (3,2 %) |
| Neuropathie sensorielle | 3 (1,3 %) | 1 (0,4 %) |
| Troubles psychiatriques | | |
| Insomnie | 1 (0,4 %) | 6 (2,4 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 7 (3,0 %) | 49 (19,8 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 4 (1,7 %) | 4 (1,6 %) |
| Dysphonie | 4 (1,7 %) | 18 (7,3 %) |
| Dyspnée | 7 (3,0 %) | 10 (4,0 %) |
| Dyspnée à l'effort | 4 (1,7 %) | 4 (1,6 %) |
| Épistaxis | 24 (10,3 %) | 106 (42,9 %) |
| Congestion nasale | 2 (0,9 %) | 5 (2,0 %) |
| Douleur oropharyngée | 3 (1,3 %) | 7 (2,8 %) |
| Rhinorrhée | 4 (1,7 %) | 17 (6,9 %) |
| Congestion des sinus | 1 (0,4 %) | 4 (1,6 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Alopécie | 7 (3,0 %) | 12 (4,9 %) |
| Sécheresse de la peau | (0,00 %) | 5 (2,0 %) |
| Ecchymose | (0,00 %) | 3 (1,2 %) |
| Érythème | 3 (1,3 %) | 4 (1,6 %) |
| Pétéchies | 2 (0,9 %) | 6 (2,4 %) |
| Prurit | 4 (1,7 %) | 4 (1,6 %) |

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Éruption cutanée | 14 (6,0 %) | 17 (6,9 %) |
| Décoloration de la peau | (0,0 %) | 5 (2,0 %) |
| Hyperpigmentation de la peau | (0,0 %) | 3 (1,2 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Thrombose veineuse profonde | 1 (0,4 %) | 4 (1,6 %) |
| Bouffées vasomotrices | 4 (1,7 %) | 4 (1,6 %) |
| Hypertension | 15 (6,4 %) | 80 (32,4 %) |
| Thrombose | (0,00 %) | 4 (1,6 %) |

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) observés dans le groupe bévacicumab étaient l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, la douleur abdominale, la constipation, la diarrhée, les nausées, les vomissements, la fatigue, l'arthralgie, la dorsalgie, les étourdissements, les céphalées, l'insomnie, la toux, la dyspnée, l'épistaxis, l'alopecie, l'éruption cutanée et l'hypertension. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) observés dans le groupe chimiothérapie étaient l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, la douleur abdominale, la constipation, la diarrhée, les nausées, les vomissements, la fatigue, la diminution de l'appétit, les céphalées, la neuropathie périphérique, la dyspnée, l'alopecie et l'éruption cutanée.

De plus, 22,3 % des patientes du groupe bévacicumab et 4,7 % des patientes du groupe chimiothérapie seule ont présenté un effet indésirable, tous grades confondus, ayant mené à l'abandon du traitement. Les effets indésirables survenus durant le traitement et menant à l'abandon de l'étude les plus fréquents étaient la neutropénie (1,6 % dans le groupe bévacicumab vs 0,4 % dans le groupe chimiothérapie), la thrombopénie (1,6 % vs 0,9 %), la protéinurie (3,6 % vs 0,0 %), l'épistaxis (1,2 % vs 0,0 %) et l'hypertension (4,0 % vs 0,0 %).

Tableau 12. Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine traitées par le bévacizumab et une chimiothérapie ou par une chimiothérapie seule dans l'étude AVF4095g

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacizumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Trouble des systèmes sanguin et lymphatique | | |
| Thrombopénie | 119 (51,1 %) | 143 (57,9 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Diarrhée | 68 (29,2 %) | 95 (38,5 %) |
| Gastrite | (0,0 %) | 5 (2,0 %) |
| Saignement des gencives | 1 (0,4 %) | 17 (6,9 %) |
| Douleur aux gencives | (0,0 %) | 8 (3,2 %) |
| Glossodynie | (0,0 %) | 8 (3,2 %) |
| Hémorroïdes | 6 (2,6 %) | 19 (7,7 %) |
| Nausées | 153 (65,7 %) | 179 (72,5 %) |
| Douleur buccale | 3 (1,3 %) | 13 (5,3 %) |
| Hémorragie rectale | 10 (4,3 %) | 21 (8,5 %) |
| Stomatite | 16 (6,9 %) | 38 (15,4 %) |
| Mal de dents | 4 (1,7 %) | 12 (4,9 %) |
| Vomissements | 69 (29,6 %) | 82 (33,2 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Douleur au point d'insertion du cathéter | 5 (2,1 %) | 14 (5,7 %) |
| Douleur thoracique | 9 (3,9 %) | 18 (7,3 %) |
| Fatigue | 175 (75,1 %) | 202 (81,8 %) |
| Inflammation des muqueuses | 23 (9,9 %) | 38 (15,4 %) |
| Troubles immunitaires | | |
| Hypersensibilité au médicament | 18 (7,7 %) | 30 (12,1 %) |
| Allergie saisonnière | 3 (1,3 %) | 9 (3,6 %) |
| Infections et infestations | | |
| Cellulite | 8 (3,4 %) | 14 (5,7 %) |
| Grippe | 1 (0,4 %) | 9 (3,6 %) |
| Herpès buccal | 2 (0,9 %) | 9 (3,6 %) |
| Sinusite | 21 (9,0 %) | 36 (14,6 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 28 (12,0 %) | 42 (17,0 %) |

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|---|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | |
| Contusion | 21 (9,0 %) | 43 (17,4 %) |
| Épreuves de laboratoire | | |
| Hausse de la tension artérielle | (0,0 %) | 7 (2,8 %) |
| Baisse de l'hémoglobine | 21 (9,0 %) | 30 (12,1 %) |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Hyperglycémie | 17 (7,3 %) | 23 (9,3 %) |
| Hyponatrémie | 5 (2,1 %) | 12 (4,9 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Arthralgie | 44 (18,9 %) | 69 (27,9 %) |
| Dorsalgie | 31 (13,3 %) | 51 (20,6 %) |
| Spasmes musculaires | 14 (6,0 %) | 21 (8,5 %) |
| Douleur musculosquelettique | 15 (6,4 %) | 21 (8,5 %) |
| Raideur musculosquelettique | 1 (0,4 %) | 9 (3,6 %) |
| Myalgie | 32 (13,7 %) | 42 (17,0 %) |
| Fasciite plantaire | (0,0 %) | 6 (2,4 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Amnésie | 2 (0,9 %) | 8 (3,2 %) |
| Étourdissements | 39 (16,7 %) | 57 (23,1 %) |
| Céphalées | 70 (30,0 %) | 120 (48,6 %) |
| Migraine | (0,0 %) | 6 (2,4 %) |
| Troubles psychiatriques | | |
| Anxiété | 18 (7,7 %) | 29 (11,7 %) |
| Dépression | 24 (10,3 %) | 34 (13,8 %) |
| Insomnie | 36 (15,5 %) | 51 (20,6 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 8 (3,4 %) | 49 (19,8 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 43 (18,5 %) | 64 (25,9 %) |
| Dysphonie | 8 (3,4 %) | 33 (13,4 %) |
| Dyspnée | 56 (24,0 %) | 74 (30,0 %) |
| Épistaxis | 33 (14,2 %) | 135 (54,7 %) |

| Effets toxiques –Catégorie et terme | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|---|---|---|
| | Carboplatine + gemcitabine + placebo | Carboplatine + gemcitabine + bévacicumab |
| | (n = 233) | (n = 247) |
| Douleur oropharyngée | 23 (9,9 %) | 40 (16,2 %) |
| Rhinorrhée | 9 (3,9 %) | 25 (10,1 %) |
| Congestion des sinus | 4 (1,7 %) | 19 (7,7 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Sécheresse de la peau | 6 (2,6 %) | 13 (5,3 %) |
| Trouble unguéal | 1 (0,4 %) | 7 (2,8 %) |
| Pétéchies | 4 (1,7 %) | 13 (5,3 %) |
| Prurit | 27 (11,6 %) | 35 (14,2 %) |
| Décoloration de la peau | (0,0 %) | 5 (2,0 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Bouffées vasomotrices | 9 (3,9 %) | 15 (6,1 %) |
| Bouffées de chaleur | 13 (5,6 %) | 19 (7,7 %) |
| Hypertension | 20 (8,6 %) | 104 (42,1 %) |

Cancer épithélial de l’ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer primaire du péritoine récidivants et résistants aux sels de platine

Tableau 13. Ensemble des effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les 2 groupes de traitement de l’étude M022224

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------|------------------------------|
| | Chimiothérapie | Chimiothérapie + bévacicumab |
| | (n = 181) | (n = 179) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Neutropénie | 46 (25,4 %) | 52 (29,1 %) |
| Anémie | 40 (22,1 %) | 29 (16,2 %) |
| Leucopénie | 25 (13,8 %) | 21 (11,7 %) |
| Thrombopénie | 12 (6,6 %) | 10 (5,6 %) |
| Lymphopénie | 7 (3,9 %) | 1 (0,6 %) |
| Troubles oculaires | | |
| Larmolement accru | 0 (0,0 %) | 3 (1,7 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Nausées | 8 (4,4 %) | 14 (7,8 %) |
| Diarrhée | 8 (4,4 %) | 11 (6,1 %) |
| Vomissements | 13 (7,2 %) | 8 (4,5 %) |
| Constipation | 9 (5,0 %) | 6 (3,4 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------|------------------------------|
| | Chimiothérapie | Chimiothérapie + bévacicumab |
| | (n = 181) | (n = 179) |
| Douleur au haut de l'abdomen | 1 (0,6 %) | 4 (2,2 %) |
| Douleur abdominale | 3 (1,7 %) | 3 (1,7 %) |
| Stomatite aphteuse | 1 (0,6 %) | 3 (1,7 %) |
| Dyspepsie | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Œsophagite | 2 (1,1 %) | 2 (1,1 %) |
| Stomatite | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Fatigue | 38 (21,0 %) | 41 (22,9 %) |
| Inflammation des muqueuses | 10 (5,5 %) | 20 (11,2 %) |
| Pyrexie | 2 (1,1 %) | 3 (1,7 %) |
| Trouble de santé général | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Œdème périphérique | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Asthénie | 5 (2,8 %) | 1 (0,6 %) |
| Troubles immunitaires | | |
| Hypersensibilité | 3 (1,7 %) | 2 (1,1 %) |
| Infections et infestations | | |
| Abcès dentaire | 0 (0,0 %) | 4 (2,2 %) |
| Infection | 2 (1,1 %) | 3 (1,7 %) |
| Infection localisée | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |
| Paronychie | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Infection dentaire | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |
| Infection urinaire | 3 (1,7 %) | 2 (1,1 %) |
| Infection unguéale | 2 (1,1 %) | 1 (0,6 %) |
| Bronchite | 2 (1,1 %) | 0 (0,0 %) |
| Infection fongique buccale | 2 (1,1 %) | 0 (0,0 %) |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 4 (2,2 %) | 6 (3,4 %) |
| Gamma-glutamyl transférase (GGT) | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Baisse de la numération des plaquettes | 4 (2,2 %) | 2 (1,1 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Perte d'appétit | 10 (5,5 %) | 8 (4,5 %) |
| Hypomagnésémie | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Douleur aux extrémités | 1 (0,6 %) | 3 (1,7 %) |
| Douleur musculosquelettique | 3 (1,7 %) | 1 (0,6 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------|------------------------------|
| | Chimiothérapie | Chimiothérapie + bévacizumab |
| | (n = 181) | (n = 179) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Neuropathie sensorielle périphérique | 11 (6,1 %) | 30 (16,8 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 0 (0,0 %) | 18 (10,1 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Épistaxis | 0 (0,0 %) | 9 (5,0 %) |
| Dyspnée | 0 (0,0 %) | 3 (1,7 %) |
| Embolie pulmonaire | 2 (1,1 %) | 3 (1,7 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire | 8 (4,4 %) | 19 (10,6 %) |
| Alopécie | 11 (6,1 %) | 15 (8,4 %) |
| Trouble unguéal | 1 (0,6 %) | 7 (3,9 %) |
| Toxicité unguéale | 0 (0,0 %) | 7 (3,9 %) |
| Onycholyse | 3 (1,7 %) | 7 (3,9 %) |
| Érythème | 1 (0,6 %) | 4 (2,2 %) |
| Éruption cutanée | 1 (0,6 %) | 4 (2,2 %) |
| Dystrophie unguéale | 1 (0,6 %) | 3 (1,7 %) |
| Lésion cutanée | 1 (0,6 %) | 2 (1,1 %) |
| Ulcère de la peau | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |
| Dermatite | 2 (1,1 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 0 (0,0 %) | 31 (17,3 %) |
| Thrombose veineuse | 0 (0,0 %) | 2 (1,1 %) |

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$), tous grades confondus, survenus dans le groupe traité par le bévacizumab en association avec le paclitaxel étaient la neutropénie, la fatigue, la neuropathie sensorielle périphérique, l'alopecie et l'hypertension. Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans le groupe paclitaxel seul étaient la neutropénie, la fatigue et la neuropathie sensorielle périphérique.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) survenus dans le groupe traité par le bévacizumab en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) étaient l'inflammation des muqueuses, la fatigue, la protéinurie, le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire et l'hypertension. L'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe DLP seule était la fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) survenus dans le groupe traité par le bévacizumab en association avec le topotécan étaient la neutropénie, l'anémie et la fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe topotécan seul étaient la neutropénie, l'anémie et la leucopénie.

Dans le groupe recevant le bévacizumab et le paclitaxel, 45 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 16,4 % des patientes du groupe paclitaxel seul. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) de grade 2 à 5 ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe bévacizumab en association avec le paclitaxel étaient les suivants : neutropénie (5,0 %), fatigue (6,7 %), neuropathie sensorielle périphérique (11,7 %), troubles unguéaux (5,0 %), dystrophie unguéale (3,3 %) et toxicité unguéale (3,3 %). Dans le groupe bévacizumab et DLP, 21,0 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 3,2 % des patientes du groupe DLP seule. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe bévacizumab en association avec la DLP étaient le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (8,1 %) et l'hypertension (3,2 %). Dans le groupe bévacizumab et topotécan, 21,1 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables contre 7,9 % des patientes du groupe traité par le topotécan seul. L'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe bévacizumab en association avec le topotécan était la fatigue (3,5 %).

Chez les patientes qui avaient d'abord été réparties aléatoirement pour recevoir uniquement la chimiothérapie, 72 (40 %) sont passées au groupe bévacizumab en monothérapie après progression de leur maladie. La durée médiane de la monothérapie par le bévacizumab dans ce sous-groupe de patientes était de 11,6 semaines (min.-max. : 0 à 55). Des effets indésirables de grade 3 à 5 ont été notés chez 19 des 72 patientes (26,4 %). Seize patientes (22,2 %) ont présenté des effets indésirables de grade 3, tandis que 2 patientes (2,8 %) ont présenté des effets indésirables de grade 4 (accident ischémique transitoire et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR]). Une patiente (1,4 %) a présenté une hémorragie gastro-intestinale de grade 5.

Tableau 14. Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine traitées par le bévacizumab et une chimiothérapie ou par une chimiothérapie seule (par cohorte de chimiothérapie) dans l'étude M022224

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| | Paclitaxel + placebo (n = 55) | Paclitaxel + bévacizumab (n = 60) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Neutropénie | 12 (21,8 %) | 24 (40,0 %) |
| Leucopénie | 6 (10,9 %) | 9 (15,0 %) |
| Anémie | 10 (18,2 %) | 7 (11,7 %) |
| Thrombopénie | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Troubles oculaires | | |
| Larmoiement accru | 0 (0,0 %) | 3 (5,0 %) |
| Conjonctivite | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur abdominale | 8 (14,5 %) | 7 (11,7 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------------|--------------------------|
| | Paclitaxel + placebo | Paclitaxel + bévacicumab |
| | (n = 55) | (n = 60) |
| Douleur au haut de l'abdomen | 1 (1,8 %) | 4 (6,7 %) |
| Stomatite aphteuse | 0 (0,0 %) | 3 (5,0 %) |
| Dyspepsie | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Subiléus | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Vomissements | 7 (12,7 %) | 2 (3,3 %) |
| Ascite | 4 (7,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Fatigue | 21 (38,2 %) | 20 (33,3 %) |
| Pyrexie | 3 (5,5 %) | 6 (10,0 %) |
| Inflammation des muqueuses | 0 (0,0 %) | 4 (6,7 %) |
| Détérioration générale de l'état de santé | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Asthénie | 2 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles hépatobiliaires | | |
| Hyperbilirubinémie | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Infections et infestations | | |
| Infection | 2 (3,6 %) | 9 (15,0 %) |
| Infection urinaire | 4 (7,3 %) | 6 (10,0 %) |
| Cystite | 2 (3,6 %) | 4 (6,7 %) |
| Bronchite | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Infection liée au dispositif | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Sinusite | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Infection des voies respiratoires | 2 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Perte d'appétit | 6 (10,9 %) | 3 (5,0 %) |
| Hypomagnésémie | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Douleur musculosquelettique | 4 (7,3 %) | 3 (5,0 %) |
| Douleur osseuse | 2 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Neuropathie sensorielle périphérique | 12 (21,8 %) | 22 (36,7 %) |
| Céphalées | 3 (5,5 %) | 2 (3,3 %) |
| Paresthésie | 2 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles psychiatriques | | |
| Anxiété | 2 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------------|--------------------------|
| | Paclitaxel + placebo | Paclitaxel + bévacicumab |
| | (n = 55) | (n = 60) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 0 (0,0 %) | 7 (11,7 %) |
| Fistule vésicale | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Épistaxis | 0 (0,0 %) | 5 (8,3 %) |
| Dyspnée | 0 (0,0 %) | 3 (5,0 %) |
| Embolie pulmonaire | 3 (5,5 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Alopécie | 8 (14,5 %) | 12 (20,0 %) |
| Trouble unguéal | 0 (0,0 %) | 7 (11,7 %) |
| Onycholyse | 3 (5,5 %) | 7 (11,7 %) |
| Toxicité unguéale | 0 (0,0 %) | 6 (10,0 %) |
| Dystrophie unguéale | 1 (1,8 %) | 3 (5,0 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 3 (5,5 %) | 12 (20,0 %) |
| Embolie veineuse | 0 (0,0 %) | 2 (3,3 %) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Anémie | 8 (12,7 %) | 11 (17,7 %) |
| Lymphopénie | 4 (6,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur au haut de l'abdomen | 1 (1,6 %) | 3 (4,8 %) |
| Subiléus | 5 (7,9 %) | 1 (1,6 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Inflammation des muqueuses | 7 (11,1 %) | 18 (29,0 %) |
| Asthénie | 3 (4,8 %) | 1 (1,6 %) |
| Pyrexie | 3 (4,8 %) | 1 (1,6 %) |
| Infections et infestations | | |
| Infection urinaire | 3 (4,8 %) | 5 (8,1 %) |
| Abcès dentaire | 0 (0,0 %) | 4 (6,5 %) |
| Cystite | 1 (1,6 %) | 3 (4,8 %) |
| Bronchite | 2 (3,2 %) | 0 (0,0 %) |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 4 (6,3 %) | 6 (9,7 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Déshydratation | 1 (1,6 %) | 3 (4,8 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------------|--------------------------|
| | Paclitaxel + placebo | Paclitaxel + bévacicumab |
| | (n = 55) | (n = 60) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Douleur musculosquelettique | 0 (0,0 %) | 2 (3,2 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Neuropathie sensorielle périphérique | 0 (0,0 %) | 5 (8,1 %) |
| Céphalées | 0 (0,0 %) | 2 (3,2 %) |
| Troubles psychiatriques | | |
| Dépression | 2 (3,2 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 1 (1,6 %) | 13 (21,0 %) |
| Hydronéphrose | 3 (4,8 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Épistaxis | 0 (0,0 %) | 4 (6,5 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire | 8 (12,7 %) | 17 (27,4 %) |
| Érythème | 1 (1,6 %) | 4 (6,5 %) |
| Dermatite | 2 (3,2 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 4 (6,3 %) | 19 (30,6 %) |
| Thrombose veineuse | 0 (0,0 %) | 2 (3,2 %) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Neutropénie | 25 (39,7 %) | 21 (36,8 %) |
| Anémie | 30 (47,6 %) | 17 (29,8 %) |
| Leucopénie | 13 (20,6 %) | 9 (15,8 %) |
| Thrombopénie | 12 (19,0 %) | 8 (14,0 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur abdominale | 6 (9,5 %) | 7 (12,3 %) |
| Nausées | 3 (4,8 %) | 7 (12,3 %) |
| Diarrhée | 1 (1,6 %) | 6 (10,5 %) |
| Constipation | 7 (11,1 %) | 5 (8,8 %) |
| Vomissements | 7 (11,1 %) | 5 (8,8 %) |
| Subiléus | 3 (4,8 %) | 4 (7,0 %) |
| Douleur au haut de l'abdomen | 2 (3,2 %) | 3 (5,3 %) |
| Iléus | 0 (0,0 %) | 3 (5,3 %) |
| Obstruction intestinale | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Mal de dents | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Ascite | 4 (6,3 %) | 1 (1,8 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|----------------------|--------------------------|
| | Paclitaxel + placebo | Paclitaxel + bévacicumab |
| | (n = 55) | (n = 60) |
| Distension abdominale | 3 (4,8 %) | 0 (0,0 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Fatigue | 12 (19,0 %) | 14 (24,6 %) |
| Détérioration générale de l'état de santé | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Inflammation des muqueuses | 3 (4,8 %) | 1 (1,8 %) |
| Pyrexie | 5 (7,9 %) | 1 (1,8 %) |
| Symptômes généralisés | 2 (3,2 %) | 0 (0,0 %) |
| Infections et infestations | | |
| Infection | 4 (6,3 %) | 8 (14,0 %) |
| Infection urinaire | 6 (9,5 %) | 4 (7,0 %) |
| Rhinopharyngite | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Infection dentaire | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 1 (1,6 %) | 3 (5,3 %) |
| Baisse de la numération des plaquettes | 4 (6,3 %) | 2 (3,5 %) |
| Gain pondéral | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Neuropathie sensorielle périphérique | 1 (1,6 %) | 5 (8,8 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Protéinurie | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Dyspnée | 4 (6,3 %) | 6 (10,5 %) |
| Toux | 0 (0,0 %) | 2 (3,5 %) |

