Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrVEGZELMA™

bévacizumab pour injection

Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)

Fioles de 100 mg/4 mL et de 400 mg/16 mL (solution à 25 mg/ml pour injection)

Antinéoplasique

Fabriqué par :
Celltrion, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
22014

Importé et distribué par :
Celltrion Healthcare Canada Ltd.
121 King St. West, Suite #1110, Toronto,
Ontario M5H 3T9, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 502230

Date d'approbation:
2026-09-22

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions	09/2026

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 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 5
1.2 Gériatrie 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

5 Surdose 9

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 9

7 Mises en garde et précautions 9
Généralités 9
Cancérogenèse et mutagenèse 11
Appareil cardiovasculaire 11
Conduite de véhicules et utilisation de machines 13
Appareil digestif 13
Appareil génito-urinaire 14
Hématologie 15
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 17
Système immunitaire 17
Appareil musculosquelettique 17
Système nerveux 18
Considérations périopératoires 18
Fonction rénale 19
Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes 19
7.1 Populations particulières 19
7.1.1 Grossesse 19
7.1.2 Allaitement 20
7.1.3 Enfants et adolescents 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 21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 58

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 62
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 62

9 Interactions médicamenteuses 63
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 63
9.4 Interactions médicament-médicament 63
9.5 Interactions médicament-aliment 64
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 64
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 64

10 Pharmacologie clinique 64
10.1 Mode d'action 65
10.2 Pharmacodynamie 65
10.3 Pharmacocinétique 66
10.4 Immunogénicité 68

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 69

12 Instructions particulières de manipulation du produit 69

Partie 2 : Renseignements scientifiques 70

13 Renseignements pharmaceutiques 70

14 Études cliniques - Médicament biologique de référence 71
14.1 Études cliniques par indication 71

15 Microbiologie 89

16 Toxicologie non clinique 89

17 Monographies de référence 91

Renseignements destinés aux patient·e·s 92

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

VEGZELMA (bévacizumab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Avastin®. Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été approuvé en raison de la démonstration de similarité à une version précédemment approuvée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

1 Indications

VEGZELMA (bévacizumab pour injection) est indiqué pour :

- Cancer colorectal métastatique (CCRm)
  - VEGZELMA 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.
  - Veuillez consulter la section 9.4 Interactions médicament-médicament pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi de VEGZELMA en association avec l'irinotécan.
  - Pour plus d'information sur l'irinotécan, le 5-fluorouracile et la leucovorine, veuillez consulter les monographies respectives, 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
  - VEGZELMA est indiqué en association avec une chimiothérapie par carboplatine/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
  - VEGZELMA, en association avec la carboplatine et la gemcitabine, est indiqué dans le traitement des patientes présentant une première récidive du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, sensibles aux sels de platine. Ces patientes ne doivent pas avoir reçu de traitement préalable ciblant le VEGF, y compris VEGZELMA.
  - L'efficacité de bévacizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, en première récidive et sensibles aux sels de platine, est basée sur l'amélioration du taux de survie sans progression, notée chez des patientes ayant présenté une première récidive après 6 mois de chimiothérapie avec des sels de platine. Aucun bienfait quant à la survie globale n'a été démontré avec bévacizumab.

- Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope, et cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine
  - VEGZELMA, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, 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 VEGZELMA.

- L'efficacité de bévacizumab 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 6 mois suivant le plus récent schéma de chimiothérapie avec des sels de platine comportant au moins 4 cycles complets de traitement par sels de platine. On a noté une amélioration significative sur le plan statistique de la survie sans progression. Aucun bienfait quant à la survie globale n'a été démontré avec bévacizumab.

- Gliome malin (grade IV de l'OMS) — glioblastome
  - VEGZELMA, en association avec la lomustine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récidive ou de progression de la maladie après un traitement préalable.
  - L'efficacité de bévacizumab 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 Études cliniques pour de l'information à ce sujet).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de VEGZELMA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans): Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

VEGZELMA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à :

- ce médicament ou à tout ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant (pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé.

VEGZELMA est contre-indiqué chez les patients présentant des métastases non traitées au niveau du système nerveux central (SNC) (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Troubles oculaires

VEGZELMA n'est pas conçu pour un emploi intravitréen, et un tel emploi n'est pas autorisé. Des réactions 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 VEGZELMA peut entraîner la survenue d'une perforation gastro-intestinale, quelquefois fatale. La perforation gastro-intestinale, parfois associée à un abcès intra-abdominal, s'est produite à tout moment du traitement par VEGZELMA (c.-à-d. qu'elle n'était pas en corrélation avec la durée de l'exposition au médicament). La symptomatologie caractéristique signalée était la douleur abdominale associée à des symptômes tels que la constipation et les vomissements. La perforation gastro-intestinale devrait faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous VEGZELMA qui se plaignent de douleurs abdominales. L'incidence des cas, parfois fatals, de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par VEGZELMA est de 0,3 à 3,2 %. Des perforations gastro-intestinales (y compris fistules et abcès gastro-intestinaux) ont été signalées chez tout au plus 2,7 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique, 0,6 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et 1,7 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine dans les études. L'incidence de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par irinotécan et 5-fluorouracile/leucovorine en bolus, en association avec VEGZELMA, était de 2 %. Le traitement par VEGZELMA doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables).

Complications de la cicatrisation des plaies

L'administration de VEGZELMA peut provoquer une déhiscence de plaie, quelquefois fatale. Le traitement par VEGZELMA doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale. Il faut interrompre le traitement par VEGZELMA au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente. Après une chirurgie majeure, il faut attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement par VEGZELMA (voir 7 Mises en garde et précautions).