Gliome malin (grade IV de l'OMS) – glioblastome

Tableau 15. Résumé des effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence \geq 1 % dans l'un des groupes de traitement de l'étude EORTC 26101

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------|
| | Lomustine | Bévacicumab + lomustine |
| | (n = 147) | (n = 278) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Nausées | 21 (14,3 %) | 57 (20,5 %) |
| Vomissements | 7 (4,8 %) | 19 (6,8 %) |
| Stomatite | 4 (2,7 %) | 21 (7,6 %) |
| Constipation | 8 (5,4 %) | 15 (5,4 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|---|---------------|-------------------------|
| | Lomustine | Bévacizumab + lomustine |
| | (n = 147) | (n = 278) |
| Diarrhée | 5 (3,4 %) | 18 (6,5 %) |
| Douleur abdominale | 2 (1,4 %) | 9 (3,2 %) |
| Sécheresse de la bouche | 2 (1,4 %) | 4 (1,4 %) |
| Parodontopathie | 0 (0 %) | 6 (2,2 %) |
| Hémorragie buccale | 0 (0 %) | 5 (1,8 %) |
| Reflux gastro-œsophagien pathologique | 2 (1,4 %) | 2 (0,7 %) |
| Douleur œsophagienne | 0 (0 %) | 4 (1,4 %) |
| Dyspepsie | 2 (1,4 %) | 1 (0,4 %) |
| Hémorroïdes | 0 (0 %) | 3 (1,1 %) |
| Hémorragie rectale | 0 (0 %) | 3 (1,1 %) |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Fatigue | 51 (34,7 %) | 143 (51,4 %) |
| Malaise | 3 (2,0 %) | 8 (2,9 %) |
| Œdème périphérique | 2 (1,4 %) | 4 (1,4 %) |
| Pyrexie | 0 (0 %) | 5 (1,8 %) |
| Troubles immunitaires | | |
| Hypersensibilité | 1 (0,7 %) | 5 (1,8 %) |
| Infections et infestations | | |
| Infection urinaire | 1 (0,7 %) | 5 (1,8 %) |
| Zona | 1 (0,7 %) | 3 (1,1 %) |
| Infection pulmonaire | 2 (1,4 %) | 2 (0,7 %) |
| Infection de plaie | 0 (0 %) | 4 (1,4 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 0 (0 %) | 3 (1,1 %) |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | |
| Complication de la cicatrisation des plaies | 0 (0 %) | 5 (1,8 %) |
| Déhiscence de plaie | 0 (0 %) | 4 (1,4 %) |
| Investigations | | |
| Perte pondérale | 2 (1,4 %) | 9 (3,2 %) |
| Élévation de la gamma-glutamyltransférase | 2 (1,4 %) | 3 (1,1 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Diminution de l'appétit | 4 (2,7 %) | 26 (9,4 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Arthralgie | 1 (0,7 %) | 12 (4,3 %) |
| Myalgie | 1 (0,7 %) | 7 (2,5 %) |
| Faiblesse musculaire | 0 (0 %) | 3 (1,1 %) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 3 (2,0 %) | 12 (4,3 %) |
| Neuropathie sensorielle périphérique | 1 (0,7 %) | 11 (4,0 %) |

| Appareil ou système/terme normalisé | Groupe témoin | Groupe de traitement |
|--|---------------|-------------------------|
| | Lomustine | Bévacizumab + lomustine |
| | (n = 147) | (n = 278) |
| Dysgueusie | 0 (0 %) | 7 (2,5 %) |
| Étourdissements | 1 (0,7 %) | 5 (1,8 %) |
| Hémorragie intracrânienne | 0 (0 %) | 5 (1,8 %) |
| Neuropathie motrice périphérique | 1 (0,7 %) | 3 (1,1 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Épistaxis | 1 (0,7 %) | 34 (12,2 %) |
| Embolie pulmonaire | 0 (0 %) | 13 (4,7 %) |
| Dysphonie | 0 (0 %) | 9 (3,2 %) |
| Dyspnée | 1 (0,7 %) | 8 (2,9 %) |
| Toux | 1 (0,7 %) | 3 (1,1 %) |
| Rhinite allergique | 1 (0,7 %) | 3 (1,1 %) |
| Pneumonite | 3 (2,0 %) | 0 (0 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Prurit | 1 (0,7 %) | 8 (2,9 %) |
| Éruption cutanée maculopapuleuse | 3 (2,0 %) | 6 (2,2 %) |
| Alopécie | 1 (0,7 %) | 6 (2,2 %) |
| Sécheresse de la peau | 0 (0 %) | 5 (1,8 %) |
| Dermatite acnéiforme | 0 (0 %) | 3 (1,1 %) |
| Érythème | 2 (1,4 %) | 0 (0 %) |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 2 (1,4 %) | 65 (23,4 %) |
| Embolie | 0 (0 %) | 10 (3,6 %) |

L'ensemble des effets indésirables ont été recueillis auprès de 425 patients admis à l'étude EORTC 26101 et ayant reçu la lomustine en monothérapie ou le bévacizumab associé à la lomustine. Tous les participants à l'étude avaient présenté une première progression de la maladie après la radiothérapie concomitante/chimiothérapie adjuvante administrée pour le traitement du glioblastome. Parmi les patients ayant abandonné l'un des traitements à l'étude en raison d'effets indésirables, 21,9 % étaient dans le groupe bévacizumab-lomustine, comparativement à 10,2 % des patients du groupe lomustine. Parmi les patients ayant reçu l'association bévacizumab-lomustine (N = 278), les effets indésirables les plus fréquents (quel que soit leur lien avec le médicament) de tout grade (≥ 20 %) comprenaient la fatigue (61,9 %), l'hypertension (33,1 %), les céphalées (31,7 %), les nausées (24,5 %) et les crises convulsives (23,7 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés le plus souvent et dont le taux d'incidence était d'au moins 2 %, comprenaient l'hypertension (15,1 %), les crises convulsives (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %).

Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables graves du médicament

Les effets indésirables suivants, signalés en fonction des critères NCI-CTC (critères communs de toxicité) pour l'évaluation de la toxicité, ont été observés chez les patients traités par le bévacizumab.

Troubles cardiovasculaires

Hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

On a observé une incidence accrue de l'hypertension (de tous grades), avec un taux allant jusqu'à 43,7 % chez les patients traités par le bévacizumab, comparativement à un taux maximal de 14 % dans le groupe témoin. Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur toutes les indications, l'incidence globale de l'hypertension de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC chez les patients recevant le bévacizumab se situait entre 3,0 % et 17,9 %. Une hypertension de grade 4 (crise hypertensive) s'est manifestée chez au plus 1 % des patients traités par le bévacizumab, comparativement à 0,2 % au plus des patients traités par la même chimiothérapie administrée seule. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, l'incidence de l'hypertension était plus élevée dans le groupe bévacizumab en association avec une chimiothérapie (43,7 %) que dans le groupe chimiothérapie seule (8,6 %). L'incidence de l'hypertension de grade 3 ou plus était aussi plus élevée dans le groupe bévacizumab (18,2 %) que dans le groupe chimiothérapie (0,9 %).

L'hypertension était généralement bien maîtrisée par des antihypertenseurs oraux tels que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques ou des inhibiteurs calciques. Elle a rarement entraîné l'abandon du traitement par le bévacizumab ou l'hospitalisation. On a signalé, quoique très rarement, des cas d'encéphalopathie hypertensive, dont certains ont eu une issue fatale. Le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente chez les patients qui présentent une encéphalopathie hypertensive.

L'encéphalopathie hypertensive est une complication de l'hypertension maligne. Les signes et symptômes peuvent comprendre une hypertension sévère associée à des céphalées, des nausées, des vomissements, des convulsions ou de la confusion. L'encéphalopathie hypertensive peut être réversible si elle est traitée en réduisant progressivement la tension artérielle pour qu'elle atteigne des valeurs proches de la normale sur une période de plusieurs heures.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (anciennement connu sous le nom de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [SLPR]) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Trois cas (deux confirmés et un non confirmé) de SEPR ont été signalés dans une étude clinique sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine. Le syndrome a été signalé à un taux d'incidence maximal de 0,8 % dans les études cliniques.

Les symptômes de SEPR disparaissent ou s'atténuent généralement en quelques jours, mais des séquelles neurologiques peuvent perdurer.

Deux cas de SEPR ont été signalés dans une étude clinique portant sur le cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine (une patiente recevant le traitement à l'étude a présenté un SEPR de grade 3 et une patiente recevant la monothérapie après permutation a présenté un SEPR de grade 4).

Thromboembolie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Thromboembolie artérielle

On a observé une incidence accrue des manifestations thromboemboliques artérielles chez les patients traités par le bévacizumab, quelle que soit l'indication, y compris des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et d'autres manifestations thromboemboliques artérielles.

Au cours des études cliniques, l'incidence globale était de 5,9 % dans les groupes prenant le bévacizumab et allait jusqu'à 1,7 % dans les groupes témoins recevant la chimiothérapie. Les manifestations thromboemboliques artérielles ont eu une issue fatale chez 0,8 % des patients recevant le bévacizumab en association avec une chimiothérapie, en comparaison de 0,5 % des patients recevant uniquement la chimiothérapie. Il s'est produit un accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) chez 2,3 % des patients traités par le bévacizumab et 0,5 % des patients recevant la chimiothérapie seule. Un infarctus du myocarde est survenu chez 1,4 % des patients traités par le bévacizumab, comparativement à 0,7 % des sujets du groupe témoin.

Des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ne pouvaient pas être traités par l'irinotécan ont été inclus dans l'essai clinique AV2192g, dans le cadre duquel des manifestations thromboemboliques artérielles ont été notées chez 11 % (11/100) des patients recevant le bévacizumab et 5,8 % (6/104) des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie.

Dans l'étude AVF4095g, 2,4 % des patientes traitées par le bévacizumab et 0,4 % des patientes ne recevant que la chimiothérapie ont présenté des manifestations thromboemboliques artérielles, et la plupart de ces manifestations étaient de grade 3 (1,6 % des patientes du groupe bévacizumab et 0,0 % des patientes du groupe chimiothérapie). Une patiente du groupe bévacizumab a aussi présenté un infarctus du myocarde de grade 4, mais l'investigateur a jugé qu'il n'était pas lié au traitement à l'étude.

Lors de l'étude EORTC 26101, la fréquence des manifestations thromboemboliques d'origine artérielle de tous les grades, survenues chez des patients ayant présenté une première récurrence du glioblastome, était comparable entre le groupe bévacizumab-lomustine et le groupe lomustine en monothérapie (11,5 % vs 10,9 %). Les accidents thromboemboliques artériels rapportés le plus souvent (chez plus de 1 % des patients, quel que soit le groupe de traitement) comprenaient l'hémiplégie (19 patients [6,8 %] dans le groupe bévacizumab-lomustine vs 11 patients [7,5 %] dans le groupe lomustine) et l'embolie (11 [4,0 %] vs 3 [2,0 %]).

Thromboembolie veineuse

Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale des manifestations thromboemboliques veineuses se situait entre 2,8 et 17,3 % dans les groupes recevant le bévacizumab, et entre 3,2 et 15,6 % dans les groupes recevant uniquement la chimiothérapie. Les manifestations thromboemboliques veineuses incluaient des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Des manifestations thromboemboliques veineuses de grade 3 à 5 ont été signalées chez au plus 7,8 % des patients traités par une chimiothérapie en association avec le bévacizumab, comparativement à 4,9 % au plus des patients recevant une chimiothérapie seule.

Dans l'étude AVF4095g, 8,1 % des patientes traitées par le bévacicumab et 4,3 % des patientes ne recevant que la chimiothérapie ont présenté des manifestations thromboemboliques veineuses. Des manifestations thromboemboliques veineuses de grade 3 ou plus ont été observées chez 4,5 % des patientes du groupe bévacicumab et 2,6 % des patientes du groupe chimiothérapie.

Les patients qui ont déjà présenté une manifestation thromboembolique veineuse peuvent avoir un risque plus élevé de récurrence s'ils reçoivent Zirabev en association avec une chimiothérapie plutôt qu'une chimiothérapie seule.

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, des manifestations thromboemboliques veineuses de grade 3 à 5 ont été signalées chez au plus 10,6 % des patientes traitées par chimiothérapie et bévacicumab, comparativement à 5,4 % au plus des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Lors de l'étude EORTC 26101 menée auprès de patients ayant présenté une première récurrence du glioblastome, le taux d'accidents thromboemboliques veineux de tous les grades était plus élevé chez les patients du groupe bévacicumab-lomustine (13/278 [4,7 %]) que chez ceux du groupe lomustine (3/147 [2,0 %]). Il a été rapporté que tous les patients ont présenté des manifestations de grade \geq 3.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Dans les essais cliniques sur le bévacicumab, des cas d'ICC ont été observés dans le contexte de toutes les indications étudiées jusqu'à présent en oncologie, mais surtout chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans l'étude AVF4095g, une ICC de grade 3 ou plus a été observée chez deux patientes dans chacun des groupes de traitement. Cependant, la fréquence de l'ICC (tous grades confondus) était plus élevée dans le groupe bévacicumab (2,0 %) que dans le groupe témoin (0,9 %); de plus, 12,6 % des patientes du groupe bévacicumab et 9,0 % des patientes du groupe témoin ont eu des effets indésirables cardiaques (tous grades confondus). Dans l'étude AVF2119g, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par le bévacicumab en association avec la capécitabine, contre 0,5 % chez les patientes traitées par la capécitabine en monothérapie. Dans l'étude E2100, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par le bévacicumab en association avec le paclitaxel, contre 0,3 % chez les patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie. Dans l'étude BO17708, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus allait de 0 à 1,2 % chez les patientes traitées par le bévacicumab en association avec le docétaxel, contre 0 % dans le groupe docétaxel. Dans l'étude AVF3694g, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus était de 2 % chez les patientes traitées par le bévacicumab en association avec des taxanes contre 0 % chez les patientes recevant uniquement des taxanes; de 2,9 % chez les patientes recevant le bévacicumab avec des anthracyclines contre 0 % chez celles recevant uniquement des anthracyclines; et de 1 % chez les patientes traitées par le bévacicumab en association avec la capécitabine contre 0,5 % chez les patientes recevant uniquement la capécitabine.

La plupart des patients ont présenté une atténuation des symptômes et/ou une amélioration de la fonction ventriculaire gauche après instauration d'un traitement médicamenteux approprié. Dans la plupart des essais sur le bévacicumab, les patients atteints d'ICC préexistante de classe II à IV selon la NYHA étaient exclus; par conséquent, on ne possède aucun renseignement sur le risque d'ICC dans cette population.

Une exposition antérieure à des anthracyclines et/ou une radiothérapie antérieure de la paroi thoracique sont des facteurs de risque possibles d'ICC.

Dans un essai clinique comptant des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bévacizumab avec une dose cumulative de doxorubicine excédant 300 mg/m², on a observé une incidence accrue d'ICC. Cet essai clinique de phase III comparait un protocole comprenant le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (R-CHOP) auquel était ajouté du bévacizumab à un protocole R-CHOP sans bévacizumab. Si dans les deux groupes, l'incidence de l'ICC était supérieure à l'incidence observée antérieurement avec un traitement par la doxorubicine, elle était plus élevée dans le groupe sous protocole R-CHOP plus bévacizumab. Ces résultats portent à croire qu'il faut envisager une surveillance clinique étroite à l'aide d'évaluations appropriées de la fonction cardiaque, comme la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, chez les patients recevant des doses cumulatives de doxorubicine supérieures à 300 mg/m² en association avec du bévacizumab.

Fistules non gastro-intestinales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

L'emploi du bévacizumab a été associé à des cas graves de fistules (0,8 %; 14 patients sur 1804).

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, on a signalé des fistules vaginales, vésicales ou touchant les voies génitales et non gastro-intestinales chez 1,8 % des patientes traitées par le bévacizumab et 1,4 % des patientes témoins. L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

D'autres types de fistules dans des régions de l'organisme autres que le tube digestif (p. ex., fistules œso-trachéales, bronchopleurales, urogénitales et biliaires) ont été rarement associées (entre ≥ 0,1 % et < 1 %) aux diverses indications. On a également signalé des fistules lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation.

Des fistules ont été signalées à divers moments pendant le traitement, entre une semaine et plus d'un an après le début du traitement par le bévacizumab; la plupart sont apparues dans les six premiers mois du traitement.

Troubles gastro-intestinaux

Perforation et fistule gastro-intestinales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Le bévacizumab a été associé à des cas graves de perforation ou de fistule gastro-intestinales. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés dans les essais cliniques à une incidence inférieure à 1 % chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou de cancer du poumon non à petites cellules de type non épidermoïde, à une incidence pouvant atteindre 2 % chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et à une incidence ne dépassant pas 2,7 % (y compris les fistules et les abcès gastro-intestinaux) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM). Environ un tiers des cas graves de perforation gastro-intestinale se sont soldés par la mort du patient, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de tous les patients traités par le bévacizumab.

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, des perforations gastro-intestinales (peu importe le

grade) ont été signalées chez 3,2 % des patientes; toutes ces patientes avaient des antécédents de radiothérapie pelvienne. L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Dans les essais cliniques sur le bévacizumab, on a signalé une incidence des fistules gastro-intestinales (peu importe le grade) ne dépassant pas 2 % chez les patients atteints d'un CCRm et d'un cancer de l'ovaire, mais des fistules gastro-intestinales ont également été signalées, quoique moins fréquemment, chez les patients atteints d'autres types de cancer.

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, l'incidence des fistules entéro-vaginales était de 8,3 % chez les patientes traitées par le bévacizumab et de 0,9 % chez les patientes témoins; toutes ces patientes avaient des antécédents de radiothérapie pelvienne. Les patientes chez qui se forment des fistules entéro-vaginales peuvent également présenter une obstruction intestinale et avoir besoin d'une intervention chirurgicale ou de stomies de dérivation. L'emploi de Zirabev n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Lors de l'étude EORTC 26101 menée auprès de patients ayant présenté une première récurrence du glioblastome, 6 (2,2 %) patients du groupe bévacizumab-lomustine ont présenté des manifestations liées à une perforation gastro-intestinale comparativement à aucun patient du groupe lomustine. La majorité des patients ont présenté des manifestations de grade ≥ 3 (4 [1,4 %] patients). Parmi les quatre patients ayant présenté des manifestations indésirables graves liées à une perforation gastro-intestinale, un cas de perforation du gros intestin a été mortel. Les manifestations se sont résolues chez 4 patients sur 6 (66,7 %).