Hémorragie

Des hémorragies graves ou mortelles – y compris hémoptysie, hémorragie gastrointestinale, hémorragie du système nerveux central (SNC), épistaxis et hémorragie vaginale – ont été cinq fois plus fréquentes chez les patients recevant bévacizumab. Il ne faut donc pas administrer VEGZELMA 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 VEGZELMA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Aucune réduction de la dose n'est recommandée. Le traitement avec VEGZELMA doit être interrompu 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 hémoptisie récente;
- Manifestations thromboemboliques sévères d'origine artérielle;
- Accident thromboembolique veineux menaçant le pronostic vital (de grade 4), y compris une embolie pulmonaire;
- Hypertension grave non maîtrisée par des médicaments;
- Crise hypertensive ou encéphalopathie hypertensive;
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR);
- Syndrome néphrotique.

Interrompre temporairement le traitement par VEGZELMA :

- Pendant au moins 4 semaines avant toute chirurgie non urgente;
- En présence d'une protéinurie modérée ou grave dans l'attente d'une évaluation plus poussée;
- En présence de réactions graves à la perfusion.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

Cancer colorectal métastatique

La dose recommandée de VEGZELMA est de 5 mg/kg de poids corporel, administrée une fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse.

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

La dose recommandée de VEGZELMA en association avec une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse.

Dans les études cliniques, on a administré un maximum de 6 cycles de traitement où bévacizumab était joint à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel, après quoi 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 primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine

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

VEGZELMA est administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine sur 6 cycles et jusqu'à 10 cycles suivi d'un traitement continu avec VEGZELMA 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 recommandée de VEGZELMA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse en association avec l'un des agents suivants : paclitaxel, topotécan (administration hebdomadaire) ou doxorubicine liposomale pégylée (voir 14 Études cliniques, Étude MO22224 (AURELIA) pour connaître les schémas de chimiothérapie).

Par ailleurs, la dose de VEGZELMA 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 Études cliniques, Étude MO22224 (AURELIA) pour connaître les schémas de chimiothérapie).

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

La dose recommandée de VEGZELMA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse en association avec la lomustine toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Une dose par voie orale de 90 mg/m^2 (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/m^2 (dose maximale : 200 mg) à partir du deuxième cycle (voir aussi 14 Études cliniques).

4.3 Reconstitution

Produits à usage parentéral

Il faut inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou la présence d'une décoloration. Jeter toute fiole contenant des particules visibles.

VEGZELMA doit être préparé par un professionnel de la santé, en se conformant à des mesures d'asepsie. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour préparer VEGZELMA. Prélever la quantité nécessaire de VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA et les sacs en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

VEGZELMA 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 VEGZELMA doit être administrée en 90 minutes en perfusion intraveineuse. 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.

5 Surdose

En plus des réactions indésirables possibles décrites plus haut, 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs 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	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Forme pharmaceutique / teneur / composition
Intraveineuse	100 mg/4 mL (solution à 25 mg/ml pour injection) 400 mg/16 mL (solution à 25 mg/ml pour injection)	α,α-tréhalose dihydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium et eau pour injection.

VEGZELMA est offert en fioles de verre transparent à usage unique, avec bouchon de caoutchouc 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. Boîtes contenant 1 fiole ou 10 fioles.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

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

Emploi intravitréen non autorisé : troubles oculaires

Des cas individuels et des regroupements de réactions indésirables oculaires graves concernant de nombreux patients ont été signalés après l'emploi intravitréen non autorisé de bévacizumab suivant le recours à des méthodes variables et non validées de mélange, de conservation et de manipulation de bévacizumab dans des situations où l'emploi du produit avait été autorisé pour administration intraveineuse chez des patients cancéreux. Ces réactions 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 intraoculaire[1] (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 réclamations[2], comparant un emploi intravitréen non autorisé de 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 bévacizumab (RRI ajusté : 1,82; IC à 99 % : 1,20; 2,76) (Incidence : 0,46 manifestation pour 100 patients par année; point de comparaison : 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; point de comparaison : 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 réclamations[3] comparant un emploi intravitréen non autorisé de 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'AVC hémorragique avec bévacizumab (RRI ajusté : 1,57; IC à 99 % : 1,04; 2,37) (Incidence : 0,41 manifestation pour 100 patients par année; point de comparaison : 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; point de comparaison : 5,51 manifestations pour 100 patients par année). Une seconde étude d'observation a donné des résultats similaires pour la mortalité toutes causes confondues[4]. Dans un essai clinique contrôlé et randomisé comparant bévacizumab dans cet emploi non autorisé à un traitement autorisé chez des patients atteints de dégénérescence

[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

maculaire humide liée à l'âge[5], on a signalé un risque accru de réactions indésirables généralisées graves avec bévacizumab, la plupart ayant entraîné une hospitalisation (RRI ajusté : 1,29; IC à 95 % : 1,01; 1,66) (Incidence : 24,1 %; point de comparaison : 19,0 %). Les réactions indésirables généralisées graves les plus fréquentes et signalées directement au commanditaire incluaient infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et hypertension.

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

On a observé une augmentation de l'incidence d'hypertension chez les patients traités par bévacizumab. Les données sur l'innocuité clinique, tirées d'une seule étude de phase III, portent à croire que le risque d'hypertension pourrait être plus élevé chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, traitées par bévacizumab (voir 8 Effets indésirables).

Les données d'innocuité clinique portent à croire que l'incidence d'hypertension pourrait être liée à la dose. Toute hypertension préexistante doit être adéquatement maîtrisée avant l'instauration du traitement par VEGZELMA. 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 bévacizumab. Il faut surveiller fréquemment (p. ex. toutes les deux à trois semaines) la tension artérielle pendant le traitement par VEGZELMA 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 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 VEGZELMA 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 d'accidents thromboemboliques artériels, y compris les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde (IM), était plus élevée chez les patients traités par bévacizumab en association avec une chimiothérapie que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie.

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

Il faut arrêter le traitement par VEGZELMA de façon permanente en cas d'accident thromboembolique artériel.

Les patients qui sont traités par VEGZELMA en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle, de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans, courent un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels pendant le traitement par VEGZELMA. Il y a donc lieu d'être prudent lorsqu'on administre VEGZELMA à ces patients (voir 8 Effets indésirables). Des examens cliniques réguliers, et des examens radiologiques spécifiques si nécessaires, 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 VEGZELMA.

Thromboembolie veineuse

Les patients peuvent courir un risque de présenter des accidents thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire, pendant un traitement par VEGZELMA.

Dans un essai clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique à qui on avait administré bévacizumab ont présenté un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (voir 8 Effets indésirables, *Thromboembolie veineuse*). L'emploi de VEGZELMA n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Il faut mettre fin au traitement par VEGZELMA chez les patients présentant un accident thromboembolique veineux menaçant le pronostic vital (de grade 4), y compris une embolie pulmonaire. Il faut surveiller de près l'état des patients atteints de 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 VEGZELMA si leur état se détériore.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)/cardiomyopathie

Des réactions associées à une insuffisance cardiaque congestive (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 VEGZELMA à des patients présentant une maladie cardiovasculaire significative sur le plan clinique, comme une coronaropathie ou une Insuffisance cardiaque congestive préexistantes.

Des cas d'ICC ont été observés pour toutes les indications liées au cancer. La plupart des patients ayant présenté 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 VEGZELMA 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 étourdissements et, selon le côté du cœur qui est atteint, des douleurs abdominales, des nausées, une orthopnée, un œdème pulmonaire et/ou

périphérique, de l'essoufflement, des palpitations et/ou des battements cardiaques irréguliers.

En cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique pendant un traitement par VEGZELMA, traiter cet état pathologique à l'aide des traitements standard. Il faut envisager sérieusement de mettre fin au traitement par VEGZELMA chez les patients qui présentent une Insuffisance cardiaque congestive significative sur le plan clinique, en pesant bien les risques et les bienfaits d'une telle décision.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

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 VEGZELMA en association avec une chimiothérapie (voir 8 Effets indésirables). L'emploi de 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 bévacizumab, des fistules gastro-intestinales ont été signalées à une incidence ne dépassant pas 2 % chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et de 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 bévacizumab.

Dans une étude clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique à qui on avait administré 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, Perforations et fistules gastro-intestinales). Des antécédents de radiothérapie constituent un autre facteur de risque important de formation de fistules entéro-vaginales. L'emploi de VEGZELMA n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Il faut arrêter le traitement par VEGZELMA 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 VEGZELMA (voir 8 Effets indésirables).

Fistules non gastro-intestinales (voir 8 Effets indésirables)

Les patients traités par VEGZELMA peuvent courir un risque accru de fistule. L'emploi de bévacizumab a été associé à des cas graves de fistule, y compris des cas ayant entraîné le décès.

Il faut arrêter le traitement par VEGZELMA 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 de 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 VEGZELMA.

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 bévacizumab, comparativement aux groupes témoins. Des perforations non gastro-intestinales, quoique rares, ont été observées (entre ≥ 0,1 % et < 1 %) 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 bévacizumab, la plupart d'entre elles étant survenues dans les 6 premiers mois après le début du traitement par bévacizumab. 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 VEGZELMA 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 de bévacizumab en association avec une chimiothérapie administrée seule ou avec une chimiothérapie et une radiothérapie concomitante chez des patients atteints de cancer du poumon ou de l'œsophage. Jusqu'à présent, on n'a signalé aucune fistule œso-trachéale chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique, mais on ne peut exclure la possibilité que les fistules figurent parmi les réactions indésirables médicamenteuses rares associées à l'emploi de bévacizumab dans des indications autres que le cancer du poumon ou de l'œsophage.

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

Appareil génito-urinaire

Insuffisance ovarienne

VEGZELMA peut entraîner une insuffisance ovarienne. Des stratégies de préservation de la fertilité et des modifications hormonales doivent donc être présentées aux femmes capables de procréer avant l'instauration du traitement par VEGZELMA (voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Grossesse et 8 Effets indésirables). Les effets à long terme du traitement par VEGZELMA sur la fertilité restent à élucider.

Protéinurie

Les patients ayant des antécédents d'hypertension courent un risque accru de protéinurie lors du traitement par VEGZELMA. Certaines données portent à croire qu'une protéinurie de grade ≥ 1 pourrait être liée à la dose de 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 VEGZELMA. Les patients qui présentent un résultat de 2+ ou supérieur 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 VEGZELMA en présence d'une protéinurie ≥

2 grammes/24 heures, et le reprendre lorsque la protéinurie est revenue sous les 2 grammes/24 heures. Un arrêt définitif du traitement par VEGZELMA 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 VEGZELMA.

Des données tirées d'une étude sur l'innocuité menée après la commercialisation du produit ont montré une très faible corrélation entre le ratio 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 études cliniques, les cas de protéinurie étaient très fréquents, et leur incidence était plus élevée chez les patients recevant bévacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à ceux recevant une chimiothérapie seulement. Les données d'innocuité clinique tirées d'une seule étude de phase III portent à croire que le risque de protéinurie pourrait être supérieur chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, traitées par bévacizumab (voir 8 Effets indésirables). Des cas de protéinurie (peu importe le grade) ont été rapportés chez 21,5 % (53/247) des patientes du groupe bévacizumab contre 4,3 % (10/233) des patientes du groupe sous chimiothérapie. Une protéinurie de grade ≥ 3 a été observée chez 10,9 % (27/247) des patientes traitées bévacizumab contre 0,9 % (2/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de protéinurie de grade 3 était élevée chez les patients traités par bévacizumab. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patients traités par bévacizumab et a entraîné le décès dans quelques cas. Dans une série de cas publiée, des biopsies de tissu rénal réalisées chez 6 patients atteints de protéinurie ont révélé la présence de signes évoquant une microangiopathie thrombotique.