Il n'a pas été établi de lien de causalité entre le bévacizumab, d'une part, et le processus inflammatoire intra-abdominal ainsi que la perforation gastro-intestinale, d'autre part.

Troubles génito-urinaires

Insuffisance ovarienne

Dans une sous-étude, on a évalué l'incidence des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie par une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, un taux d'hormone folliculostimulante (FSH) ≥ 30 mUI/mL et un résultat négatif à un test de grossesse par mesure de la gonadotrophine chorionique humaine (b-HCG) sérique (*voir* [7.1 Populations particulières](#)). De nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patientes recevant le bévacizumab (39,0 % vs 2,6 %). L'âge ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de l'insuffisance ovarienne chez les patientes réparties aléatoirement pour recevoir le protocole mFOLFOX6 et le bévacizumab par rapport aux patientes réparties aléatoirement pour recevoir le protocole mFOLFOX6. Les conclusions concernant le lien entre l'âge et le risque d'insuffisance ovarienne doivent être interprétées avec prudence, en raison du faible nombre de patientes atteintes d'insuffisance ovarienne dans cette sous-étude. Après arrêt du traitement par le bévacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez une majorité de femmes (86 %). On ne connaît pas les effets à long terme du traitement par le bévacizumab sur la fertilité.

Protéinurie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Dans les essais cliniques, la protéinurie était très fréquente et a été signalée chez jusqu'à 38 % des patients recevant le bévacizumab. La protéinurie variait en intensité, allant de la protéinurie à

l'état de traces, cliniquement asymptomatique et passagère, au syndrome néphrotique. Une protéinurie de grade 3 a été signalée chez au plus 8,1 % des patients traités, et une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez au plus 1,4 % des patients traités. Dans l'étude AVF4095g, la proportion de patientes ayant présenté une protéinurie était plus élevée dans le groupe bévacizumab (21,5 %) que dans le groupe chimiothérapie (4,3 %). Une protéinurie de grade 3 ou plus a été signalée chez 10,9 % des patientes traitées par le bévacizumab et 0,9 % des patientes recevant la chimiothérapie seulement.

Dans l'ensemble des études, les taux de protéinurie de grade 3 ou 4 allaient de 0,7 à 7,4 %. Selon une analyse exploratoire des données groupées portant sur 8273 patients traités dans 7 essais cliniques à répartition aléatoire, 5,4 % des patients (271 sur 5037) traités par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie ont présenté une protéinurie de grade ≥ 2 . Ces cas se sont résorbés chez 74,2 % des patients (201 sur 271). On a repris le traitement par le bévacizumab chez 41,7 % des patients (113 sur 271). De ces 113 patients, 47,8 % (54 sur 113) ont présenté un second épisode de protéinurie de grade ≥ 2 .

L'incidence globale des manifestations de tous grades évoquant une insuffisance rénale était plus élevée dans le groupe bévacizumab en association avec le cisplatine et la gemcitabine que dans le groupe chimiothérapie.

Troubles hématologiques

Hémorragie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Hémorragie du système nerveux central (SNC)

Des hémorragies du SNC, parfois mortelles, ont été observées dans les essais cliniques sur le bévacizumab. Il faut surveiller les patients afin de détecter tout signe ou symptôme de saignement du SNC. En cas de saignement intracrânien, il y a lieu d'arrêter l'administration du bévacizumab.

La récurrence du glioblastome peut s'accompagner d'une hémorragie intracrânienne. Lors de l'étude EORTC 26101, l'hémorragie intracrânienne a été observée chez 2,5 % des patients du groupe bévacizumab-lomustine et chez 0,7 % des patients du groupe lomustine.

Dix essais cliniques de phase III, à répartition aléatoire et comparatifs, portant sur divers cas de cancer colorectal, de cancer du rein, de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), de cancer du sein et de cancer du pancréas avancés ou métastatiques ont été menés chez 8036 patients au total. On a noté une incidence des hémorragies intracrâniennes (tous les grades)⁶ de 0 % à < 1 % dans les groupes témoins et les groupes recevant le bévacizumab. Par ailleurs, l'incidence des manifestations de grade 5 variait entre 0 % et < 1 % dans les groupes témoins et les groupes recevant le bévacizumab.

Hémorragie non liée au SNC

Dix-huit patients (dans les études menées chez les patients atteints d'un CPNPC) ont arrêté prématurément de prendre au moins une composante du traitement à l'étude en raison d'une

⁶ À noter : Parmi les 10 essais cliniques mentionnés, les 3 essais de l'ECOG (*Eastern Co-operative Oncology Group*) ne relevaient que les manifestations de grades 3 à 5.

hémorragie. Dans les essais cliniques sur l'ensemble des indications, l'incidence globale des hémorragies de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC se situait entre 0,4 et 6,9 % chez les patients traités par le bévacizumab, comparativement à 0 à 4,5 % chez les patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie. Les hémorragies observées au cours des études cliniques sur le bévacizumab étaient principalement des hémorragies liées à la tumeur (*voir ci-dessous*) et des hémorragies cutanéomuqueuses mineures (p. ex., épistaxis).

Parmi les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, une hémorragie non liée au SNC est survenue chez 68 % des patientes du groupe bévacizumab et 32,6 % des patientes du groupe témoin. La fréquence des hémorragies de grade 3 a été plus élevée dans le groupe bévacizumab (5,7 %) que dans le groupe témoin (0,9 %). L'épistaxis a été le type d'hémorragie de grade 3 qui a été signalé le plus souvent dans le groupe bévacizumab.

Hémorragies liées à la tumeur

Des hémorragies liées à la tumeur ont été observées lors des études sur le bévacizumab. Des hémorragies pulmonaires majeures ou massives ou des hémoptysies ont été observées principalement dans les études chez des patients atteints d'un CPNPC. Ces hémorragies peuvent se produire de façon soudaine et prendre la forme d'une hémoptysie ou d'une hémorragie pulmonaire majeure ou massive. Parmi les facteurs de risque possibles (notamment la présence de cellules épidermoïdes, le traitement par des agents antirhumatismaux ou anti-inflammatoires, le traitement par des anticoagulants, une radiothérapie antérieure, un traitement par le bévacizumab, des antécédents d'athérosclérose, une tumeur de localisation centrale et la formation de cavités dans la tumeur avant ou pendant le traitement), les seules variables pour lesquelles on a pu établir une corrélation significative sur le plan statistique avec les hémorragies étaient le traitement par le bévacizumab et la présence de cellules épidermoïdes. Les patients atteints d'un CPNPC dont l'examen histologique a révélé la présence de cellules épidermoïdes ou de cellules mixtes majoritairement épidermoïdes ont été exclus des études subséquentes, tandis que les patients dont on ne connaissait pas le type histologique de la tumeur ont été inclus.

Chez les patients atteints d'un CPNPC qui n'était pas formé de cellules majoritairement épidermoïdes, on a observé des manifestations hémorragiques pulmonaires de tous grades à une fréquence pouvant atteindre 9 % avec le traitement par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à une fréquence de 5 % chez les patients recevant la chimiothérapie seulement. On a observé des manifestations hémorragiques pulmonaires de grade 3 à 5 chez 2,3 % au plus des patients recevant le bévacizumab en association avec une chimiothérapie et chez moins de 1 % des patients recevant la chimiothérapie seulement. Une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie de grade 3 à 5 peut survenir soudainement et, dans jusqu'à deux tiers des cas, ces manifestations ont mené au décès du patient.

Il y a eu quatre cas d'hémorragie cérébrale, dont trois de grade 4 et un de grade 2. Aucun des patients ayant une hémorragie cérébrale ne présentait de métastase cérébrale au départ.

Des hémorragies gastro-intestinales, y compris des saignements rectaux et des mélénas, ont été signalées chez les patients atteints d'un cancer colorectal et ont été jugées comme étant liées à la tumeur. On a aussi observé des hémorragies liées à la tumeur, quoique rarement, avec d'autres types de tumeurs dont le siège variait, notamment des cas d'hémorragie touchant le SNC chez des patients présentant des métastases au SNC et des patients atteints de glioblastome.

Dix essais cliniques de phase III, à répartition aléatoire et comparatifs, portant sur des cas de cancer colorectal, de cancer du rein, de CPNPC, de cancer du sein et de cancer du pancréas avancés ou métastatiques ont été menés chez 8036 patients au total. On a noté une incidence de saignements gastro-intestinaux (de tous grades)⁷ de < 1 % à 9 % dans les groupes témoins et de 1 % à 10 % dans les groupes recevant le bévacizumab. Par ailleurs, l'incidence des manifestations de grade 5 variait entre 0 % et < 1 % dans les groupes témoins et de 0 % à 1 % dans les groupes recevant le bévacizumab.

Hémorragies cutanéomuqueuses

Dans l'ensemble des essais cliniques sur le bévacizumab, on a observé des hémorragies cutanéomuqueuses chez jusqu'à 50 % des patients traités par le bévacizumab. Il s'agissait le plus souvent d'une épistaxis de grade 1 (critères NCI-CTC) ayant duré moins de 5 minutes, s'étant résorbée sans intervention médicale et n'ayant pas nécessité de modification du traitement par le bévacizumab. Les données sur l'innocuité clinique portent à penser que la fréquence des hémorragies cutanéomuqueuses mineures (comme l'épistaxis) dépendrait de la dose administrée.

On a aussi observé des hémorragies cutanéomuqueuses mineures moins fréquentes dans d'autres foyers, notamment un saignement gingival ou un saignement vaginal.

Neutropénie et infections ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Un taux accru de neutropénie sévère, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non de neutropénie sévère, dont l'issue était fatale dans certains cas, a été observé chez les patients traités avec certains types de schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques ou myélosuppresseurs administrés en association avec le bévacizumab, comparativement à la chimiothérapie administrée seule. Ces hausses ont été principalement observées chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de l'étude ECOG4599 traités par l'association carboplatine-paclitaxel en association avec du bévacizumab (26,2 % dans le groupe bévacizumab vs 17,2 % dans le groupe chimiothérapie) et également en association avec des agents chimiothérapeutiques myélosuppresseurs utilisés pour traiter le cancer colorectal métastatique (19,7 % dans le groupe bévacizumab vs 13,6 % dans le groupe chimiothérapie dans l'étude AVF2107g). Dans l'étude AVF4095g, l'incidence des infections, tous grades confondus, a été de 58,3 % (144/247) dans le groupe bévacizumab et de 53,2 % (124/233) dans le groupe chimiothérapie seule, et l'incidence des manifestations de grade 3 ou plus a été de 8,1 % (20/247) et de 5,2 % (12/233).

Dans tous les essais cliniques sur le bévacizumab, la fréquence des décès attribuables à la neutropénie ou à une infection survenus dans les 21 jours ayant suivi la dernière dose de bévacizumab était généralement faible. Dans les essais sur le carcinome colorectal métastatique, la fréquence des cas mortels de neutropénie et d'infection était de 0,9 % et de 1,3 % chez les patients traités par le bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule, respectivement. Les manifestations survenues chez les patients traités par le bévacizumab incluaient : septicémie, fasciite nécrosante, abcès péritonéal et péritonite. Dans l'étude AVF3708, un essai non comparatif ayant mené à l'approbation du

⁷ À noter : Parmi les 10 essais cliniques mentionnés, les 3 essais de l'ECOG (*Eastern Co-operative Oncology Group*) ne relevaient que les manifestations de grades 3 à 5.

bévacizumab pour le traitement du glioblastome multiforme, parmi les 163 patients traités par le bévacizumab, un (0,6 %) est décédé à la suite d'une infection neutropénique. Dans les essais sur le CPNPC, la fréquence de décès attribuables à la neutropénie et à une infection était de 1,0 % et de 0,3 %, respectivement, chez les patients traités par le bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les manifestations survenues chez les patients traités par le bévacizumab incluaient : infection neutropénie, neutropénie fébrile, infection, infection des voies respiratoires, pneumonie, bronchopneumonie et empyème. Aucun décès attribuable à une neutropénie et à une infection n'a été signalé dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire dans les 21 jours suivant la dernière dose de traitement à l'étude.

Lors de l'étude EORTC 26101, la fréquence de toutes les infections était de 31,3 % dans le groupe bévacizumab; celle des infections de grade 3 à 5 était de 7,9 %. Parmi tous les cas d'infections, un cas a été mortel.

Thrombopénie

Dans tous les essais cliniques sur le bévacizumab, l'incidence signalée de thrombopénie (tous grades confondus et de grade ≥ 3) survenue chez les patients traités par le bévacizumab dans les 21 jours après la dernière dose de bévacizumab était de 36,6 % et de 14,2 %, respectivement.

L'incidence de la thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex., cisplatine et gemcitabine) que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie. L'incidence de la thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par le bévacizumab. Les sujets de plus de 65 ans semblaient présenter un risque accru de thrombopénie de grade 3 ou plus, comparativement aux patients moins âgés.

Dans l'étude AVF4095g, des cas de thrombopénie – de tous grades (57,9 %, 143/247) et de grade 3 ou plus (40,1 %, 99/247) – ont été observés dans le groupe bévacizumab. Au total, 262 patientes ont eu au moins un épisode de thrombopénie et/ou d'hémorragie. Parmi elles, 114 patientes ont présenté une ou plusieurs hémorragies accompagnées ou suivies d'une thrombopénie, et ces patientes étaient plus nombreuses dans le groupe bévacizumab et chimiothérapie (56,6 %) que dans le groupe placebo et chimiothérapie (27,7 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une thrombopénie (tous grades confondus) a été de 3,6 mois dans le groupe bévacizumab et de 4,9 mois dans le groupe chimiothérapie, et le laps de temps avant la correction de la thrombopénie a été plus long dans le groupe bévacizumab (2,3 mois) que dans le groupe chimiothérapie (0,8 mois).

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques (y compris choc anaphylactique) et réactions à la perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Dans certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïde ont été signalées à une plus grande fréquence chez les patients recevant le bévacizumab en association avec diverses chimiothérapies que chez les patients recevant seulement une chimiothérapie. Dans les essais cliniques portant sur le bévacizumab, ces réactions ont été fréquentes (jusqu'à 5 % des patients traités par le bévacizumab).

Les réactions à la perfusion signalées dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit incluent : hypertension, crises hypertensives accompagnées de signes et symptômes

neurologiques, respiration sifflante, désaturation en oxygène, hypersensibilité de grade 3, douleur thoracique, céphalées, frisson solennel et diaphorèse. Dans l'étude AVF4095g, des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité de tous grades ont été signalées chez une plus grande proportion de patientes traitées par le bévacizumab en association avec une chimiothérapie (19 %, 47/247) que de patientes recevant un placebo et une chimiothérapie (13,3 %, 31/233); la majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 dans les deux groupes de traitement. De la même façon, l'incidence des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 était plus élevée dans le groupe bévacizumab en association avec la chimiothérapie (6,5 %, 16/247) que dans le groupe chimiothérapie seule (3,9 %, 9/233).

Décès

Dans les essais sur le cancer colorectal métastatique, l'incidence des effets indésirables mortels survenant dans les 21 jours après la dernière dose du traitement de l'étude était de 3,3 % et de 3,4 %, respectivement, chez les patients traités par le bévacizumab et une chimiothérapie et les patients traités par une chimiothérapie seule.

Dans un essai à groupe unique sur le glioblastome multiforme, des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,1 % des patients traités par le bévacizumab et une chimiothérapie.

Dans les essais sur le cancer du poumon non à petites cellules, des effets indésirables mortels sont survenus chez 5,7 % et 3,0 %, respectivement, des patients traités par le bévacizumab et une chimiothérapie et des patients traités par une chimiothérapie seule.

En contexte de cancer de l'ovaire, des effets indésirables mortels sont survenus chez 0,4 % des patientes traitées par le bévacizumab et une chimiothérapie et 0,4 % des patientes traitées par une chimiothérapie seule.

Dans un essai sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, cinq patientes du groupe bévacizumab et une patiente du groupe chimiothérapie sont décédées à cause des effets indésirables du traitement. Une patiente du groupe bévacizumab et une patiente du groupe chimiothérapie ont présenté un effet indésirable de grade 5 durant le traitement (hémorragie intracrânienne chez la patiente traitée par le bévacizumab et infarctus du myocarde aigu chez la patiente recevant la chimiothérapie). Dans le groupe bévacizumab, les causes des autres décès survenus plus de 21 jours après la dernière dose du traitement à l'étude étaient la septicémie, l'insuffisance respiratoire et des effets indésirables non précisés. En outre, une autre patiente du groupe bévacizumab et deux patientes du groupe chimiothérapie sont décédées de causes inconnues. Dans un essai sur le cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine, 9 patientes du groupe sous bévacizumab et 6 patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison d'effets indésirables. Dans le groupe recevant le bévacizumab en association avec la chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient une pneumonie par aspiration (2 patientes), une septicémie (2 patientes), un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiopulmonaire, un trouble gastro-intestinal, une détérioration de l'état de santé général et un état de choc. Dans le groupe sous chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient un choc septique (2 patientes), une insuffisance cardiaque, une défaillance de plusieurs organes, une péritonite et une hémorragie gastro-intestinale (cette dernière étant survenue après que la patiente est passée, par permutation, au bévacizumab en monothérapie).

Conditions périopératoires

Cicatrisation des plaies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Étant donné que le bévacizumab peut nuire à la cicatrisation des plaies, les patients ayant subi une chirurgie majeure dans les 28 derniers jours ont été exclus des essais de phase III.

Dans tous les essais cliniques sur le cancer colorectal métastatique, on n'a noté aucune hausse du risque d'hémorragie postopératoire ni de complications de la cicatrisation chez les patients ayant subi une chirurgie majeure 28 à 60 jours avant le début du traitement par le bévacizumab. Une incidence accrue d'hémorragie postopératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant la chirurgie majeure si le patient était traité par le bévacizumab au moment de la chirurgie. L'incidence variait entre 10 % (4/40) et 20 % (3/15). De plus, dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, 4 des 247 patientes (1,6 %) traitées par le bévacizumab et 3 des 233 patientes (1,3 %) recevant la chimiothérapie seulement ont présenté une complication de leur cicatrisation.

On a signalé des cas de complications graves de la cicatrisation des plaies, qui ont parfois mené au décès du patient ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires, Cicatrisation des plaies](#)).

Lors de l'étude EORTC 26101, l'incidence des complications de tous les grades liées à la guérison des plaies (y compris les complications postopératoires de la cicatrisation) était plus élevée dans le groupe bévacizumab-lomustine que dans le groupe lomustine (4,7 % vs 0,7 %); il en était de même de la fréquence des manifestations de grade ≥ 3 (1,8 % vs 0,7 %).

Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire au bévacizumab. Dans les essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du carcinome du côlon, 14 des 2233 patients évaluable (0,63 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps anti-bévacizumab produits en cours de traitement effectué par dosage par électrochimiluminescence (ECL). De ces 14 patients, 3 ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-bévacizumab par dosage immunoenzymatique (ELISA). La signification clinique de ces réactions se manifestant par la production d'anticorps anti-bévacizumab reste à établir. Lors de l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et de l'étude MO22224 sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine, aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humains (HAHA, pour *human anti-human antibody*) n'a été prélevé.

Les résultats des épreuves d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode utilisée, et peuvent être influencés par plusieurs facteurs, dont la manipulation des échantillons, le moment de collecte des échantillons, les médicaments pris en concomitance et la maladie sous-jacente. Par conséquent, toute comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le bévacizumab avec l'incidence d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

Perforations de la cloison nasale

De très rares cas de perforations de la cloison nasale ont été signalés chez des patients traités par le bévacizumab.

Populations particulières

Sexe

Dans les essais cliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules métastatique, comparativement aux patients, hommes ou femmes, recevant une chimiothérapie, les patientes traitées par le bévacizumab étaient davantage exposées aux effets indésirables de grade 3 suivants : fatigue, douleur abdominale et hypertension. Les effets indésirables de grade 1 ou 2 n'étaient pas relevés.