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

Hématologie

Hémorragie (voir 8 Effets indésirables)

Les patients traités par VEGZELMA ont un risque accru d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie associée à la tumeur. VEGZELMA peut entraîner un saignement gastro-intestinal, une hématémèse, une hémorragie touchant le SNC, une hémoptysie, une épistaxis ou des saignements vaginaux. Il faut surveiller l'apparition de saignements. Il faut arrêter le traitement par VEGZELMA 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 une série d'hémogrammes et d'examens physiques.

On ne possède aucune information sur le profil d'innocuité de bévacizumab chez les patients atteints de diathèse hémorragique congénitale ou de 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 bévacizumab puisque ces patients étaient exclus des essais cliniques. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence avant d'instaurer un traitement par VEGZELMA chez ces patients. Toutefois, les patients ayant présenté une thrombose veineuse pendant le traitement par 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 bévacizumab.

Hémorragie du SNC

Des hémorragies du SNC, parfois mortelles, ont été observées avec l'emploi de bévacizumab. Dans une étude de phase III menée chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, récidivant et sensible aux sels de platine, une patiente traitée par bévacizumab a présenté un AVC hémorragique de grade 4 et une 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 bévacizumab.

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

La récidive 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 présenté des manifestations hémorragiques graves ne concernant pas le SNC.

Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie

Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et qui reçoivent un traitement par VEGZELMA peuvent courir le risque de présenter une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie graves, ou même mortelles. L'administration de VEGZELMA 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 grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non d'une neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés chez des patients traités par certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques en association avec 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 thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par bévacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex. cisplatine/gemcitabine) que chez les patients

recevant uniquement la chimiothérapie. Une incidence accrue de thrombopénie (peu importe le grade) a été signalée chez les patientes traitées par bévacizumab (57,9 %; 143/247) comparativement aux patientes recevant uniquement une chimiothérapie (51,1 %; 119/233) dans l'essai sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine. Une thrombopénie de grade ≥ 3 a été observée chez 40,1 % (99/247) des patientes traitées par bévacizumab et chez 33,9 % (79/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par 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. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, un pourcentage plus élevé de patientes traitées par bévacizumab ont présenté une thrombopénie accompagnée ou suivie d'une manifestation hémorragique, comparativement aux patientes traitées par chimiothérapie seule (voir 8 Effets indésirables).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique) et réactions à la perfusion

Les patients pourraient courir un risque de présenter des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques (y compris un choc anaphylactique) ou des réactions à la perfusion. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients pendant et après l'administration du bévacizumab. En cas de réaction anaphylactique, il faut arrêter complètement la perfusion et instaurer les traitements médicaux qui s'imposent. L'administration systématique d'une prémédication propre au bévacizumab n'est généralement pas nécessaire, mais la décision d'y avoir recours doit reposer sur un jugement clinique. Si un patient présente une réaction à la perfusion, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. S'il s'agit d'une grave réaction à la perfusion (grade ≥ 3), il faut mettre fin au traitement par VEGZELMA.

Les réactions liées à la perfusion signalées dans les essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance 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 musculosquelettique

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ONM ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA. 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 désigné par le terme syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible]

On a signalé, quoique rarement, le cas de patients traités par bévacizumab qui ont présenté des signes et symptômes évocateurs d'un syndrome de 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 cas confirmés et un cas 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 et 8 Effets indésirables). Les cas de SEPR ont été signalés à une incidence maximale de 0,8 % dans les études cliniques. L'incidence des cas de SEPR était de 0,5 % dans les études sur le cancer du col de l'utérus, de 0,5 % dans les études sur le glioblastome multiforme, de 0,1 % dans les études sur le CPNPC, de 0,2 % dans les études sur le cancer de l'ovaire et de 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 sur 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 bévacizumab. Il faut mettre fin au traitement par VEGZELMA 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 syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible disparaissent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques. L'innocuité de la reprise du traitement par VEGZELMA chez les patients qui ont présenté un SEPR est inconnue (voir 8 Effets indésirables).

Considérations périopératoires

Cicatrisation de plaies

VEGZELMA 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 %) non mortel de déhiscence de plaie a été signalé chez une patiente traitée par bévacizumab, et aucun cas de complication grave liée à la cicatrisation de plaies n'a été signalé chez les patientes traitées par la chimiothérapie seule.

Après une chirurgie majeure, il faut attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie chirurgicale avant d'instaurer un traitement par VEGZELMA. Chez les patients qui présentent une complication de la cicatrisation au cours du traitement par VEGZELMA, il faut

interrompre le traitement jusqu'à ce que la plaie soit complètement guérie. L'administration de VEGZELMA doit être interrompue temporairement en cas de chirurgie élective (voir 8 Effets indésirables).

De rares cas de fasciite nécrosante, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients traités par 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 VEGZELMA et amorcer un traitement approprié sans tarder chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante (voir 8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation et 14 Études cliniques).

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité du VEGZELMA 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

Des études sur l'innocuité de doses répétées chez des animaux ont montré que le bevacizumab peut avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes (voir 16 Toxicologie non clinique). Une sousétude portant sur 295 femmes capables de procréer a montré une incidence plus élevée de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne dans le groupe sous bevacizumab en comparaison avec le groupe témoin (39,0 vs 2,6 %). Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez la majorité des patientes (86 %). Les effets à long terme du traitement par le bevacizumab sur la fertilité ne sont pas connus (voir 8 Effets indésirables).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. On sait que les IgG traversent la barrière placentaire, et que VEGZELMA 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 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Par conséquent, VEGZELMA 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 VEGZELMA et pendant au moins six mois après la dernière dose de VEGZELMA.

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 VEGZELMA pourrait entraîner une issue négative de la grossesse.

Il a été montré que le bévacizumab avait des effets embryotoxiques et tératogènes 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 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

L'emploi de VEGZELMA n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de VEGZELMA dans cette population n'ont pas été établies. L'addition de bévacizumab à la prise en charge standard n'a pas démontré un 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 Études cliniques).