Personnes âgées (> 65 ans)

Au cours des essais cliniques à répartition aléatoire, les patients âgés de plus de 65 ans traités par le bévacizumab couraient un risque accru de manifestations thromboemboliques artérielles, y compris d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'infarctus du myocarde, de protéinurie, de leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de diarrhée et de fatigue, que les patients âgés de 65 ans ou moins traités par le bévacizumab ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). On a aussi observé les réactions suivantes à une fréquence accrue chez les patients ayant plus de 65 ans : nausées de tous grades et céphalées.

Dans l'étude AVF4095g, la marge d'innocuité du bévacizumab chez les patientes de 65 ans et plus atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine concordait avec la marge d'innocuité globale connue du bévacizumab dans le traitement d'autres types de tumeurs. Outre le risque accru de manifestations mentionné précédemment, la fréquence de l'hypertension, de l'arthrite, de la hausse de la tension artérielle, des étourdissements, de la diminution de l'appétit et de la dysphonie était plus élevée chez les patientes âgées de l'étude AVF4095g.

On n'a observé aucune augmentation de l'incidence des autres effets indésirables, y compris la perforation gastro-intestinale, les complications de la cicatrisation des plaies et l'insuffisance cardiaque congestive, chez les patients âgés (> 65 ans) traités par le bévacizumab, comparativement aux patients de 65 ans et moins recevant le bévacizumab.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Liste 1 Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) de nature non hématologique de grade 3 à 5 et de nature hématologique de grade 4 ou 5 selon les critères NCI-CTC survenus au cours de l'étude E4599, y compris chez les sujets des groupes témoins

Sang/moelle osseuse : hémoglobine

Troubles cardiovasculaires (arythmies) : épisode vaso-vagal, bradycardie sinusale, arythmie – autre, anomalie de la conduction, dysrythmie

Troubles cardiovasculaires (généraux) : fonction ventriculaire gauche, œdème, troponine I cardiaque, cardiaque – autre, épanchement péricardique/péricardite, troponine T cardiaque

Coagulation : toute toxicité, temps de céphaline, temps de Quick

Symptômes constitutionnels : perte de poids

Affections dermatologiques/cutanées : plaie infectieuse, alopecie, bouffées vasomotrices, prurit, dermatite due à la radiation, plaie non infectieuse, dermatite, peau – autre, urticaire

Troubles endocriniens : toute toxicité, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, gastro-intestinale – autre, rectite, colite, iléus, dyspepsie, dysphagie – exposition de l'œsophage aux radiations, fistule œsophagienne, fistule rectale/anale, gastrite, pancréatite

Troubles hémorragiques : hémorragie du système nerveux central, épistaxis, hématomène, hémorragie – autre, saignement vaginal, hémorragie avec plaquettes de grade 3 ou 4

Troubles hépatiques : transaminase glutamique-oxalo-acétique sérique (SGOT), phosphatase alcaline, bilirubine, gamma-glutamyl-transférase (GGT), hypoalbuminémie, hépatite – autre, dysfonction/insuffisance hépatique

Infection/neutropénie fébrile : infection avec nombre inconnu de polynucléaires neutrophiles, infection liée au cathéter

Troubles du métabolisme/épreuves de laboratoire : hyperkaliémie, amylase, hypoglycémie, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, lipase, métabolique – autre, acidose, alcalose

Troubles musculosquelettiques : ostéonécrose

Troubles neurologiques : niveau de conscience altéré, ataxie, dépression, neurologique – autre, trouble de l'élocution, hallucinations, insomnie, crise épileptique, perte de mémoire, tremblements, trouble cognitif

Troubles oculaires/visuels : toute toxicité, diplopie, cataracte, vision trouble

Douleur : douleur neuropathique, douleur pleurétique, douleur hépatique, douleur pelvienne, frissons, gain de poids

Troubles pulmonaires : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, fibrose pulmonaire, pneumothorax, apnée, altération de la voix/stridor

Troubles rénaux/génito-urinaires : créatinine, incontinence, insuffisance rénale, rénale/génito-urinaire – autre, rétention urinaire

Syndromes : toute toxicité, syndromes – autre

Liste 2 Effets indésirables (< 4 %*) survenus au cours de l'étude AVF0757g, y compris chez les sujets des groupes témoins

Corps entier : œdème facial, infection bactérienne, œdème au point d'injection, inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, néoplasme, septicémie, hypertrophie abdominale, hernie, infection fongique, douleur au point d'injection, anomalie des épreuves de laboratoire, cervicalgie, raideur de la nuque, douleur au flanc, syndrome grippal

Troubles cardiovasculaires : arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, ischémie cérébrale, migraine, anomalie vasculaire, trouble vasculaire, endocardite, palpitations, hypotension orthostatique, angine de poitrine, trouble cardiovasculaire, épanchement péricardique, embolie pulmonaire

Troubles digestifs : trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hématomène, insuffisance hépatique, salivation accrue, ictère, méléna, ulcérations buccales, selles anormales, éructation, gastro-entérite, occlusion intestinale, hypertrophie des glandes salivaires, sécheresse buccale, œsophagite

Troubles endocriniens : diabète, hypothyroïdie

Troubles sanguins/lymphatiques : baisse de la prothrombine, lymphadénopathie, lymphangite, pancycopénie, thrombocytemie, leucocytose, thromboplastine accrue

Troubles du métabolisme et de la nutrition : alcalose, bilirubinémie, hausse du taux de créatinine, hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypovolémie, alcalose respiratoire, hausse du taux d'amylase, hyperkaliémie, trouble calcique, pertes électrolytiques, gain de poids

Troubles musculosquelettiques : trouble articulaire, fracture pathologique, trouble tendineux, secousses musculaires

Troubles nerveux : démarche anormale, hallucinations, hypertonie, incoordination, trouble du sommeil, trouble de la parole, pensées anormales, tremblements, vertige, convulsions, hyperesthésie, myoclonie, névralgie, nystagmus, augmentation des réflexes, stupeur, diminution des réflexes

Troubles respiratoires : emphysème, hypoxie, laryngite, trouble pleural, pneumothorax, trouble respiratoire

Troubles cutanés et sous-cutanés : dermatite fongique, éruption pustulaire, éruption vésiculobulleuse, sécheresse de la peau, herpès, hirsutisme, éruption maculopapulaire, décoloration de la peau, ulcère cutané

Troubles sensoriels : vision anormale, sécheresse oculaire, otite moyenne, cataracte non précisée autrement, diplopie, trouble de l'oreille, kératite

Troubles génito-urinaires : albuminurie, néphrose, nycturie, trouble mictionnel, candidose vaginale, douleur au sein, hématurie, rétention urinaire, hémorragie vaginale, dysurie

* En raison du nombre de sujets étudiés et des fréquences relevées (1 patient par groupe équivaut à < 4 %), la liste des effets indésirables représente les effets indésirables survenus chez moins de 4 % des patients.

Liste 3 Effets indésirables survenus en cours d'essai clinique (< 1 %) lors de l'étude EORTC 26101, y compris ceux survenus chez les sujets du groupe témoin

Infections et infestations : infection unguéale, rhinite, sinusite, infection cutanée, infection anorectale, appendicite, arthrite infectieuse, bronchite, cystite, diverticulite, entérocolite infectieuse, épидидymite, infection urinaire à *Escherichia*, gingivite, paronychie, péritonite, pharyngite, septicémie, infection des tissus mous

Troubles gastro-intestinaux : colite, dysphagie, perforation du gros intestin, distension abdominale, douleur abdominale haute, fistule anale, ulcère duodénal, gastrite, perforation gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, douleur buccale, perte de dents, mal de dents

Troubles du système nerveux : ischémie cérébrale, léthargie, paresthésie, somnolence, amnésie, aphasie, écoulement de liquide céphalorachidien, trouble de l'attention, dysarthrie, hémiparésie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : onychomadèse, pétéchies, ulcère de décubitus, dermatite bulleuse, trouble unguéal, striures unguéales, onychoclasie

Troubles vasculaires : hématome, bouffée vasomotrice, thrombose veineuse profonde, rougeur de la peau, hypotension, phlébite, vascularite

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, surproduction lacrymale, cécité, cécité unilatérale, rétinopathie, vision trouble

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur osseuse, douleur au cou, douleur aux extrémités, spasmes musculaires, trouble des tissus mous

Troubles généraux et affections au point d'administration : frissons, détérioration de l'état de santé général, réaction au point d'injection, œdème localisé, douleur thoracique d'origine non cardiaque, œdème

Troubles rénaux et urinaires : lésions rénales aiguës, cystite non infectieuse, protéinurie, incontinence urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur oropharyngée, toux productive

Investigations : gain pondéral

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, purpura thrombopénique thrombotique

Troubles cardiaques : dysfonction ventriculaire gauche, palpitations

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : réaction à la perfusion

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperglycémie

Troubles psychiatriques : état confusionnel, insomnie

Troubles hépatobiliaires : hypertension porte

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Anomalies des résultats des analyses de laboratoire

Le traitement par le bévacizumab peut être associé à une baisse de la numération des neutrophiles et des globules blancs et à une protéinurie.

Dans les essais cliniques, on a observé une incidence accrue ($\geq 2\%$) des anomalies de grade 3 ou 4 suivantes des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients traités par le bévacizumab, comparativement aux groupes témoins : hyperglycémie, réduction de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, réduction du nombre de globules blancs, thrombopénie, hausse du temps de Quick et du rapport normalisé.

Des essais cliniques ont montré que des hausses transitoires des taux de créatinine sérique (correspondant à 1,5 -1,9 fois le taux observé au départ), accompagnées ou non d'une protéinurie, étaient associées à l'emploi du bévacizumab. La hausse observée des taux de créatinine sérique n'était pas associée à une incidence accrue de manifestations cliniques d'insuffisance rénale chez les patients traités par le bévacizumab.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

| Système, appareil ou organe | Réactions (fréquence) ¹ |
|---|---|
| Corps entier | Polysérosite |
| Troubles gastro-intestinaux | Ulcère gastroduodénal (fréquence inconnue), nécrose intestinale, ulcère anastomotique |
| Troubles cardiovasculaires | Occlusion veineuse mésentérique |
| Troubles congénitaux, familiaux et génétiques | Des cas d'anomalies fœtales ont été observés chez des femmes traitées par le bévacizumab, seul ou en association avec des agents chimiothérapeutiques reconnus pour leurs effets embryotoxiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). |
| Troubles hépatobiliaires Hyperbilirubinémie 0 (0,0 %) 2 (3,3 %) | Perforation de la vésicule biliaire (fréquence inconnue) |
| Troubles du système immunitaire | Réactions d'hypersensibilité, y compris une réaction anaphylactique et des réactions à la perfusion (fréquence inconnue); ces réactions étaient possiblement liées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficulté à respirer, bouffée vasomotrice/rougeur/éruption cutanée, hypotension ou hypertension, désaturation en oxygène, douleurs thoraciques, rigidité et nausées/vomissements (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). |
| Troubles du système nerveux central | Encéphalopathie hypertensive (très rare) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (rare) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Perforation du septum nasal (fréquence inconnue) Hypertension pulmonaire* (fréquence inconnue) Dysphonie (courante) |
| Troubles vasculaires | Microangiopathie thrombotique rénale, se manifestant cliniquement par une protéinurie (fréquence inconnue) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES) Anévrismes, dissections et rupture artériels (y compris aortiques) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés chez des patients traités par le bévacizumab, surtout lorsque ces patients avaient reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates. Des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été observés chez les enfants et adolescents traités par le bévacizumab (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants)**. |
| Infections et infestations | Fasciite nécrosante (rare), habituellement à la suite d'une complication de la cicatrisation, d'une perforation gastro-intestinale ou de la formation d'une fistule (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) |

¹ Lorsqu'elle est indiquée, la fréquence provient des données tirées des essais cliniques.

* Les symptômes d'hypertension pulmonaire comprennent une dyspnée à l'effort, la fatigue, une syncope, des douleurs thoraciques angineuses, une hémoptysie et un phénomène de Raynaud.

** Des cas d'ostéonécrose observés chez les enfants et les adolescents lors d'essais cliniques non menés par une entreprise ont été repérés dans les données de pharmacovigilance; étant donné que ni le grade selon les critères NCI-

CTC ni le taux d'incidence de ces réactions ne figuraient dans les données publiées, ces cas ont été ajoutés à la section portant sur les données recueillies après la commercialisation du produit.

Des cas d'insuffisance rénale, de septicémie, de neutropénie fébrile et de fistule non gastro-intestinale ont été signalés après la commercialisation du bévacizumab en association avec la chimiothérapie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques entre le bévacizumab et d'autres agents anticancéreux n'a été menée. Toutefois, les données actuelles donnent à penser que le bévacizumab ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques du 5-fluorouracile (5-FU), du carboplatine, du paclitaxel et de la doxorubicine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Dans l'étude AVF2107g, les concentrations d'irinotécan des patients recevant l'association IFL (irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine) seule étaient semblables à celles des patients recevant le schéma IFL en association avec le bévacizumab. Or, les concentrations de SN38, métabolite actif de l'irinotécan, ont été analysées chez un sous-groupe de patients, soit environ 30 sujets par groupe de traitement. Les concentrations de SN38 étaient 33 % plus élevées en moyenne chez les patients recevant le schéma IFL en association avec le bévacizumab que chez ceux recevant le schéma IFL seul. Compte tenu de la forte variabilité entre les patients et de la taille limitée de l'échantillon, on ignore si la hausse observée des taux de SN38 est imputable au bévacizumab. Une légère hausse des cas de diarrhée et de leucopénie (réputées être des effets indésirables liés à l'irinotécan) ainsi que des réductions additionnelles de la dose d'irinotécan ont été signalées chez les patients traités par le schéma IFL en association avec le bévacizumab. Une modification de la dose d'irinotécan conforme aux renseignements thérapeutiques sur l'irinotécan s'impose en cas de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie sévères chez les patients recevant Zirabev et de l'irinotécan en association.

Malade de sunitinib

Lors de 2 études cliniques sur l'hypermérome métastatique, une anémie hémolytique microangiopathique a été signalée chez 7 des 19 patients (37 %) traités par l'association de bévacizumab (à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) et de malade de sunitinib (à 50 mg par jour).

L'anémie hémolytique microangiopathique est un trouble hémolytique dont les signes comprennent la rupture des globules rouges, l'anémie et la thrombopénie. Par ailleurs, une hypertension (y compris des crises hypertensives), une élévation de la créatininémie et des symptômes neurologiques ont aussi été observés chez certains sujets. Toutes ces observations étaient réversibles à l'arrêt de la prise du bévacizumab et du malade de sunitinib ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Comme l'innocuité et l'efficacité de Zirabev en association avec le malade de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.

Association avec des traitements à base de sels de platine ou de taxanes

Des taux accrus de neutropénie sévère, de neutropénie fébrile ou d'infections avec ou sans neutropénie sévère (y compris des décès) ont été observés, principalement chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules faisant l'objet d'un traitement à base de sels de platine ou de taxanes.

Anticorps monoclonaux anti-EGFR en association avec des schémas chimiothérapeutiques contenant du bévacizumab

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre ces agents. Il ne faut pas administrer d'anticorps monoclonaux anti-récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pour le traitement du cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie contenant du bévacizumab.

Radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de Zirabev et d'une radiothérapie n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique. Le bévacizumab comporte des régions charpentes humaines et les régions de fixation à l'antigène d'un anticorps murin humanisé qui se lie au VEGF.

Le bévacizumab inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, FLT-1 et KDR, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui a pour effet d'inhiber la croissance tumorale.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration du bévacizumab ou de son anticorps murin parental à des modèles de xénogreffes tumorales chez des souris nudes a entraîné une activité antitumorale considérable dans les xénogreffes de tumeurs humaines, y compris des tumeurs coliques, mammaires, pancréatiques et prostatiques. La progression de la maladie métastatique était inhibée, et la perméabilité microvasculaire était réduite.

La relation entre l'exposition au bévacizumab et la réponse au traitement n'a pas été pleinement

caractérisée chez les porteurs de multiples tumeurs solides.

Électrophysiologie cardiaque

Au cours d'une étude de phase III à 3 groupes menée sans insu sur le traitement adjuvant du carcinome du côlon (BO17920), des enregistrements d'ECG en série ont été réalisés chez 1122 sujets, dont 756 ont reçu le bévacizumab à une dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie pendant 24 semaines. Le bévacizumab était ensuite administré en monothérapie à raison de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Les variations maximales moyennes de l'intervalle QTcF de départ étaient comparables d'un groupe à l'autre, la majorité (environ 90 %) des valeurs se situant ≤ 30 ms. La proportion de patients à présenter des variations maximales de > 30 à 60 ms était similaire dans tous les groupes, et peu de patients ont affiché des valeurs > 60 ms. Un profil semblable a été observé quant à la variation maximale de l'intervalle QTcB par rapport au début de l'étude. Les moyennes des valeurs maximales de l'intervalle QTcF enregistrées après la mesure de départ étaient comparables dans tous les groupes. Toutes les mesures individuelles maximales de l'intervalle QTcF prises après la mesure initiale étaient ≤ 500 ms sauf une seule (555 ms). La même chose a été notée pour les intervalles QTcB maximaux relevés après la mesure initiale. Les variations des valeurs de départ des intervalles PQ, QRS, QT et RR étaient relativement équilibrées entre les groupes.

10.3 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques sur le bévacizumab proviennent de huit essais cliniques menés auprès de patients présentant des tumeurs solides. Dans tous les essais cliniques, le bévacizumab était administré en perfusion intraveineuse (i.v.). La vitesse de perfusion dépendait de la tolérabilité, la première perfusion étant administrée en 90 minutes. Dans la première étude de phase I, la pharmacocinétique du bévacizumab était linéaire à des doses variant de 1 à 10 mg/kg.

Les propriétés pharmacocinétiques du bévacizumab sont bien décrites au moyen d'un modèle à deux compartiments fondé sur l'analyse pharmacocinétique populationnelle des données de 491 sujets recevant le médicament toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines, à des doses allant de 1 à 20 mg/kg.

La moyenne géométrique (CV [%]) de l'ASC_{tau} du bévacizumab après l'administration d'une dose unique de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 15 mg/kg toutes les 3 semaines était de 734 (20,7 %) mg/L*jour, de 1468 (20,7 %) mg/L*jour et de 2801 (21,6 %) mg/L*jour, respectivement.

La moyenne géométrique (CV [%]) de la C_{max} du bévacizumab après l'administration d'une dose unique de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 15 mg/kg toutes les 3 semaines était de 128 (19,1 %) mg/L, de 256 (19,1 %) mg/L et de 384 (19,1 %) mg/L, respectivement. La moyenne géométrique (CV [%]) de l'ASC_{tau} à l'état d'équilibre du bévacizumab administré à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 15 mg/kg toutes les 3 semaines était de 1692 (31,2 %) mg/L*jour, de 3383 (31,2 %) mg/L*jour et de 5075 (31,2 %) mg/L*jour, respectivement. La moyenne géométrique (CV [%]) de la C_{max} à l'état d'équilibre du bévacizumab administré à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 15 mg/kg toutes les 3 semaines était de 215 (23,4 %) mg/L, de 430 (23,4 %) mg/L et de 445 (23,4 %) mg/mL, respectivement. L'état d'équilibre a été atteint le 84^e jour, suivant l'administration de doses répétées. La moyenne géométrique (CV [%]) du rapport

d'accumulation du bévacizumab a été de 1,53 (13,6 %) pour les doses de 5 et de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 1,26 (10,1 %) pour la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Tableau 16. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bévacizumab chez les porteurs de multiples tumeurs solides

| | Dose | C _{max} (mg/L) | C _{min} (mg/L) | ASC _{0-∞} (mg/L* jour) | ASC _{tau} ^a (mg/L* jour) | T _{1/2} (jours) | Cl (L/jour) | Vc (L) | Vp (L) |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Dose unique | 5 mg/kg | 128 (19,1 %) | 32,1 (24,9 %) | 1692 (31,2 %) | 734 (20,7 %) | 20,3 (21,6 %) | 0,220 (33,0 %) | 2,87 (21,9 %) | 2,99 (21,9 %) |
| | 10 mg/kg | 256 (19,1 %) | 64,2 (24,9 %) | 3383 (31,2 %) | 1468 (20,7 %) | | | | |
| | 15 mg/kg | 384 (19,1 %) | 75,2 (28,6 %) ^c | 5075 (31,2 %) | 2801 (21,6 %) | | | | |
| État d'équilibre | 5 mg/kg aux 2 sem. | 215 (23,4 %) | 84,7 (38,4 %) | S.O. | 1692 (31,2 %) | | | | |
| | 10 mg/kg aux 2 sem. | 430 (23,4 %) | 169 (38,4 %) | S.O. | 3383 (31,2 %) | | | | |
| | 15 mg/kg aux 3 sem. | 445 (23,4 %) | 148 (41,4 %) | S.O. | 5075 (31,2 %) | | | | |

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyennes géométriques (coefficient de variation en %) et portent sur l'analyse pharmacocinétique populationnelle des données de 491 sujets.

ASC_{0-∞} : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps après la perfusion de bévacizumab du temps zéro (avant l'administration de la dose) à l'infini; AUC_{0-tau} : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps après la perfusion de bévacizumab à l'état d'équilibre; Cl : clairance; C_{max} : concentration sérique maximale; S.O. : sans objet; T_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale; Vc : volume du compartiment central; Vp : volume de distribution périphérique.

^a tau = 14 jours pour les doses de 5 et de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, et 21 jours pour la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines

Absorption

Comme le bévacizumab est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement biodisponible et on s'attend à ce que sa biodisponibilité soit complète.

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique populationnelle des données de 491 sujets ayant reçu le bévacizumab une fois par semaine, toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, la moyenne géométrique (CV [%]) du volume du compartiment central (Vc) était de 2,87 L (21,9 %) et le volume de distribution périphérique était de 2,99 L (21,9 %). La valeur typique du Vc était de 2,66 L et de 3,25 L chez les sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Les résultats indiquent aussi qu'après correction du poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient un Vc plus important (+22 %) que les sujets de sexe féminin.

Métabolisme

L'évaluation de la biotransformation du bévacizumab chez des lapins à la suite de l'administration i.v. d'une dose unique de bévacizumab marqué au ¹²⁵I a révélé un profil métabolique semblable au profil métabolique attendu d'une molécule d'IgG endogène qui ne se lie pas au VEGF. La biotransformation et l'élimination du bévacizumab sont comparables à celles d'une molécule d'IgG endogène, c.-à-d. qu'elles s'effectuent surtout par catabolisme protéolytique dans tout l'organisme, y compris les cellules endothéliales, et qu'elles ne dépendent pas principalement de l'élimination rénale ou hépatique. La fixation de l'IgG au récepteur FcRn protège la molécule du métabolisme cellulaire, d'où une demi-vie terminale prolongée.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique populationnelle des données de 491 sujets ayant reçu le bévacizumab toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, la moyenne géométrique (CV [%]) de la clairance était de 0,220 (33,0 %) L/jour. La clairance typique du bévacizumab était de 0,207 L/jour et de 0,262 L/jour chez les femmes et les hommes, respectivement. Le Vc et la clairance typiques correspondent à une demi-vie initiale typique de 1,4 jour et à une demi-vie terminale de 20 jours chez les femmes et de 19 jours chez les hommes. Cette demi-vie est conforme à la demi-vie d'élimination terminale de l'IgG endogène humaine, qui est de 18 à 23 jours. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique populationnelle après correction du poids corporel, la clairance du bévacizumab était plus élevée (+26 %) chez les hommes que chez les femmes. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il n'y avait aucune corrélation entre la clairance du bévacizumab et l'âge du sujet. Chez les patients ayant un faible taux d'albumine (≤ 29 g/dL) et un taux élevé de phosphatase alcaline (≥ 484 U/L) (deux marqueurs de la gravité de la maladie), la clairance du bévacizumab était environ 20 % plus rapide que chez les patients ayant des valeurs médianes aux épreuves de laboratoire.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique du bévacizumab par population a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur l'exposition au médicament. Les résultats n'ont révélé aucune différence importante dans l'exposition au bévacizumab en fonction de l'âge lorsque le poids corporel était pris en considération.

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique du bévacizumab en présence d'insuffisance hépatique, étant donné que le foie ne constitue pas la principale voie d'élimination ou de biotransformation du bévacizumab.

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique du bévacizumab en présence d'insuffisance rénale, étant donné que les reins ne constituent pas la principale voie d'élimination ou de biotransformation du bévacizumab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Garder les fioles dans leur emballage en carton afin de les protéger de la lumière. **Ne pas congeler. Ne pas agiter.**

Zirabev ne contient aucun agent de conservation antimicrobien; par conséquent, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant des périodes allant jusqu'à 35 jours à des températures de 2 à 8 °C et jusqu'à 48 heures à des températures ne dépassant pas 30 °C après

dilution dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 %. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas le cas, la responsabilité des délais et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur, et ceux-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Efficacité clinique

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

L'innocuité et l'efficacité de la dose de bévacizumab recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines) dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum ont été étudiées dans le cadre de 3 essais cliniques à répartition aléatoire et comparatifs contre médicament actif en association avec une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine. Le bévacizumab a été associé à deux schémas chimiothérapeutiques :

- AVF2107g : Administration hebdomadaire d'irinotécan et d'un bolus de 5-fluorouracile et de leucovorine (schéma irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine [IFL]) pendant 4 semaines de chaque cycle de 6 semaines;
- AVF0780g : En association avec un bolus de 5-fluorouracile et de leucovorine (5-FU/LV) pendant 6 semaines de chaque cycle de 8 semaines (protocole de Roswell Park);
- AVF2192g : En association avec un bolus de 5-fluorouracile et de leucovorine (5-FU/LV) pendant 6 semaines de chaque cycle de 8 semaines (protocole de Roswell Park) chez les patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan.

Les 3 essais évaluaient une dose de bévacizumab de 5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines et portaient sur des patients atteints d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum n'ayant jamais été traité.

Le bévacizumab en association avec l'irinotécan, le 5-fluorouracile et la leucovorine (IFL) en traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g)

Il s'agissait d'un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif contre médicament actif, évaluant le bévacizumab en association avec le schéma IFL dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum. Huit cent treize (813) patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le schéma IFL et un placebo (groupe 1) ou le schéma IFL et le bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2) (*voir* tableau 21). Un troisième groupe de 110 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV et du bévacizumab (groupe 3). L'inscription au groupe 3 a été arrêtée, tel que prévu dans le protocole d'étude, dès que l'innocuité du traitement associant le bévacizumab et le schéma IFL a été établie et considérée comme acceptable.

Tableau 21. Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2107g

| | Traitement | Dose de départ | Schéma d'administration |
|----------|--|---|---|
| Groupe 1 | Irinotécan 5-fluorouracile Leucovorine | 125 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v. 20 mg/m ² i.v. | Administré 1 fois par semaine pendant 4 semaines toutes les 6 semaines |
| | Placebo | i.v. | Toutes les 2 semaines |
| Groupe 2 | Irinotécan 5-fluorouracile Leucovorine | 125 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v. 20 mg/m ² i.v. | Administré 1 fois par semaine pendant 4 semaines toutes les 6 semaines |
| | Bévacizumab | 5 mg/kg i.v. | Toutes les 2 semaines |
| Groupe 3 | 5-fluorouracile Leucovorine | 500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v. | Administré 1 fois par semaine pendant 6 semaines toutes les 8 semaines |
| | Bévacizumab | 5 mg/kg i.v. | Toutes les 2 semaines |

5-fluorouracile : injection du bolus i.v. immédiatement après la leucovorine

Leucovorine : injection du bolus i.v. (sur 1-2 minutes) immédiatement après chaque dose d'irinotécan

i.v. = par voie intraveineuse

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans cet essai était la durée de la survie. L'ajout du bévacizumab au schéma IFL a entraîné une augmentation statistiquement significative de la survie globale (SG) (*voir* tableau 22 et figure 1). Les bienfaits cliniques du bévacizumab, tels que mesurés par la survie, ont été constatés dans tous les sous-groupes de patients définis au préalable, notamment en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice fonctionnel, du siège de la tumeur primaire, du nombre d'organes atteints et de la durée de l'atteinte métastatique (*voir* figure 3).

Les résultats relatifs à l'efficacité du bévacizumab administré en association avec le schéma chimiothérapeutique IFL sont présentés au tableau 22 et aux figures 1 et 2 (courbes de Kaplan-Meier de la durée de la survie et de la survie sans progression [SSP]).

Tableau 22. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude AVF2107g

| | Groupe 1 IFL + placebo | Groupe 2 IFL + bévacizumab* |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| Nombre de patients | 411 | 402 |
| <u>Survie globale</u> | | |
| Médiane (mois) | 15,6 | 20,3 |
| IC à 95 % | 14,29-16,99 | 18,46-24,18 |
| RRI** (IC à 95 %) | | 0,66 (0,54-0,81) |
| Valeur <i>p</i> | | 0,00004 |

| | | |
|--|-----------|------------------|
| <u>Survie sans progression</u> | | |
| Médiane (mois) | 6,2 | 10,6 |
| IC à 95 % | 5,59-7,66 | 9,03-11,04 |
| RRI (IC à 95 %) | | 0,54 (0,45-0,66) |
| Valeur <i>p</i> | | < 0,00001 |
| <u>Taux de réponse global</u> | | |
| Taux (pour cent) | 34,8 | 44,8 |
| IC à 95 % | 30,2-39,6 | 39,9-49,8 |
| Valeur <i>p</i> | | 0,0036 |
| <u>Durée de la réponse</u> | | |
| Médiane (mois) | 7,1 | 10,4 |
| 25 ^e -75 ^e percentile (mois) | 4,7-11,8 | 6,7-15,0 |

* 5 mg/kg toutes les 2 semaines

** Comparativement au groupe témoin

IC = intervalle de confiance; IFL = irinotécane, 5-fluorouracile et leucovorine; RRI = rapport des risques instantanés

Chez les 110 patients du groupe 3 (5-FU/LV + bévacicumab), la SG médiane était de 18,3 mois, la survie médiane sans progression, de 8,8 mois, le taux de réponse global, de 39 % et la durée médiane de la réponse, de 8,5 mois.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier d'estimation de la survie globale dans l'étude AVF2107g

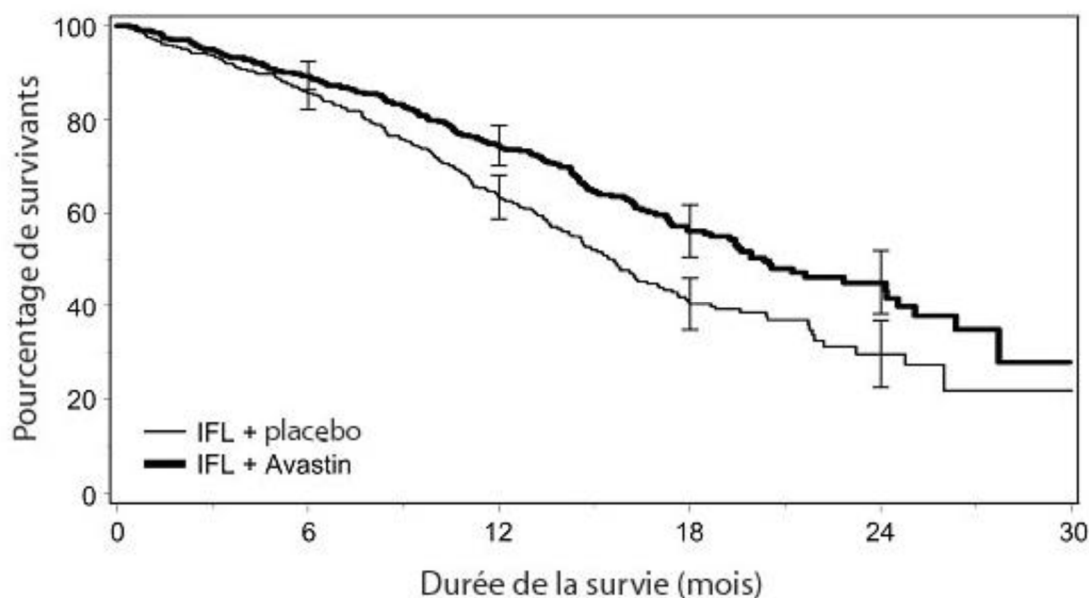


Figure 2. Survie sans progression avec le traitement de première intention dans l'étude AVF2107g

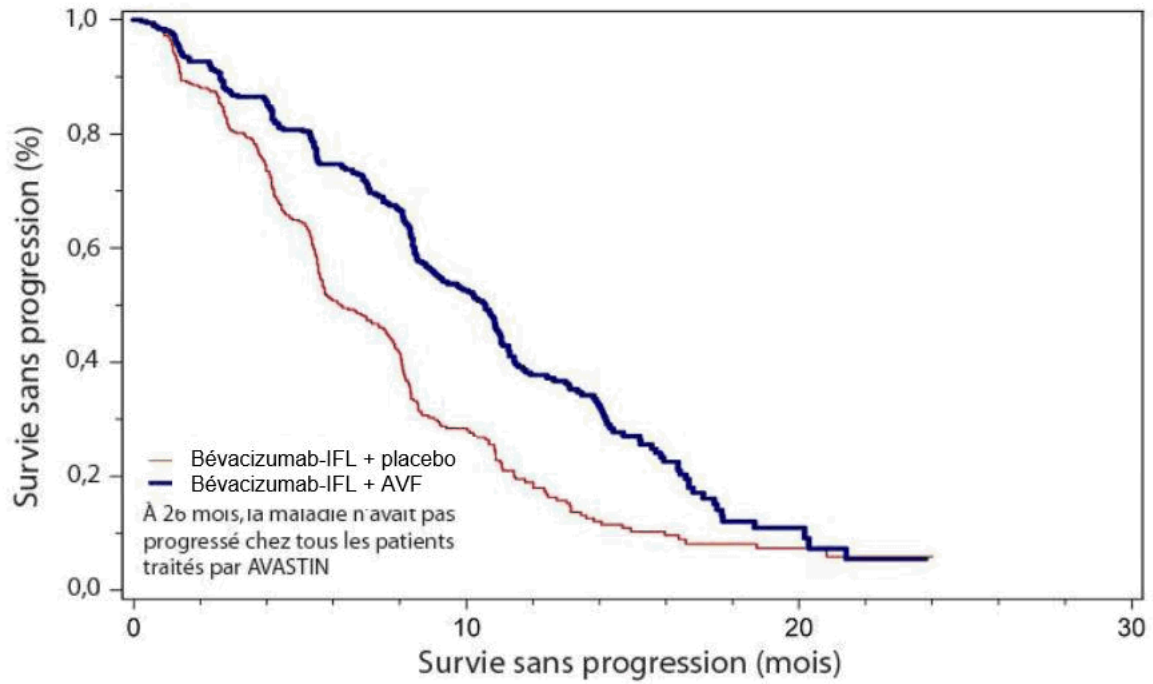
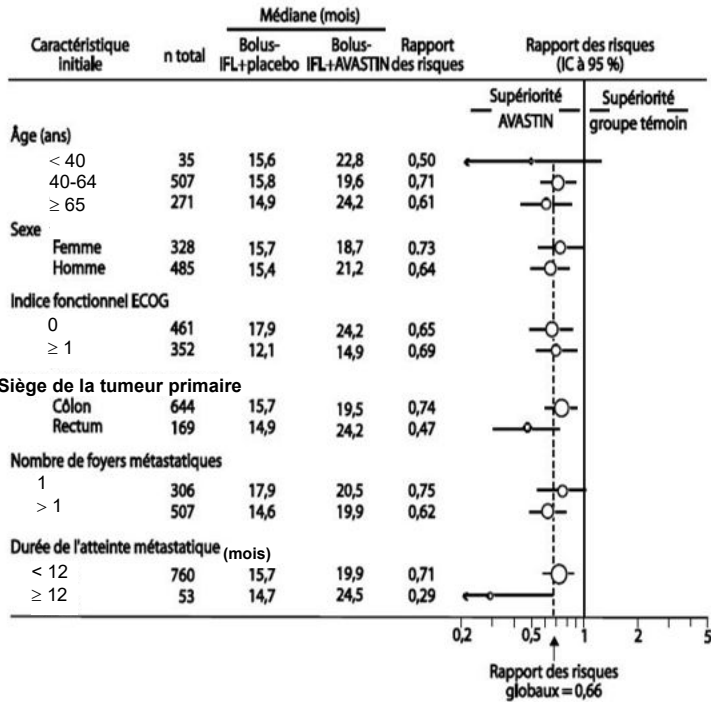


Figure 3. Durée de la survie en fonction des facteurs de risque initiaux dans l'étude AVF2107g



IC = intervalle de confiance; IFL = irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine

Un rapport des risques instantanés < 1 indique un risque de décès inférieur dans le groupe IFL et AVASTIN comparativement au groupe IFL et placebo. La taille du cercle est proportionnelle au nombre de patients du sous-groupe. L'IC est indiqué par la ligne horizontale.

Le bévacizumab en association avec le schéma chimiothérapeutique 5-FU/LV dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum chez des patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan (étude AVF2192g)

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II, à répartition aléatoire, comparatif contre médicament actif et sans insu, évaluant le bévacizumab en association avec le 5-FU et la leucovorine (5-FU/LV) dans le traitement de première intention du CCRm chez des patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan. Pour pouvoir participer à l'essai, les patients devaient avoir une sensibilité accrue aux effets toxiques associés de l'irinotécan (≥ 65 ans, radiothérapie pelvienne ou thoracique antérieure) ou être moins susceptibles de bénéficier du traitement par l'irinotécan (indice fonctionnel ≥ 1, albuminurie initiale < 3,5 g/dL). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le schéma 5-FU/LV et un placebo (n = 105) ou le schéma 5-FU/LV et le bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines; n = 104). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à la progression de la maladie. L'âge global était de 71 ans. L'indice fonctionnel ECOG était de 0, de 1 et de 2 chez 28,2 %, 65,1 % et 6,7 % des patients, respectivement. L'ajout du bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines au schéma 5-FU/LV a donné lieu à des taux de réponse objective (TRO) supérieurs, à une SSP nettement plus longue et à une tendance vers une survie plus longue, comparativement au schéma chimiothérapeutique 5-FU/LV administré seul (voir tableau 23). Ces données sur l'efficacité concordent avec les résultats obtenus dans les études AVF2107g et AVF0780g.

Tableau 23. Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2192g

| | Traitement | Dose de départ | Schéma d'administration |
|--|--------------------------------|--|--|
| Groupe 1 | 5-fluorouracile Leucovorine | 500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v. | Administré 1 fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines |
| | Placebo | i.v. | Toutes les 2 semaines |
| Groupe 2 | 5-fluorouracile Leucovorine | 500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v. | Administré 1 fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines |
| | Bévacizumab | 5 mg/kg i.v. | Toutes les 2 semaines |
| 5-fluorouracile : bolus i.v. (injection lente) 1 heure après le début de la perfusion de leucovorine de 2 heures Leucovorine : perfusion i.v. sur 2 heures i.v. = par voie intraveineuse | | | |

Le bévacizumab en association avec le schéma chimiothérapeutique 5-FU/LV dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF0780g)

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II, à répartition aléatoire, sans insu et comparatif contre médicament actif, évaluant le bévacizumab en association avec le schéma 5-FU/LV en traitement de première intention du CCRm. Soixante et onze (71) patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un bolus du schéma 5-FU/LV ou le schéma 5-FU/LV et le bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu un bolus du schéma 5-FU/LV et du bévacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie. Les principaux critères d'évaluation de l'essai étaient le TRO et la SSP. L'ajout du bévacizumab, à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, au schéma 5-FU/LV a donné lieu à des TRO supérieurs, à une SSP plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le schéma 5-FU/LV administrée seule (*voir* tableau 24). Ces données sur l'efficacité concordent avec les résultats de l'étude AVF2107g.