Dans les rapports publiés, des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été observés chez les 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 VEGZELMA en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle, de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans, courent un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de VEGZELMA à ces patients (voir 8 Effets indésirables). Au cours des essais cliniques randomisés, les sujets de plus de 65 ans ont présenté un risque plus élevé d'accidents thromboemboliques artériels (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 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 bienfaits de l'administration de VEGZELMA aux patients de plus de 65 ans avant d'instaurer le traitement.

Dans l'étude AVF4095g, le profil d'innocuité de bévacizumab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et âgées de 65 ans ou plus concorde avec le profil d'innocuité global reconnu de bévacizumab noté en présence d'autres types de tumeurs. En plus du risque accru de manifestations chez les personnes âgées, mentionné plus haut, les cas d'hypertension, d'arthrite, de tension artérielle accrue, d'étourdissements, de perte d'appétit et de dysphonie sont survenus à une fréquence 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, en comparaison avec des patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des patients atteints de différents types de cancers ont participé à des études cliniques sur bévacizumab, surtout en association avec une chimiothérapie. La présente section montre le profil d'innocuité observé dans des études cliniques menées auprès d'environ 5000 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

Veuillez consulter la section Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables graves au médicament pour connaître les fréquences de chacun de ces effets indésirables graves observés dans le cadre des études cliniques.

Les analyses des données sur l'innocuité clinique laissent entendre que la survenue d'hypertension et de protéinurie au cours du traitement par bévacizumab est vraisemblablement liée à la dose.

Les effets indésirables les plus souvent observés dans l'ensemble des études cliniques chez les patients traités par bévacizumab étaient la fatigue ou l'asthénie, la diarrhée, l'hypertension et les douleurs abdominales; tous ces effets indésirables sont survenus très fréquemment (≥ 10 % des patients).

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.

Le Tableau 2 donne la liste des réactions indésirables liées au bévacizumab en association avec divers schémas chimiothérapeutiques utilisés pour diverses indications. Ces réactions se sont manifestées à un taux différant d'au moins 2 %, comparativement au groupe témoin

(réactions de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC), ou à un taux différant d'au moins 10 %, toujours par rapport au groupe témoin (réactions de grade 1 à 5 selon les critères NCI-CTC) dans au moins l'un des principaux essais cliniques.
Les effets indésirables énumérés dans ce tableau figurent dans l'une des catégories suivantes : très fréquentes (≥ 10 %) et fréquentes (≥ 1 % à < 10 %). Les effets indésirables médicamenteux sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de l'incidence la plus élevée observée dans les principales études cliniques. Pour chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Certains effets indésirables sont des effets souvent observés avec la chimiothérapie; cela dit,VEGZELMA peut exacerber ces effets lorsqu'il est pris en association avec des agents chimiothérapeutiques. Ces effets incluent : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la capécitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée, neuropathie sensorielle périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine et troubles unguéaux ou alopécie avec le paclitaxel.

Tableau 2 Effets indésirables médicamenteux fréquents et très fréquents

Classe d'organe	**Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins une étude clinique)**		**Effets de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins une étude clinique)**
	Très fréquents (≥ 10 %)	**Fréquents (≥ 1 % - < 10%)**	**Très fréquents (≥ 10 %)**
Infections et infestations		État septique Abcès Cellulite Infection	
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique	Neutropénie fébrile Leucopénie Neutropénie Thrombopénie	Anémie Lymphopénie	
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité, réactions anaphylactiques, réactions à la perfusion	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Déshydratation Hyponatrémie	Anorexie Hypomagnésémie Hyponatrémie
Troubles du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie Céphalées
Troubles oculaires			Trouble oculaire Larmoiement accru
Troubles cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supraventriculaire	

Classe d'organe	Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins une étude clinique)		Effets de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins une étude clinique)
	Très fréquents (≥ 10 %)	**Fréquents (≥ 1 % - < 10%)**	**Très fréquents (≥ 10 %)**
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 Douleurs abdominales	Perforation intestinale Iléus Obstruction intestinale Fistule recto-vaginale* Troubles gastro-intestinaux Stomatite Proctalgie	Constipation Stomatite Hémorragie rectale
Troubles endocriniens			Insuffisance ovarienne**
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Dermatite exfoliative Sécheresse de la peau Dyschromies
Troubles musculo-squelettiques, osseux et des tissus conjonctifs		Faiblesse musculaire Myalgie Dorsalgie	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires		Protéinurie Infection urinaire	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation des muqueuses	Pyrexie Asthénie Douleur Inflammation des muqueuses
Troubles du système reproducteur et des seins		Douleur pelvienne	
Épreuves de laboratoire			Perte pondérale

*Les fistules recto-vaginales constituent le type le plus fréquent de la catégorie des fistules entéro-vaginales.
**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 de bévacizumab administrée à 788 patients traités par IFL dans l'étude AVF2107g.

Tableau 3 Effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC (réactions dont l'incidence était ≥ 2 % plus élevée dans le groupe 2) dans l'étude AVF 2107g

Effets indésirables Classe d'organes (MedDRA)	Groupe 1 IFL* + placebo (n = 396)	Groupe 2 IFL* + bévacizumab (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 %)
Troubles des systèmes sanguin et 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/leucovorine (voir le Tableau 5 pour des précisions sur le schéma thérapeutique)
**Ce terme représente une liste cumulative de manifestations thromboemboliques d'origine artérielle comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et 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.