Tableau 24. Résultats relatifs à l'efficacité dans les études AVF0780g et AVF2192g

| | AVF0780g | | | AVF2192g | |
|--|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| | 5-FU/LV | 5-FU/LV + bévacicumab ^a | 5-FU/LV + bévacicumab ^b | 5-FU/LV + placebo | 5-FU/LV + bévacicumab |
| Nombre de patients | 36 | 35 | 33 | 105 | 104 |
| <u>Survie globale</u> | | | | | |
| Médiane (mois) | 13,6 | 17,7 | 15,2 | 12,9 | 16,6 |
| IC à 95 % | | | | 10,35-16,95 | 13,63-19,32 |
| RRI ^c (IC à 95 %) | – | 0,52 (0,25-1,08) | 1,01 (0,53-1,91) | | 0,79 (0,56-1,10) |
| Valeur <i>p</i> | | 0,073 | 0,978 | | 0,16 |
| <u>Survie sans progression</u> | | | | | |
| Médiane (mois) | 5,2 | 9 | 7,2 | 5,5 | 9,2 |
| RRI (IC à 95 %) | | 0,44 (0,24-0,8) | 0,69 (0,38-1,25) | | 0,5 (0,34-0,73) |
| Valeur <i>p</i> | – | 0,0049 | 0,217 | | 0,0002 |
| <u>Taux de réponse global</u> | | | | | |
| Taux (pour cent) | 16,7 | 40 | 24,2 | 15,2 | 26 |
| IC à 95 % | 7,0-33,5 | 24,4-57,8 | 11,7-42,6 | 9,2-23,9 | 18,1-35,6 |
| Valeur <i>p</i> | | 0,029 | 0,43 | | 0,055 |
| <u>Durée de la réponse</u> | | | | | |
| Médiane (mois) | NA | 9,3 | 5 | 6,8 | 9,2 |
| 25 ^e -75 ^e percentile (mois) | 5,5-NA | 6,1-NA | 3,8-7,8 | 5,59-9,17 | 5,88-13,01 |

5-FU/LV = 5-fluorouracile et leucovorine; IC = intervalle de confiance; NA = non atteint; RRI = rapport des risques instantanés

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines

^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^c Comparativement au groupe témoin

Traitement adjuvant du cancer du côlon (CCa)

Étude BO17920

Cette étude de phase III, sans insu, à répartition aléatoire et à 3 groupes, a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab administré à une dose équivalant à 2,5 mg/kg/semaine aux 2 semaines en association avec le protocole FOLFOX4, ou aux 3 semaines en association avec le protocole XELOX comparativement à celles du protocole FOLFOX4 administré seul comme chimiothérapie adjuvante chez 3451 patients atteints d'un carcinome du côlon de stade II ou III à risque élevé.

On a observé un plus grand nombre de récurrences et de décès attribuables à la progression de la maladie dans les deux groupes recevant le bÉvacizumab comparativement au groupe témoin. L'objectif principal, soit la prolongation de la survie sans maladie (SSM) chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (n = 2867) par l'ajout du bÉvacizumab à l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie, n'a pas été atteint. Les rapports de risque instantanés de la SSM étaient de 1,17 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,98-1,39) pour le groupe FOLFOX4 et bÉvacizumab et de 1,07 (IC à 95 % : 0,90-1,28) pour le groupe XELOX et bÉvacizumab. Au moment de la date limite clinique du suivi de fin de l'étude (qui était fixée à 2 ans après l'analyse primaire de la SSM et à au moins 5 ans après la répartition aléatoire du dernier patient), le rapport des risques instantanés non stratifié pour la SG était de 1,27 (IC à 95 % : 1,03-1,57) pour le groupe FOLFOX4 et bÉvacizumab et de 1,15 (IC à 95 % : 0,93-1,42) pour le groupe XELOX et bÉvacizumab en comparaison avec le groupe recevant seulement le protocole FOLFOX.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, métastatique ou récidivant

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ajout du bÉvacizumab à une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel chez des patients atteints d'un CPNPC dans le cadre des études E4599 et AVF0757g.

Étude E4599

Cette étude clinique multicentrique, sans insu, à répartition aléatoire et comparative contre médicament actif, avait pour but d'évaluer le bÉvacizumab comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé, métastatique ou récidivant qui, d'après les résultats d'un examen histologique, n'était pas formé de cellules majoritairement épidermoïdes.

Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel à raison de 200 mg/m² et carboplatine [ASC = 6,0] [PC], tous les deux administrés par perfusion intraveineuse [i.v.]) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines (6 cycles au maximum), ou le schéma PC en association avec le bÉvacizumab, à raison de 15 mg/kg en perfusion i.v., le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. Après six cycles de chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel ou lors de l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bÉvacizumab et carboplatine-paclitaxel ont continué à recevoir le bÉvacizumab en monothérapie toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie. Huit cent soixante-dix-huit (878) patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes de traitement.

L'association carboplatine-paclitaxel est l'un des traitements standard utilisés dans les grands centres d'oncologie au Canada pour le CPNPC.

Pendant l'étude, 32,2 % (136/422) des patients recevant le traitement à l'étude se sont vu administrer le bÉvacizumab 7 à 12 fois et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu le bÉvacizumab 13 fois ou plus.

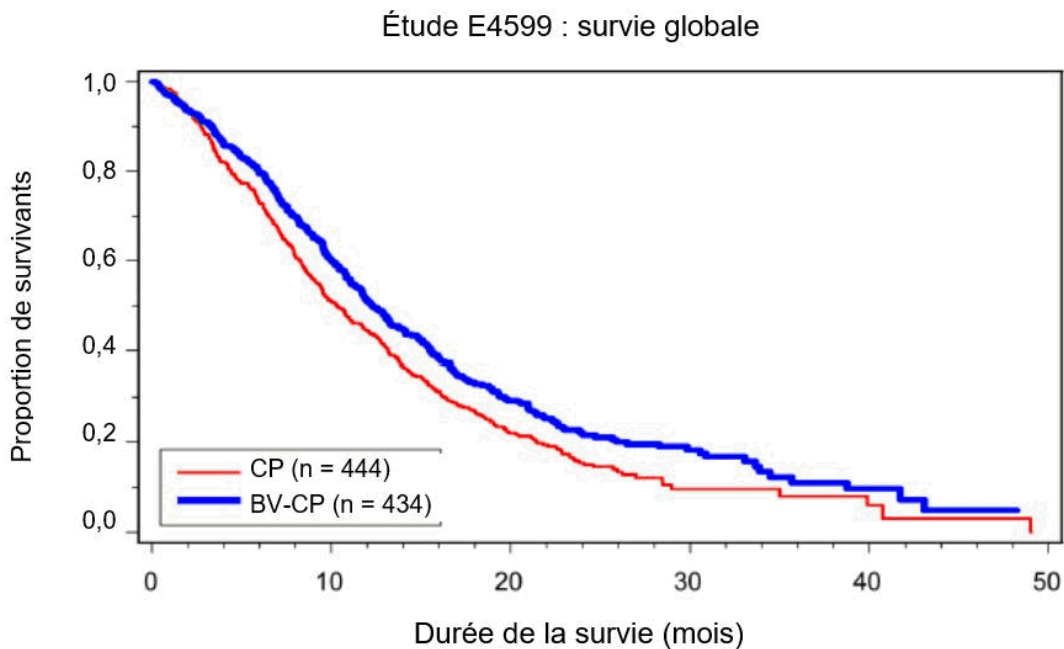
Le critère d'évaluation principal était la durée de la survie. Les résultats sont présentés au tableau 25.

Tableau 25. Résultats relatifs à l'efficacité pour l'étude E4599

| | Groupe 1 Carboplatine- paclitaxel | Groupe 1 Carboplatine-paclitaxel + bévacicumab à 15 mg/kg toutes les 3 semaines |
|-------------------------------|---|--|
| <u>Nombre de patients</u> | 444 | 434 |
| <u>Survie globale</u> | | |
| Médiane (mois) | 10,3 | 12,3 |
| RRI | | 0,80 ($p = 0,003$) IC à 95 % (0,69-0,93) |
| <u>Taux de réponse global</u> | | |
| Taux (pour cent) | 12,9 | 29,0 ($p < 0,0001$) |

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

Figure 4. Étude E4599 : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (tous les patients répartis aléatoirement)



Une analyse exploratoire des divers sous-groupes de patients a révélé que le traitement par le bévacizumab n'avait entraîné aucune prolongation de la survie chez les sujets de sexe féminin. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la survie dans les sous-groupes a été le suivant : 0,99 (IC à 95 % : 0,79-1,25; $p = 0,95$) chez les femmes; 0,91 (IC à 95 % : 0,72-1,14) chez les sujets de 65 ans ou plus; et 0,96 (IC à 95 % : 0,73-1,26) chez les sujets ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 % dans les 6 mois avant l'instauration du traitement.

Dans une analyse exploratoire dont les paramètres avaient été précisés au préalable, la prolongation de la survie n'était pas uniforme dans les différents sous-groupes définis en fonction des sous-types histologiques. Dans cette étude, la majorité des patients (69,3 %) présentaient un

adénocarcinome, et il s'agissait du seul sous-groupe jugé assez important pour permettre de tirer une conclusion concernant la SG. Selon une analyse exploratoire, l'ampleur de l'effet bénéfique du bévacicumab sur la SG était inférieure dans le sous-groupe de patients ne présentant pas d'adénocarcinome. Le RRI pour la survie dans les divers sous-groupes définis en fonction des sous-types histologiques était le suivant : adénocarcinome – RRI de 0,69 (IC à 95 % : 0,58-0,83); carcinome épidermoïde – RRI de 0,00 (IC à 95 % : 0,00; –); carcinome indifférencié à grandes cellules – RRI de 1,15 (IC à 95 % : 0,60-2,24); carcinome bronchioalvéolaire – RRI de 1,48 (IC à 95 % : 0,57-3,89); CPNPC non précisé autrement – RRI de 1,16 (IC à 95 % : 0,84-1,61); et autres – RRI de 0,92 (IC à 95 % : 0,43-1,98).

Tableau 26. Sous-types histologiques dans l'étude E4599

| | CP n = 442 n (%) | BV15 + CP n = 433 n (%) | Total n = 875 n (%) |
|---|---|--|--|
| Adénocarcinome | 302 (68,3 %) | 300 (69,3 %) | 602 (68,8 %) |
| Carcinome épidermoïde | 2 (0,5 %) | 1 (0,2 %) | 3 (0,3 %) |
| Carcinome indifférencié à grandes cellules | 30 (6,8 %) | 18 (4,2 %) | 48 (5,5 %) |
| Cancer bronchioalvéolaire (BAC) | 11 (2,5 %) | 12 (2,8 %) | 23 (2,6 %) |
| CPNPC, non précisé autrement | 86 (19,5 %) | 79 (18,2 %) | 165 (18,9 %) |
| Autres | 11 (2,5 %) | 23 (5,3 %) | 34 (3,9 %) |

Étude AVF0757g

Le plan de l'étude de phase III déterminante (étude E4599) était fondé sur les résultats d'une étude de soutien de phase II menée précédemment, l'étude AVF0757g. Dans le cadre de cette étude de phase II multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire, 99 patients ont été répartis dans 3 groupes de traitement : 32 patients ont été assignés au groupe témoin sous carboplatine-paclitaxel (CP), 32, au groupe recevant 7,5 mg/kg de bévacicumab toutes les 3 semaines et le schéma carboplatine-paclitaxel (BV7,5 + CP) et 35 autres, au groupe recevant 15 mg/kg de bévacicumab toutes les 3 semaines et le schéma carboplatine-paclitaxel (BV15 + CP). L'étude AVF0757g avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du bévacicumab en association avec une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel chez des patients présentant un CPNPC localement avancé, métastatique ou récidivant.

On a relevé des déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales et démographiques, notamment dans la proportion d'hommes et de femmes, de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 et des cas où la maladie était présente depuis moins d'un an, dans la prépondérance de cellules épidermoïdes établie à l'examen histologique, dans le stade

du cancer (IIIb et IV) et dans les antécédents de traitement anticancéreux. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le temps écoulé avant la progression de la maladie et le taux de meilleure réponse confirmée tant par l'investigateur que par un centre d'évaluation indépendant (CÉI) effectuant l'évaluation en aveugle. Bien que d'après l'évaluation du CÉI, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint, le temps écoulé avant la progression tendait vers une amélioration (7,0 vs 6,0 mois) et c'était aussi le cas du taux de réponse (40 % vs 31 %) dans le groupe de patients sous 15 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie entre les patients du groupe recevant 15 mg/kg et ceux du groupe témoin (14,4 vs 13,3 mois). Cependant, 19 des 32 patients ayant été assignés au groupe témoin sont passés à un groupe recevant le bévacizumab après la progression de la maladie.

Dans cette étude, la fréquence des cas graves ou mortels d'hémorragie pulmonaire a été de 31 % (4 sur 13) chez les patients traités par le bévacizumab et atteints d'un carcinome épidermoïde et de 4 % (2 sur 53) chez les patients traités par le bévacizumab et atteints d'un carcinome de type autre qu'épidermoïde. Le sous-groupe de sujets atteints d'un carcinome épidermoïde semblait présenter un risque accru d'effets toxiques et a été exclu de l'étude E4599. La fréquence de la plupart des manifestations indésirables graves, notamment l'hypertension et la protéinurie, était semblable à celle observée dans l'étude déterminante E4599. On a considéré que les autres effets indésirables (céphalées, infections des voies respiratoires, épistaxis, fièvre et éruption cutanée) pouvaient être maîtrisés.

Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine

Étude AVF4095g

L'innocuité et l'efficacité du bévacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine, et n'ayant pas d'antécédents de chimiothérapie en contexte de récurrence ni de traitement par le bévacizumab ont été évaluées dans une étude de phase III comparative avec placebo et menée à double insu après répartition aléatoire (AVF4095g). Cette étude a comparé l'ajout du bévacizumab à une chimiothérapie composée de carboplatine et de gemcitabine, suivie d'une monothérapie d'entretien par le bévacizumab jusqu'à la progression de la maladie, à l'administration d'une chimiothérapie composée de carboplatine et de gemcitabine seulement.

Les patientes admises à cette étude étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primaire ou d'un cancer des trompes de Fallope confirmé par une analyse histologique et ayant récidivé plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine. Elles n'avaient pas encore reçu de chimiothérapie contre cette récurrence et n'avaient pas d'antécédents de traitement par le bévacizumab ni par un autre inhibiteur du VEGF ou un agent ciblant le récepteur du VEGF.

Le bévacizumab a été administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine pendant 6 à 10 cycles, suivis de l'administration continue de bévacizumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie. Les caractéristiques démographiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Au début de l'étude, toutes les patientes sauf une avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. L'âge médian des patientes réparties aléatoirement était de 61 ans (min.-max. : 28-87 ans). La majorité des patientes avaient moins de 65 ans (63 %), et 37 % des patientes étaient âgées de 65 ans ou plus. Les patientes étaient pour la plupart blanches

(90,9 %), et un nombre égal de patientes d'origine asiatique et de patientes noires ou afro-américaines ont été recrutées (3,1 % pour chacune de ces origines ethniques); 2 patientes (0,4 %) étaient natives d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique.

Les facteurs de stratification étaient le temps écoulé entre la dernière chimiothérapie à base de sels de platine et la récurrence (de 6 à 12 mois vs plus de 12 mois) et les antécédents de chirurgie de réduction tumorale contre la récurrence du cancer endothélial de l'ovaire, du cancer péritonéal primaire ou du cancer des trompes de Fallope (oui vs non). Au total, 484 patientes dont la maladie était mesurable ont été réparties aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir :

- le carboplatine (ASC₄, jour 1) et la gemcitabine (1000 mg/m² les jours 1 et 8) ainsi qu'un placebo en concomitance toutes les 3 semaines durant 6 à 10 cycles, puis un placebo seulement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique inacceptable;
- le carboplatine (ASC₄, jour 1) et la gemcitabine (1000 mg/m² les jours 1 et 8) ainsi qu'AVASTIN en concomitance (15 mg/kg le jour 1) toutes les 3 semaines durant 6 à 10 cycles, puis le bévécizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique inacceptable.

Le paramètre principal était la SSP selon l'évaluation effectuée par l'investigateur à l'aide des critères RECIST. Les paramètres d'évaluation additionnels incluaient la réponse objective, la durée de la réponse, l'innocuité et la SG. Un examen indépendant des résultats relatifs au paramètre principal a également été effectué, et les conclusions de cet examen concordaient avec la SSP évaluée par l'investigateur et le TRO. Aucun bienfait sur le plan de la SG n'a été démontré dans cette étude.

Les résultats de cette étude sont présentés au tableau 27.

Tableau 27. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude AVF4095g

| Survie sans progression | | |
|---|--|--|
| | Évaluation par l'investigateur ¹ | |
| | Placebo + carboplatine- gemcitabine (n = 242) | Bévécizumab + carboplatine- gemcitabine (n = 242) |
| SSP médiane (mois) | 8,4 | 12,4 |
| RRI (IC à 95 %) | 0,484 [0,388-0,605] | |
| Valeur p | < 0,0001 | |
| Taux de réponse objective | | |
| | Évaluation par l'investigateur | |
| | Placebo + carboplatine- gemcitabine (n = 242) | Bévécizumab + carboplatine- gemcitabine (n = 242) |
| Pourcentage de patientes ayant eu une réponse objective | 57,4 % | 78,5 % |

| | | |
|--|--|--|
| Valeur <i>p</i> | < 0,0001 | |
| Survie globale (analyse provisoire)² | | |
| | Placebo + carboplatine- gemcitabine (n = 242) | Bévacizumab + carboplatine-gemcitabine (n = 242) |
| SG médiane (mois) | 29,9 | 35,5 |
| RRI (IC à 95 %) | 0,751 [0,537-1,052] | |
| Valeur <i>p</i> | 0,094 | |
| Survie globale (analyse finale)³ | | |
| | Placebo + carboplatine- gemcitabine (n = 242) | Bévacizumab + carboplatine- gemcitabine (n = 242) |
| SG médiane (mois) | 32,9 | 33,6 |
| RRI (IC à 95 %) | 0,952 [0,771-1,176] | |
| Valeur <i>p</i> | 0,6479 | |

IC = intervalle de confiance; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; RRI = rapport des risques instantanés

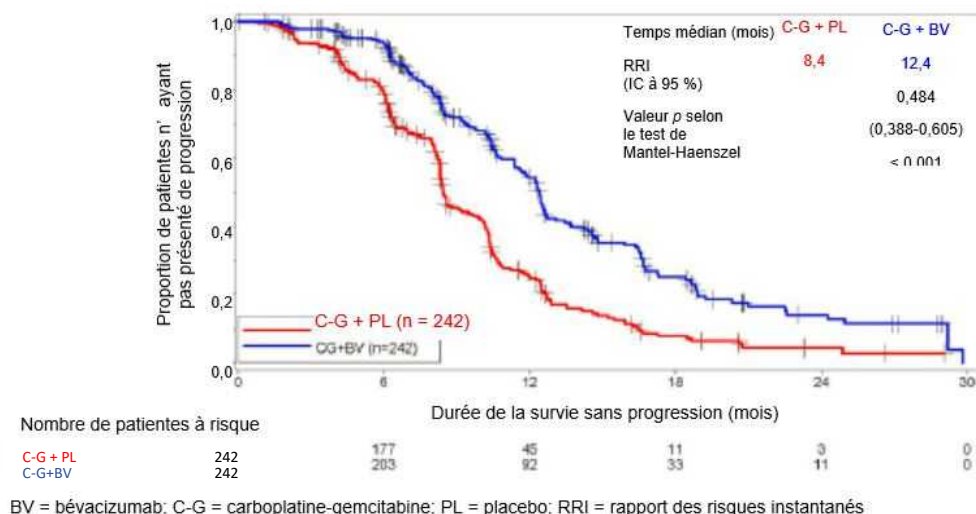
¹ Analyse principale.

² Une analyse stratifiée provisoire de la SG qui était précisée dans le protocole de l'étude a été réalisée lorsqu'environ 29 % des patientes étaient décédées; le test a été effectué à un seuil de 0,001 au moment de l'analyse provisoire de la SG.

³ L'analyse stratifiée finale de la SG a été effectuée lorsqu'environ 73 % des patientes étaient décédées ($\alpha = 0,001$). Aucun bienfait sur le plan de la SG n'a été démontré dans cette étude.

Le taux global d'erreur de type I pour le test bilatéral du paramètre d'évaluation principal (SSP) a été contrôlé à un seuil de $\alpha = 0,05$. Une seule analyse provisoire de la futilité avait été prévue pour le paramètre d'évaluation principal, soit la SSP. En conséquence, le seuil total de $\alpha = 0,05$ a été réservé à l'analyse finale de la SSP. Afin de préserver le taux d'erreur par expérience pour la réponse objective et la SG, une procédure hiérarchique a été suivie pour tester les hypothèses se rapportant à ces deux paramètres d'évaluation. Plus précisément, le TRO a été testé à un seuil de $\alpha = 0,05$. Si le groupe du traitement actif avait été déclaré supérieur au groupe témoin pour le TRO, la SG aurait alors été testée à un seuil de $\alpha = 0,05$. La SG provisoire a été testée à un seuil de $\alpha = 0,001$ et la SG finale, à un seuil de $\alpha = 0,049$.