Le profil d'innocuité de l'association 5-FU/LV + bévacizumab (groupe 3) et chez l'ensemble des patients inscrits au groupe IFL + placebo (groupe 1) et au groupe IFL + bévacizumab (groupe 2) figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 Effets indésirables de tous grades observés pendant le traitement assigné par randomisation (réactions dont l'incidence était ≥ 10% plus élevée dans les groupes 2 ou 3 par rapport au groupe 1) dans l'étude AVF2107g : patients du groupe 3 et patients inscrits en même temps dans les groupes 1 et 2

MedDRA Classe d'organes Réactions indésirables	Groupe 1 IFL + placebo (n = 98)	Groupe 2* IFL + bévacizumab (n = 102)	Groupe 3 Bolus 5-FU/LV + bévacizumab (n = 109)
Troubles cardiaques Hypertension	14 (14,3 %)	22 (21,6 %)	37 (33,9 %)
Troubles généraux et anomalies au	34 (34,7 %)	51 (50,0 %)	43 (39,4 %)

point d'administration Douleur non précisée autrement			
Troubles gastro-intestinaux Constipation Saignements rectaux Stomatite	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 métaboliques et nutritionnels 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 des tissus cutanés et sous-cutanés Sécheresse de la peau Dermatite exfoliatrice 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 le profil d'innocuité de l'association IFL + 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 de patient au groupe recevant l'association 5-FU/LV + bévacizumab (groupe 3).
IFL = irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine
5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine

Des effets de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC ont été signalés chez 71,2 % des patients du groupe sous 5-FU/LV + placebo et 87 % des patients du groupe sous 5-FU/LV + bévacizumab (voir le Tableau 6). Le Tableau 6 présente les effets indésirables fréquents de tous grades dont l'incidence était ≥ 10 % dans le groupe sous 5-FU/LV + bévacizumab en comparaison avec le groupe sous 5-FU/LV + placebo.

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

MedDRA **Classe d'organe** **Réaction indésirable**	**Groupe 1** **5-FU/LV + placebo** **(n = 104)**	**Groupe 2** **5-FU/LV + bévacizumab** **(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	12 (11,5 %) 2 (1,9 %)	17 (17,0 %) 6 (6,0 %)

Asthénie Douleur, non précisée autrement		
Infections et infestations Abcès Sepsie	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 %)

*Ce terme représente une liste cumulative de manifestations thromboemboliques d'origine artérielle comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie et infarctus cérébraux et autres types de thromboembolie artérielle.
Note : 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.

Tableau 6 Effets indésirables de tous grades (selon les critères NCI-CTC) pendant le traitement assigné par randomisation (réactions dont l'incidence était ≥ 10 % plus élevée dans le groupe 2 par rapport au groupe 1) dans l'étude AVF2192g

MedDRA Classe d'organe Réaction indésirable	**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 %)

Note : 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.

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

Tableau 7 Tous les effets indésirables non hématologiques* de grade 3 à 5 et 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 Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Groupe de traitement 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		
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 %)

Toxicité : Catégorie et terme	Groupe témoin Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)
Infection – Autre	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)
Neurologique		
Neuropathie sensorielle	48 (10,9 %)	39 (9,1 %)
Étourdissements/sensation 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 cérébrovasculaire	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 %)
Musculo-squelettique		
Faiblesse musculaire	15 (3,4 %)	17 (4,0 %)
Musculo-squelettique — Autre	0 (0,0 %)	6 (1,4 %)
Allergique/immunologique		
Réaction allergique	13 (2,9 %)	17 (4,0 %)
Douleur		
Ostéalgie	18 (4,1 %)	18 (4,2 %)
Myalgie	21 (4,8 %)	17 (4,0 %)
Arthralgie	16 (3,6 %)	18 (4,2 %)
Douleurs abdominales	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 %)

Toxicité : Catégorie et terme	Groupe témoin Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)

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

Le Tableau 8 comprend les effets indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe sous bévacizumab que dans le 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)

	N[bre] (%) de patients	
Terme/catégorie selon les critères NCI-CTC[a]	**Groupe témoin Carboplatine et paclitaxel (n = 441)**	**Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine et 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 %)
Rénale/génito-urinaire		
Protéinurie	0 (0,0 %)	13 (3,0 %)

Note : Les réactions ont été regroupées en fonction de la fréquence relative la plus élevée parmi tous les groupes de traitements.

[a] Les réactions ont été signalées et cotées selon les critères NCI-CTC, version 2.0. Selon le protocole, les investigateurs étaient seulement tenus de signaler les réactions non hématologiques de grade 3 à 5 et les réactions 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)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 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 %)
Infection	8 (25,00 %)	10 (31,30 %)	12 (35,30 %)
Fièvre	4 (12,50 %)	11 (34,40 %)	11 (32,40 %)
Douleurs abdominales	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 cérébrovasculaire	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
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 %)
Chéilite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Anomalie des épreuves de 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 %)
Phosphatase alcaline accrue	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 %)
SGOT accru	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
SGPT accru	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 %)
Ostéalgie	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
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 %)
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 %)
Voix changée	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Génito-urinaire			
Infection des voies urinaires	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	5 (14,70 %)
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 réactions indésirables survenant chez au moins 1 % des patients dans le tableau des réactions 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

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 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 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 %)
Douleurs abdominales	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 cérébrovasculaire	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (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 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Œdème	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Musculo-squelettique			
Arthrite	2 (6,30 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Ostéalgie	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (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 %)
Voix changée	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 des voies urinaires	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 primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine

Tableau 11 Tous les effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de traitement de l'étude AVF4095g

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (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		

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
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 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	0 (0,0 %)	12 (4,9 %)
Douleur des gencives	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Glossodynie	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Hématochézie	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Nausées	36 (15,5 %)	57 (23,1 %)
Douleur buccale	0 (0,0 %)	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 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Asthénie	5 (2,1 %)	5 (2,0 %)
Malaise thoracique	0 (0,0 %)	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 (0,0 %)	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 (0,0 %)	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 l'intervention		
Contusion	4 (1,7 %)	14 (5,7 %)
Épreuves de laboratoire		

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
Hausse de l'alanine aminotransférase	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,3 %)	2 (0,8 %)
Hausse de la tension artérielle	0 (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 (0,0 %)	3 (1,2 %)
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 périphérique	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 %)

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
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 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Ecchymose	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Érythème	3 (1,3 %)	4 (1,6 %)
Pétéchies	2 (0,9 %)	6 (2,4 %)
Prurit	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Éruption cutanée	14 (6,0 %)	17 (6,9 %)
Décoloration de la peau	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperpigmentation de la peau	0 (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 (0,0 %)	4 (1,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) observés dans le groupe sous bévacizumab ont été les suivantes : anémie, neutropénie, thrombopénie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, fatigue, arthralgie, dorsalgie, étourdissements, céphalées, insomnie, toux, dyspnée, épistaxis, alopécie, éruption cutanée et hypertension. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) observés dans le groupe sous chimiothérapie étaient les suivants : anémie, neutropénie, thrombopénie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, fatigue, baisse de l'appétit, céphalées, neuropathie périphérique, dyspnée, alopécie et éruption cutanée.

Dans le groupe traité par bévacizumab et le groupe traité par chimiothérapie seule, 22,3 % et 4,7 % des patientes, respectivement, ont présenté un effet indésirable de tout grade ayant mené à l'abandon du traitement à l'étude. Les effets indésirables survenus en cours de traitement et ayant mené à l'abandon du traitement qui ont été observés le plus souvent ont été les suivants : neutropénie (1,6 % dans le groupe bévacizumab vs 0,4 % dans le groupe sous chimiothérapie), thrombopénie (1,6 % vs 0,9 %), protéinurie (3,6 % vs 0,0 %), épistaxis (1,2 % vs 0,0 %) et 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 bévacizumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule dans l'étude AVF4095g

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (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 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	1 (0,4 %)	17 (6,9 %)
Douleur aux gencives	0 (0,0 %)	8 (3,2 %)
Glossodynie	0 (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 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	21 (9,0 %)	43 (17,4 %)
Épreuves de laboratoire		
Hausse de la tension artérielle	0 (0,0 %)	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 %)

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
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 (0,0 %)	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 (0,0 %)	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 %)
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 (0,0 %)	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 Tous les effets indésirables liés au traitement survenu à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de traitement de l'étude M022224

Système/Terme privilégié	Groupe témoin chimiothérapie (n = 181)	Groupe de traitement chimiothérapie + bévacizumab (n = 179)
Troubles des systèmes sanguin et 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		
Larmoiement 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 %)
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 des voies urinaires	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 %)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	4 (2,2 %)	6 (3,4 %)
Gamma-glutamyl transférase	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (2,2 %)	2 (1,1 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Baisse de l'appétit	10 (5,5 %)	8 (4,5 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur aux extrémités	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,7 %)	1 (0,6 %)
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'érythrodysestésie palmo-plantaire	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 (≥ 20 %), tous grades confondus, survenus dans le groupe traité par bévacizumab en association avec le paclitaxel étaient la neutropénie, la fatigue, la neuropathie sensorielle périphérique, l'alopécie et l'hypertension. Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans le groupe sous paclitaxel seul étaient la neutropénie, la fatigue et la neuropathie sensorielle périphérique. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) survenus dans le groupe traité par bévacizumab en association avec la DLP étaient l'inflammation des muqueuses, la fatigue, la protéinurie, le syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire et l'hypertension. L'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe sous DLP seule était la fatigue.

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

Dans le groupe recevant 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 sous paclitaxel. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) de grade 2 à 5 ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous 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 sous 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 sous DLP seule. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous bévacizumab en association avec la DLP étaient le syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire (8,1 %) et l'hypertension (3,2 %). Dans le groupe sous 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 topotécan seul. L'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous bévacizumab en association avec le topotécan était la fatigue (3,5 %).

Chez les patientes qui avaient d'abord été randomisées pour recevoir uniquement la chimiothérapie, 72 (40 %) sont passées au groupe recevant bévacizumab en monothérapie après progression de leur maladie. La durée médiane de la monothérapie par bévacizumab dans ce sous-groupe de patientes était de 11,6 semaines (écart : 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 deux patientes (2,8 %) ont présenté des effets indésirables de grade 4 (accident ischémique transitoire et 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 bévacizumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule (par cohorte de chimiothérapie) dans l'étude M022224

Système/Terme privilégié	Groupe témoin paclitaxel + placebo (n = 55)	Groupe de traitement paclitaxel + bévacizumab (n = 60)
Troubles des systèmes sanguin et 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		
Douleurs abdominales	8 (14,5 %)	7 (11,7 %)
Douleurs 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 de l'état de santé général	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 des voies urinaires	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 %)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
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 %)
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 %)
Troubles unguéaux	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 %)
Troubles des systèmes sanguin et 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 des voies urinaires	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 %)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	4 (6,3 %)	6 (9,7 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Déshydratation	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur musculosquelettique	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	0 (0,0 %)	5 (8,1 %)
Céphalées	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
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'érythrodysestésie palmo-plantaire	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 (3,3 %)
Troubles des systèmes sanguin et 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		
Douleurs abdominales	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 (3,3 %)
Mal de dents	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Ascite	4 (6,3 %)	1 (1,8 %)
Distension abdominale	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	12 (19,0 %)	14 (24,6 %)
Détérioration de l'état de santé général	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
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 des voies urinaires	6 (9,5 %)	4 (7,0 %)
Nasopharyngite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Investigations		
Perte pondérale	1 (1,6 %)	3 (5,3 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (6,3 %)	2 (3,3 %)
Gain pondéral	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (1,6 %)	5 (8,8 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	4 (6,3 %)	6 (10,5 %)
Toux	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)