Figure 5. Diagramme de Kaplan Meier des estimations de la survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur, avec censure des traitements non précisés dans le protocole chez les patientes réparties aléatoirement



Source : Biostatistics(yingy) pgm//onco/avf/avf4095g/csr/programs/g_km)

Base de données (verrouillée le 3 fév. 2011)

: généré le 1^{er} mars 2011 Page 1 de 1

Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer primaire du péritoine, récidivants et résistants aux sels de platine

Étude MO22224 (AURELIA)

L'étude MO22224 a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacicumab en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine. Il s'agissait d'une étude sans insu de phase III, à répartition aléatoire, avec deux groupes comparant l'association du bévacicumab et d'une chimiothérapie (CT + BV) à une chimiothérapie seule (CT).

Au total, 361 patientes ont été inscrites à l'étude; elles ont reçu soit une chimiothérapie (à la discrétion de l'investigateur, les patientes ont reçu l'un des 3 agents de chimiothérapie [paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée (DLP)]) en monothérapie ou en association avec le bévacicumab :

- Groupe CT (chimiothérapie seule)
- Paclitaxel à raison de 80 mg/m² en perfusion intraveineuse (i.v.) d'une heure les jours 1, 8, 15 et 22 aux 4 semaines
- Topotécan à raison de 4 mg/m² en perfusion i.v. de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 aux 4 semaines; une dose de 1,25 mg/m² pouvait aussi être administrée sur 30 minutes les jours 1 à 5 aux 3 semaines

- DLP à raison de 40 mg/m² en perfusion i.v. à une vitesse de 1 mg/min le jour 1 seulement, aux 4 semaines; après le cycle 1, le médicament pouvait être administré en perfusion d'une heure
- Groupe CT + BV (chimiothérapie en association avec le bévaccizumab)
- La chimiothérapie choisie était associée au bévaccizumab en perfusion i.v. de 10 mg/kg aux 2 semaines (ou de 15 mg/kg aux 3 semaines si le bévaccizumab était administré en association avec le topotécan à raison de 1,25 mg/m² les jours 1 à 5 aux 3 semaines)

Les patientes inscrites à l'étude recevaient le traitement jusqu'à progression de leur maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables ou encore jusqu'à ce qu'elles demandent à être retirées de l'étude.

Les patientes admissibles à l'étude étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire qui avait progressé dans les six mois suivant un traitement par sels de platine. Si la patiente avait été auparavant incluse dans un essai avec insu portant sur un agent antiangiogénique, elle était inscrite dans la même strate que les patientes dont on savait qu'elles avaient déjà reçu un agent antiangiogénique. Les patientes atteintes d'une maladie réfractaire (c.-à-d. dont la maladie avait progressé pendant un traitement antérieur par sels de platine) étaient exclues de l'étude.

Après répartition aléatoire, les patientes étaient stratifiées en fonction des facteurs suivants : la chimiothérapie choisie (paclitaxel, topotécan ou DLP), un traitement antérieur par un agent antiangiogénique (oui ou non) et la durée de l'intervalle sans sels de platine (< 3 mois ou 3 à 6 mois).

Le critère d'évaluation principal était la SSP reposant sur l'évaluation de l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires étaient le TRO reposant sur l'évaluation de l'investigateur et la SG.

Les caractéristiques démographiques initiales des patientes étaient bien équilibrées entre le groupe CT et le groupe CT et BV. Presque toutes les patientes étaient de race blanche. L'âge médian était de 61,0 ans (min.-max. : 25 à 84 ans) et 36,8 % des patientes avaient 65 ans ou plus. La majorité des patientes des 2 groupes avaient un indice fonctionnel (IF) ECOG de 0 (CT : 56,4 % vs CT et BV : 61,2 %). Le pourcentage de patientes ayant un IF ECOG de 1 ou ≥ 2 était de 38,7 % et de 5,0 %, respectivement, dans le groupe CT, et de 29,8 % et 9,0 %, respectivement, dans le groupe CT et BV.

L'ajout du bévaccizumab à la chimiothérapie a produit une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur, résultat qui a été corroboré par une analyse indépendante rétrospective. Les résultats de l'étude concernant la population en ITT (intention de traiter) sont présentés au tableau 28 et à la figure 6. Les résultats relatifs aux différentes cohortes de chimiothérapie sont présentés au tableau 29.

Tableau 28. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude MO22224 (AURELIA)

| Critère d'évaluation principal | | |
|---|--------------------------------|-------------------|
| Survie sans progression | | |
| | Évaluation par l'investigateur | |
| | CT (n = 182) | CT + BV (n = 179) |
| N ^{bre} (%) de patientes ayant présenté une manifestation | 168 (92,3 %) | 140 (78,2 %) |
| Médiane (mois) | 3,4 | 6,8 |
| RRI* (IC à 95 %) | 0,384 (0,300-0,491) | |
| Valeur p** | < 0,0001 | |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| Taux de réponse objective | | |
| | Évaluation par l'investigateur | |
| | CT (n = 182) | CT + BV (n = 179) |
| N ^{bre} de patientes dont la maladie était mesurable au départ | 144 | 142 |
| Pourcentage de patientes ayant eu une réponse objective | 18 (12,5 %) | 40 (28,2 %) |
| Durée médiane de la réponse | 5,4 | 9,4 |
| Survie globale (analyse finale) | | |
| | CT (n = 182) | CT + BV (n = 179) |
| N ^{bre} (%) de patientes décédées | 136 (74,7 %) | 128 (71,5 %) |
| SG médiane (mois) | 13,3 | 16,6 |
| RRI* (IC à 95 %) | 0,887 (0,691-1,140) | |

CT = chimiothérapie seule; CT + BV = chimiothérapie associée au bévacizumab; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

* Fondé sur un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox avec ajustement pour tenir compte des trois facteurs de stratification utilisés lors de la répartition aléatoire (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécan ou DLP], traitement anti-angiogénique antérieur [oui ou non] et intervalle sans traitement par sels de platine [< 3 mois; 3 à 6 mois])

** Valeur p fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié bilatéral avec ajustement pour tenir compte des facteurs de stratification suivants : chimiothérapie choisie (paclitaxel, topotécan ou DLP), traitement anti-angiogénique antérieur (oui ou non) et intervalle sans traitement par sels de platine (< 3 mois; 3 à 6 mois)

Figure 6. Diagramme de Kaplan-Meier de la survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur chez les patientes réparties aléatoirement

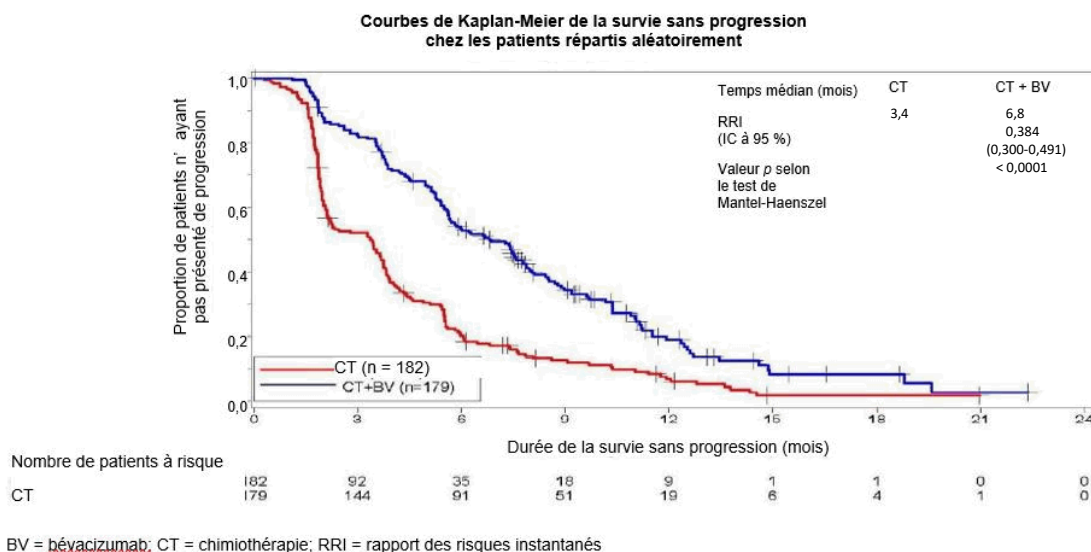


Tableau 29. Résultats relatifs à l'efficacité dans les différentes cohortes de chimiothérapie de l'étude MO22224 (AURELIA)

| Paramètre d'efficacité | Paclitaxel | | Topotécán | | DLP | |
|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| | CT ^b (n = 55) | CT ^b + bévacizumab (n = 60) | CT ^b (n = 63) | CT ^b + bévacizumab (n = 57) | CT ^b (n = 64) | CT ^b + bévacizumab (n = 62) |
| SSP selon l'investigateur | | | | | | |
| N ^{bre} (%) de patientes ayant présenté une manifestation | 50 (90,9 %) | 39 (65,0 %) | 57 (90,5 %) | 45 (78,9 %) | 61 (95,3 %) | 56 (90,3 %) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 3,9 (3,5-5,5) | 9,6 (7,8-11,5) | 2,1 (1,9-2,3) | 6,2 (5,3-7,6) | 3,5 (1,9-3,9) | 5,1 (3,9-6,3) |
| RRI (IC à 95 %) ^a | 0,47 (0,31-0,72) | | 0,24 (0,15-0,38) | | 0,47 (0,32-0,71) | |
| Survie globale | | | | | | |
| N ^{bre} (%) de patientes décédées | 41 (74,5 %) | 36 (60,0 %) | 43 (68,3 %) | 44 (77,2 %) | 52 (81,3 %) | 48 (77,4 %) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 13,2 (8,2-19,7) | 22,4 (16,7-26,7) | 13,3 (10,4-18,3) | 13,8 (11,0-18,3) | 14,1 (9,9-17,8) | 13,7 (11,0-18,3) |
| RRI (IC à 95 %) ^a | 0,64 (0,41-1,01) | | 1,12 (0,73-1,73) | | 0,94 (0,63-1,42) | |

| Paramètre d'efficacité | Paclitaxel | | Topotécán | | DLP | |
|---|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| | CT ^b (n = 55) | CT ^b + bévacizumab (n = 60) | CT ^b (n = 63) | CT ^b + bévacizumab (n = 57) | CT ^b (n = 64) | CT ^b + bévacizumab (n = 62) |
| Taux de réponse objective | | | | | | |
| Nombre de patientes dont la maladie était mesurable au départ | 43 | 45 | 50 | 46 | 51 | 51 |
| Taux, % (IC à 95 %) | 30 (17-44) | 53 (39-68) | 2 (0-6) | 17 (6-28) | 8 (0-15) | 16 (6-26) |
| Durée médiane de la réponse (mois) | 6,8 | 11,6 | NE | 5,2 | 4,6 | 8,0 |

^a Fondé sur un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox avec ajustement pour tenir compte des trois facteurs de stratification utilisés lors de la répartition aléatoire (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécán ou DLP], traitement anti-angiogénique antérieur [oui ou non] et intervalle sans traitement par sels de platine [< 3 mois; 3 à 6 mois])

^b Chimiothérapie

DLP = doxorubicine liposomale pégylée; IC = intervalle de confiance; NE = non évaluable; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression

Gliome malin (grade IV de l'OMS) – glioblastome

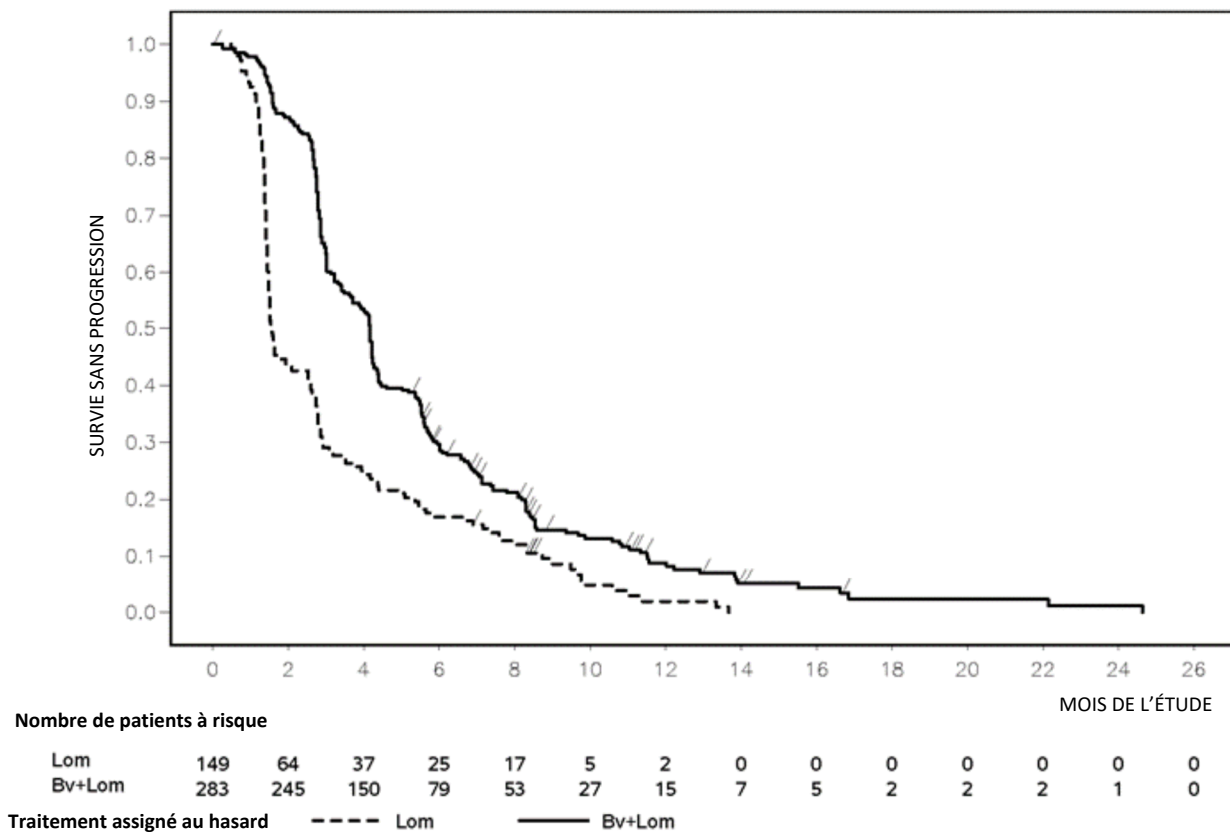
Étude EORTC 26101

Des patients atteints d'un glioblastome traité auparavant ont participé à une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu visant à comparer l'association bévacizumab-lomustine avec la lomustine. Un total de 432 patients ayant présenté une première progression après le traitement par radiothérapie et le témozolomide ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le bévacizumab (perfusion i.v. de 10 mg/kg toutes les 2 semaines; n = 283) associé à la lomustine (toutes les 6 semaines; 90 mg/m² [dose maximale : 160 mg] pendant le premier cycle; la dose pouvait être augmentée jusqu'à 110 mg/m² [dose maximale : 200 mg] à partir du deuxième cycle en l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle) ou la lomustine (110 mg/m² [dose maximale : 200 mg] toutes les 6 semaines; n = 149) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (0 vs > 0), l'utilisation de stéroïdes (oui vs non), le diamètre tumoral le plus long (≤ 40 vs > 40 mm) et l'établissement de soins. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SG. Les principaux paramètres secondaires comprenaient la SSP et le TRO évalués par l'investigateur. La réponse tumorale a été évaluée au moyen des critères modifiés RANO (*Response Assessment in Neuro-oncology*).

L'âge médian des patients était de 57,0 ans dans le groupe bévacizumab-lomustine, et de 59,0 ans dans le groupe lomustine. Globalement, 24,8 % des patients avaient 65 ans ou plus. La majorité des patients (60,4 % du groupe bévacizumab-lomustine et 61,1 % du groupe lomustine) étaient des hommes.

Aucune différence n'a été notée quant à la SG (RRI : 0,91, $p = 0,4578$); par conséquent, tous les paramètres secondaires relatifs aux résultats peuvent être interprétés de manière descriptive seulement. La SSP s'est avérée plus longue parmi les patients ayant reçu l'association bévacizumab-lomustine que parmi ceux ayant reçu la lomustine en monothérapie; d'après les résultats évalués sans insu par l'investigateur, la SSP médiane était de 4,2 mois vs 1,5 mois (RRI : 0,52 [IC à 95 % : 0,41 à 0,64]). Les résultats sont présentés à la figure 7. Parmi les 399 patients atteints d'une maladie mesurable, le TRO était de 26 % chez ceux ayant reçu l'association bévacizumab-lomustine et de 6 % chez ceux ayant reçu la lomustine en monothérapie. Un comité d'évaluation central en aveugle a mené une analyse rétrospective de la SSP des sujets pour qui on disposait de renseignements sur le diagnostic (91,2 % et 95,3 % de sujets ayant reçu l'association bévacizumab-lomustine et la lomustine en monothérapie, respectivement) : la SSP médiane était de 2,8 mois vs 1,5 mois (RRI : 0,53 [IC à 95 % : 0,42 à 0,66]).

Figure 7. Survie sans progression évaluée par l'investigateur lors de l'étude EORTC 26101



Parmi les patients prenant des corticostéroïdes au début de l'étude (50,5 % dans le groupe bévacizumab-lomustine et 49,7 % dans le groupe lomustine), plus de patients les ont arrêtés dans le groupe bévacizumab-lomustine que dans le groupe lomustine (23,1 % vs 12,2 %).

Études menées auprès d'enfants

Étude BO20924 (Bernie)

Une étude de phase II à répartition aléatoire (BO20924) a été menée auprès de 154 patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans et présentant un rhabdomyosarcome métastatique ou un sarcome non rhabdomyosarcome des tissus mous nouvellement diagnostiqué; ces patients ont reçu le traitement standard (traitement d'induction IVADO/IVA ± traitement local suivi d'un traitement d'entretien par la vinorelbine et le cyclophosphamide) avec ou sans bévacizumab (à 2,5 mg/kg/semaine) pendant environ 18 mois.

Au moment de l'analyse principale définitive, le critère d'évaluation principal de la survie sans manifestation (SSM) évalué lors d'un examen central indépendant n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement, le rapport des risques instantanés (RRI) étant de 0,93 (IC à 95 % : 0,61-1,41).

Étude BO25041 (Herby)

Une étude de phase II à répartition aléatoire (BO25041) a été menée auprès de 121 patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans qui présentaient un gliome de haut grade dans la région sus-tentorielle ou sous-tentorielle du cervelet ou du pédoncule cérébelleux, nouvellement diagnostiqué. Ces patients ont reçu une radiothérapie (RT) postopératoire et un traitement adjuvant par le témozolomide (T) avec ou sans bévacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines par voie i.v.).

L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une prolongation significative de la SSM (évaluée par un comité central d'examen des analyses radiologiques) avec l'ajout du bévacizumab au schéma RT/T par rapport au schéma RT/T seul (RRI : 1,44; IC à 95 % : 0,90-2,30).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Albumine : Chez le singe cynomolgus mâle, l'administration de bévacizumab à raison de 10 mg/kg 2 fois par semaine ou de 50 mg/kg 1 fois par semaine pendant 26 semaines a été associée à une baisse statistiquement significative du taux d'albumine et du rapport albumine-globuline ainsi qu'à une augmentation du taux de globulines. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt de l'exposition. Les paramètres étant restés dans la plage de valeurs normales de référence pour ces critères d'évaluation, les variations n'ont pas été considérées comme cliniquement importantes.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène ou mutagène du bévacizumab.

Hémostase : Les études non cliniques de toxicologie d'une durée maximale de 26 semaines chez le singe cynomolgus n'ont révélé aucune modification des paramètres hématologiques ou de la coagulation, y compris la numération plaquettaire, le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée. Un modèle d'hémostase chez le lapin, utilisé pour évaluer l'effet du bévacizumab sur la formation de thrombus, n'a montré aucune altération du temps de formation d'un caillot sanguin ni des autres paramètres hématologiques, comparativement au

traitement par l'excipient du bévacizumab.

Hypertension : Administré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg 2 fois par semaine à des singes cynomolgus, le bévacizumab n'a pas exercé d'effet sur la tension artérielle.

Développement épiphysaire : Lors d'études d'une durée maximale de 26 semaines menées chez des singes cynomolgus, le bévacizumab a été associé à une dysplasie épiphysaire. La dysplasie épiphysaire était principalement caractérisée par un épaississement du cartilage de conjugaison, la formation d'une plaque osseuse sous-chondrale et l'inhibition de l'envahissement vasculaire du cartilage de conjugaison. Cet effet s'est produit à des doses \geq 0,8 fois la dose thérapeutique chez l'humain et à des taux d'exposition légèrement inférieurs à l'exposition clinique prévue chez l'humain, d'après les concentrations sériques moyennes. Il faut noter, toutefois, que la dysplasie épiphysaire a uniquement été observée chez des animaux en croissance active, avec des cartilages de conjugaison ouverts.

Fonction rénale : Chez le singe cynomolgus normal, le bévacizumab administré 1 ou 2 fois par semaine pendant une durée maximale de 26 semaines n'a pas eu d'effet mesurable sur la fonction rénale. Il ne s'est pas non plus accumulé dans les reins de lapins à la suite de l'administration de 2 doses allant jusqu'à 100 mg/kg (environ 80 fois la dose clinique proposée).

Des études de toxicité approfondies chez le lapin, portant sur des modèles de dysfonctionnement rénal, ont montré que le bévacizumab n'exacerbait pas l'atteinte rénale glomérulaire provoquée par l'albumine sérique bovine ni l'atteinte tubulaire rénale attribuable au cisplatine.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude spécifique n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet du bévacizumab sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes génitaux mâles n'a été observé lors des études de toxicité à doses répétées chez les singes cynomolgus.

L'inhibition de la fonction ovarienne était caractérisée par des diminutions du poids des ovaires ou de l'utérus et du nombre de corps jaunes, une réduction de la prolifération endométriale et une inhibition de la maturation folliculaire chez les singes cynomolgus femelles traitées par le bévacizumab pendant 13 ou 26 semaines. Les doses associées à cet effet étaient au moins 4 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain ou au moins 2 fois supérieures à l'exposition prévue chez l'humain, d'après les concentrations sériques moyennes relevées chez les femelles. Chez la lapine, l'administration de 50 mg/kg de bévacizumab a entraîné une diminution importante du poids des ovaires et du nombre de corps jaunes. Les résultats obtenus chez la femelle du singe et la lapine étaient réversibles à l'arrêt du traitement. L'inhibition de l'angiogenèse à la suite de l'administration de bévacizumab risque d'avoir un effet nocif sur la fertilité des femelles.

Cicatrisation des plaies : On a étudié les effets du bévacizumab sur la cicatrisation des plaies circulaires chez le lapin. Chez cet animal, la ré-épithélisation de la plaie était retardée après l'administration de 5 doses de bévacizumab allant de 2 à 50 mg/kg sur une période de 2 semaines. Ces effets avaient tendance à être liés à la dose. L'ampleur de l'effet sur la cicatrisation de la plaie était semblable à celle observée avec l'administration de corticostéroïdes. À l'arrêt du traitement par 2 mg/kg ou 10 mg/kg de bévacizumab, les plaies se sont complètement refermées. La dose de 2 mg/kg était approximativement équivalente à la dose clinique proposée. Un modèle de cicatrisation des plaies linéaires plus sensible a aussi été étudié chez le lapin. Trois doses de bévacizumab allant de 0,5 à 2 mg/kg ont réduit

sensiblement la résistance à la tension des plaies (l'effet était fonction de la dose) et entraîné invariablement un retard de la cicatrisation de la plaie. La dose la plus basse (0,5 mg/kg) était 5 fois inférieure à la dose clinique proposée.

Comme on a observé des effets sur la cicatrisation des plaies chez le lapin à des doses inférieures à la dose clinique proposée, il faut envisager que le bévacizumab puisse nuire à la cicatrisation des plaies chez l'humain.

Chez le singe cynomolgus, les effets du bévacizumab sur la cicatrisation d'une plaie linéaire étaient très variables et aucune relation dose-effet n'a pu être mise en évidence.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'^{Pr}AVASTIN® (fioles de 100 mg et de 400 mg – solution à 25 mg/mL pour perfusion), numéro de contrôle 273329, Hoffmann-La Roche Limitée, datée du 4 août 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrZIRABEV^{MD}

bévacizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Zirabev** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Zirabev** sont disponibles.

Zirabev est un médicament biologique similaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence PrAvastin[®]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente a déjà été autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires** : Zirabev n'est pas conçu pour être injecté dans l'œil et ne doit être utilisé que selon les directives ayant fait l'objet de son autorisation. Des effets secondaires touchant l'œil et l'organisme dans son ensemble ont été observés chez certains patients ayant reçu Zirabev en injection dans un œil ou les deux yeux.
- **Perforations gastro-intestinales** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou les intestins), qui peut être mortelle. Dans un tel cas, il faut arrêter le traitement par Zirabev. La perforation gastro-intestinale peut se produire en tout temps pendant le traitement. Les symptômes comprennent la douleur abdominale, la constipation et les vomissements.
- **Complications de la cicatrisation des plaies** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une déhiscence de plaie (ouverture et problème de cicatrisation de la plaie), qui peut être mortelle. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par Zirabev pendant un mois après une chirurgie ou jusqu'à ce que la plaie ait entièrement cicatrisé. Il faut interrompre le traitement par Zirabev au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente.
- **Hémorragie** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une hémorragie grave, voire mortelle, qui comprend, entre autres, une toux avec crachement de sang, des saignements dans l'estomac, des vomissements de sang, des saignements dans le cerveau, des saignements de nez et des saignements dans le vagin. Ces manifestations se sont produites jusqu'à cinq fois plus souvent chez les personnes traitées par Zirabev que chez celles qui ont reçu une chimiothérapie seulement. Les personnes qui ont craché du sang récemment (une demi-cuillère à thé de sang rouge ou plus) et qui présentent une hémorragie grave ne doivent pas recevoir Zirabev. En cas de saignement grave (c.-à-d. qui exige une attention médicale), le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente.

Pourquoi utilise-t-on Zirabev?

- **Cancer du côlon:** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (chimiothérapie à base de 5-fluorouracile [5-FU] administrée par voie intraveineuse) dans le traitement des personnes ayant reçu pour la première fois un diagnostic de cancer colorectal métastatique. Le cancer colorectal métastatique est un cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé à d'autres organes du corps.
- **Cancer du poumon:** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) dans le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Le cancer du poumon non à petites cellules métastatique est un cancer des poumons qui s'est propagé à d'autres organes du corps.
- **Cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine :** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et gemcitabine) pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primaire sensible aux sels de platine qui a récidivé au moins 6 mois après la dernière fois où la personne a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine. Le cancer épithélial de l'ovaire est un cancer qui se forme sur la surface de l'ovaire. Le cancer des trompes de Fallope est un cancer qui se forme dans les trompes de Fallope, les petits conduits qui relient les ovaires et l'utérus. Le cancer péritonéal primaire est un cancer des tissus qui tapissent la paroi abdominale et couvrent les organes de l'abdomen.
- **Cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine :** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée) pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine récidivant et résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux schémas antérieurs de chimiothérapie. Le cancer de l'ovaire récidivant résistant aux sels de platine est un type de cancer qui progresse dans les 6 mois suivant la dernière fois où la personne a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine.
- **Glioblastome:** Zirabev est utilisé en association avec la lomustine (un type de chimiothérapie) pour traiter les patients atteints d'un type particulier de cancer du cerveau appelé glioblastome qui est réapparu après un traitement antérieur.

Comment Zirabev agit-il?

Zirabev n'est pas une chimiothérapie, mais il est administré en association avec un type particulier de chimiothérapie. Zirabev est un anticorps monoclonal. La chimiothérapie s'attaque directement à la tumeur, tandis que Zirabev s'attaque aux vaisseaux sanguins entourant la tumeur.

Pour pouvoir se développer et se propager, les tumeurs ont besoin d'un apport continu en oxygène et en d'autres nutriments. Afin d'obtenir ces éléments, les tumeurs créent leur propre réseau de vaisseaux sanguins. Ce processus est appelé « angiogenèse ». Zirabev agit en

bloquant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, Zirabev aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres nutriments, ce qui entrave son développement.

Quels sont les ingrédients de Zirabev?

Ingrédient médicamenteux : bévacizumab

Ingrédients non médicamenteux : sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (dihydrate) (EDTA), polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide succinique, sucrose, eau pour injection

Zirabev se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Zirabev est offert sous forme de fioles à dose unique, aux teneurs suivantes :

- 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
- 400 mg/16 mL (25 mg/mL)

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du caoutchouc naturel (latex).

N'utilisez pas Zirabev dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au bévacizumab ou à l'un des autres ingrédients du médicament;
- si votre cancer s'est étendu à votre cerveau ou à votre moelle épinière. Zirabev ne doit pas être administré pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Zirabev, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- souffrez d'hypertension (haute pression) ou de problèmes cardiaques;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- prévoyez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie dans les 28 derniers jours;
- avez une maladie ou un trouble quelconque affectant vos reins;
- souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'un affaiblissement du muscle cardiaque;
- avez déjà craché du sang ou eu un saignement vaginal anormal;
- êtes diabétique.

Autres mises en garde

- **Enfants et adolescents** : Zirabev ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents, car on ignore les effets de Zirabev chez les moins de 18 ans.
- **Femmes aptes à procréer** : Zirabev peut nuire à la fertilité. Il peut perturber l'équilibre hormonal des femmes et leur capacité à devenir enceinte, en raison d'une insuffisance ovarienne. On conseille aux femmes capables d'avoir des enfants de discuter avec leur médecin avant d'entreprendre un traitement par Zirabev. Zirabev ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il peut nuire à votre enfant à naître. C'est pourquoi vous devez employer des méthodes de contraception efficaces tant que vous recevez Zirabev et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose de Zirabev. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Zirabev, dites-le immédiatement à votre médecin.
- **Conduite et utilisation de machines** : On ne sait pas si Zirabev peut amoindrir la capacité de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines.
- Si vous avez des maux de tête, des troubles de la vision, des étourdissements ou une altération de l'état mental (p. ex., confusion), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Zirabev :

- **l'irinotécan** : Votre médecin pourrait ajuster la dose d'irinotécan si vous présentez des effets secondaires qu'on sait être liés à l'irinotécan.
- **le malate de sunitinib** : Comme l'innocuité (sécurité d'emploi) et l'efficacité du traitement associant Zirabev au malate de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.
- **les traitements contenant des sels de platine ou des taxanes contre un cancer du poumon** : Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires sévères s'ils sont pris en association avec Zirabev.
- **Les anticorps monoclonaux anti-EGFR** : L'interaction entre Zirabev et les anticorps monoclonaux qui attaquent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) n'a pas été étudiée, et l'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

Comment Zirabev s'administre-t-il?

Zirabev est administré par voie intraveineuse, c'est-à-dire par une aiguille insérée dans une veine du bras ou de la main, ou dans un cathéter (tube mince) central.

Zirabev vous sera administré par un professionnel de la santé, dans un établissement de santé. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou si la fiole fuit.

Dose habituelle

Cancer du côlon : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg

(5 mg/kg) et est administrée une fois tous les 14 jours pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer du poumon : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (15 mg/kg) et du type de chimiothérapie administré en association avec Zirabev. Zirabev est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (15 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (10 mg/kg ou 15 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 2 ou 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. Votre médecin vous prescrira la dose et la fréquence d'administration de Zirabev qui vous conviennent, selon qu'il vous prescrit aussi une chimiothérapie, et en fonction du type de chimiothérapie prescrite.

Glioblastome : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (10 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 2 semaines en association avec la lomustine toutes les 6 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. La dose de lomustine pendant le premier traitement est de 90 mg par mètre carré de surface corporelle (mg/m²), jusqu'à une dose maximale de 160 mg. La dose peut être augmentée à 110 mg/m², jusqu'à un maximum de 200 mg à partir du deuxième traitement. L'augmentation de la dose de lomustine après le premier traitement sera déterminée par votre médecin en fonction des résultats de vos analyses de sang.

La première fois que vous recevrez Zirabev, l'administration prendra environ 90 minutes. Quand votre médecin se sera assuré que vous n'avez pas de problème avec la perfusion (c'est-à-dire après la première ou la deuxième perfusion), l'administration de Zirabev pourrait prendre moins de temps et, en général, durer environ 30 ou 60 minutes.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Zirabev, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

En plus des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous, un surdosage peut entraîner un mal de tête sévère.

Dose omise

Si vous avez manqué une dose de Zirabev, votre médecin décidera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zirabev?

Lorsque vous prenez ou recevez Zirabev, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Zirabev peut provoquer des effets secondaires indésirables. Les effets secondaires suivants ont été constatés dans les essais cliniques lorsque Zirabev était administré seul ou en association avec une chimiothérapie :

Effets très fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 10) :

- Manque d'énergie ou de force
- Perte d'appétit
- Ulcères dans la bouche
- Écoulement nasal
- Sécheresse de la peau, desquamation (peau qui pèle) ou changements dans la coloration de la peau
- Modification du goût
- Difficulté à dormir
- Frissons ou transpiration excessive
- Anomalie des résultats des analyses d'urine (protéines dans l'urine)
- Sensation de picotements ou d'engourdissement dans les orteils et les doigts
- Formation d'ecchymoses (bleus)
- Changement d'humeur
- Perte de poids
- Fatigue

Effets fréquents (observés chez moins de 1 patient sur 10, mais chez plus de 1 patient sur 100) :

- Douleur cardiaque (angine)
- Modification de la voix (p. ex., enrouement)
- Gonflement et engourdissement des mains et des pieds

Fréquence inconnue :

- Ulcères dans l'estomac ou les intestins
-

Si votre tension artérielle augmente au cours de votre traitement par Zirabev, il est important de communiquer avec votre médecin.

Il peut se produire des changements dans les résultats des analyses d'urine ou de sang effectuées par votre médecin pendant votre traitement par Zirabev. Ces changements peuvent

comprendre une diminution du nombre de globules blancs et la présence de protéines dans l'urine. Votre médecin discutera de ces résultats avec vous.

Les patients âgés (65 ans et plus) courent un plus grand risque de présenter les effets secondaires suivants : caillots de sang (pouvant mener à un AVC ou à une crise cardiaque), baisse du nombre de certains globules blancs et de plaquettes, présence de protéines dans l'urine, diarrhée et fatigue.

En dehors de l'usage autorisé de Zirabev pour le traitement du cancer, les effets secondaires suivants peuvent survenir si Zirabev est injecté directement dans l'œil (usage non autorisé) :

- Infection ou inflammation du globe oculaire pouvant entraîner une perte de la vue permanente
- Rougeur de l'œil, présence de petites particules ou de taches (corps flottants) dans votre vision, douleur à l'œil, pouvant entraîner une perte de la vue permanente
- Apparition d'éclairs de lumière et de taches dans la vision, progression vers une perte partielle de la vue
- Augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil
- Saignement à l'intérieur de l'œil
- Intervention chirurgicale au cristallin pour corriger une cataracte
- Autres effets secondaires graves touchant d'autres organes, pouvant être sévères et entraîner une hospitalisation, p. ex., crise cardiaque, AVC et tension artérielle élevée

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Hypertension (haute pression) : Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les suivants : maux de tête, vision trouble, fatigue et battements de cœur irréguliers, rapides et forts | | √ | |
| Saignements de nez durant plus de 10-15 minutes et ne pouvant être arrêtés | | √ | √ |
| Diarrhée | | √ | |
| Vomissements | | √ | |
| Constipation | | √ | |
| Saignements du rectum ou de l'estomac : présence de | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| sang frais dans les selles ou selles foncées | | | |
| Réduction du nombre de globules blancs dans le sang : fièvre, mal de gorge, infection | | √ | |
| Réduction du nombre de globules rouges dans le sang, qui transportent l'oxygène : sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou pendant une activité physique, manque de concentration | | √ | |
| Douleur : douleur à la poitrine, au dos, à l'abdomen, aux muscles, aux articulations | | √ | |
| Hypotension (basse pression) : Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypotension sont les suivants : sensation de tête légère, étourdissements, évanouissements | | √ | |
| Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins : hypotension, étourdissements, bouffées de chaleur | | √ | |
| Affaiblissement du muscle cardiaque ou réduction de la capacité du cœur à pomper le sang : essoufflement, fatigue, toux ou respiration sifflante persistantes, augmentation de la fréquence cardiaque, enflure des pieds ou des chevilles | | √ | √ |
| Problèmes aux yeux : par exemple, larmoiement excessif, vision brouillée, sensation | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| d'inconfort ou douleur dans les yeux | | | |
| Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons) | | √ | |
| Infections : infection de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou des voies urinaires | | √ | |
| Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) : faim ou soif fréquentes, mictions (le fait d'uriner) fréquentes | | √ | |
| Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang | | √ | |
| Toux | | √ | |
| FRÉQUENT | | | |
| Perforation des intestins (fuite des intestins) : apparition soudaine de douleur abdominale, sensibilité à l'abdomen avec vomissements, forte fièvre, constipation, vomissements | | √ | √ |
| Réactions allergiques : difficulté à respirer, douleur à la poitrine, rougeur de la peau, éruption cutanée, frissons, nausées, vomissements | | √ | √ |
| Infection des voies urinaires (vessie ou reins) | | √ | √ |
| Infections de la peau ou des couches plus profondes sous la peau | | √ | √ |
| Fistule : formation anormale d'un conduit entre des organes internes qui ne sont normalement pas reliés, y compris entre l'estomac et les intestins (fistule gastro-intestinale) chez les porteuses | | √ | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| d'un cancer colorectal métastatique ou d'un cancer de l'ovaire récidivant, et entre le vagin et les intestins chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé) | | | |
| Caillots sanguins : Dans les veines profondes des jambes; les symptômes comprennent : douleur, gonflement, chaleur au toucher et sensibilité de la jambe; dans les poumons; les symptômes comprennent : essoufflement, douleur à la poitrine et sensation de tête légère | | √ | √ |
| AVC ou crise cardiaque : Les symptômes d'AVC comprennent : perte soudaine de la parole ou engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, perte de la vision ou vision trouble, étourdissements inexplicables ou chutes soudaines; les symptômes de crise cardiaque comprennent : douleur dans la poitrine irradiant dans le bras gauche, la mâchoire ou le dos, essoufflement | | √ | √ |
| Hémorragie : saignement du tube digestif, vomissement d'une quantité importante de sang, saignements du rectum ou de l'estomac (sang rouge vif dans les selles ou selles foncées), saignement de nez durant plus de 10 à 15 minutes et ne pouvant être réprimé, crachement de sang | | √ | √ |
| Ouverture et problème de cicatrisation de plaies : | | √ | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| ouverture complète ou partielle d'une plaie chirurgicale | | | |
| Syndrome néphrotique : enflure du visage, des bras, des jambes ou du ventre, urine d'apparence mousseuse et faible appétit | | √ | √ |
| Douleur au niveau du bassin et de l'anus | | √ | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Perforations et fistules non gastro-intestinales : Selon les organes touchés, les symptômes pourraient, entre autres, comprendre : fuite d'urine, odeurs anormales et mauvaises odeurs dans la région génitale, douleur abdominale, vomissements, fièvre, essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), toux, douleur thoracique, coloration jaunâtre de la peau | | √ | √ |
| Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : maux de tête, confusion, crises convulsives et perte de la vue | | √ | √ |
| RARE | | | |
| Fistule œso-trachéale : formation anormale d'un conduit entre l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac) et la trachée, des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas reliées | | √ | √ |
| Infection bactérienne sévère de la peau et des tissus mous : fasciite nécrosante | | √ | √ |
| Saignements dans le cerveau | | √ | √ |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Lésion des os de la mâchoire résultant d'un faible apport sanguin | | √ | √ |
| Perforation de la vésicule biliaire : trou dans l'organe du système digestif où est entreposée la bile | | √ | √ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver à la température recommandée de 2 à 8 °C. **Ne pas congeler. Ne pas agiter.** Garder la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Zirabev :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 19 octobre 2023