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

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

Classe d'organe/Terme privilégié	Groupe témoin lomustine (n = 147)	Groupe de traitement bévacizumab + lomustine (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 %)
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 (0.0%)	6 (2,2 %)
Hémorragie buccale	0 (0.0%)	5 (1,8 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Douleur œsophagienne	0 (0.0%)	4 (1,4 %)
Dyspepsie	2 (1,4 %)	1 (0,4 %)
Hémorroïdes	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
Hémorragie rectale	0 (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 (0.0%)	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 (0.0%)	4 (1,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Complication de la cicatrisation des plaies	0 (0.0%)	5 (1,8 %)
Déhiscence de plaie	0 (0.0%)	4 (1,4 %)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	2 (1,4 %)	3 (1,1 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
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 (0.0%)	3 (1,1 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	3 (2,0 %)	12 (4,3 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (0,7 %)	11 (4,0 %)

Dysgueusie	0 (0.0%)	7 (2,5 %)
Étourdissements	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Hémorragie intracrânienne	0 (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 (0.0%)	13 (4,7 %)
Dysphonie	0 (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 (0.0%)
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 (0.0%)	5 (1,8 %)
Dermatite acnéiforme	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
Érythème	2 (1,4 %)	0 (0.0%)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,4 %)	65 (23,4 %)
Embolie	0 (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 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 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 au 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 bévacizumab.

Troubles cardiovasculaires

Hypertension (voir 7 Mises en garde et précautions)

On a observé une incidence accrue d'hypertension (de tous grades), avec un taux allant jusqu'à 43,7 % des patients traités par bévacizumab, comparativement au taux maximal de 14 % dans le groupe témoin. Dans l'ensemble des études cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale d'hypertension de grade 3 ou de grade 4 selon les critères NCI-CTC chez les patients recevant du bévacizumab se situait entre 3,0 % et 17,9 %. Une hypertension de grade 4

(crise hypertensive) s'est manifestée chez tout au plus 1 % des patients traités par bévacizumab, comparativement à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie administrée seule. L'incidence de l'hypertension chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine était plus élevée dans le groupe sous bévacizumab en association avec une chimiothérapie (43,7 %) que dans le groupe sous chimiothérapie seule (8,6 %). Une hypertension de grade ≥ 3 a également été observée à une incidence plus élevée dans le groupe sous bévacizumab (18,2 %) comparativement au groupe sous 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 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 VEGZELMA 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 grave 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 de SEPR (deux cas confirmés et un cas non confirmé) ont été signalés dans une étude clinique portant 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 syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible disparaissent ou s'atténuent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques.

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 d'accidents thromboemboliques artériels chez les patients traités par bévacizumab, quelle que soit l'indication, y compris des accidents vasculaires cérébraux, un infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et d'autres accidents thromboemboliques artériels.

Au cours des études cliniques, l'incidence globale était de 5,9 % dans les groupes prenant bévacizumab et allait jusqu'à 1,7 % dans les groupes témoins recevant la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques artériels ont eu une issue fatale chez 0,8 % des patients recevant bévacizumab en association avec une chimiothérapie, vs 0,5 % des patients recevant uniquement la chimiothérapie. Il s'est produit un AVC (y compris l'AIT) chez 2,3 % des patients

traités par bévacizumab et 0,5 % des patients recevant la chimiothérapie seule. Il s'est produit un infarctus du myocarde chez 1,4 % des patients traités par bévacizumab, comparativement à 0,7 % dans le groupe témoin.

Des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ne pouvaient pas être traités par irinotécan ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g. Dans cet essai, des accidents thromboemboliques artériels ont été notés chez 11 % (11/100) des patients recevant bévacizumab vs 5,8 % (6/104) des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie.

Dans l'étude AVF4095g, 2,4 % des patientes traitées par bévacizumab et 0,4 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des manifestations thromboemboliques artérielles, dont la plupart étaient de grade 3 (1,6 % dans le groupe sous bévacizumab et 0,0 % dans le groupe sous chimiothérapie). Une patiente du groupe bévacizumab a également présenté un infarctus du myocarde de grade 4 que l'investigateur a jugé non lié aux médicaments 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 récidive 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'hémiparésie (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 accidents thromboemboliques veineux se situait entre 2,8 et 17,3 % dans les groupes recevant bévacizumab, et entre 3,2 et 15,6 % dans les groupes recevant uniquement la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques veineux incluaient des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Des accidents thromboemboliques veineux de grade 3 à 5 ont été signalés chez jusqu'à 7,8 % des patients traités par une chimiothérapie en association avec le bevacizumab et jusqu'à 4,9 % des patients ayant reçu seulement la chimiothérapie.

Dans l'étude AVF4095g, 8,1 % des patientes traitées par bévacizumab et 4,3 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des manifestations thromboemboliques veineuses. Des manifestations thromboemboliques veineuses de grade ≥ 3 ont été notées chez 4,5 % des patientes traitées par bévacizumab et 2,6 % des patientes traitées par chimiothérapie.

Les patients qui ont déjà présenté un accident thromboembolique veineux peuvent avoir un risque plus élevé de récidive s'ils reçoivent VEGZELMA 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 accidents thromboemboliques veineux de grade 3 à 5 ont été signalés chez tout au plus 10,6 % des patientes traitées par chimiothérapie et bévacizumab, comparativement à un maximum de 5,4 % des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'emploi de VEGZELMA 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 récidive du glioblastome, le taux d'accidents thromboemboliques veineux de tous les grades était plus élevé chez les patients du groupe bévacizumab-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 ≥ 3.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) (voir 7 Mises en garde et précautions)

Dans les essais cliniques sur bévacizumab, des cas d'ICC ont été observés en rapport avec toutes les indications étudiées jusqu'à présent en oncologie, mais surtout chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Dans l'étude AVF4095g, des cas d'ICC de grade ≥ 3 ont été observés chez deux patientes de chaque groupe de traitement. Cela dit, le taux d'ICC (peu importe le grade) était plus élevé dans le groupe sous bévacizumab (2,0 %) comparativement au groupe témoin (0,9 %), et 12,6 % des patientes du groupe bévacizumab ont présenté des réactions indésirables de nature cardiaque (peu importe le grade), comparativement à 9,0 % des patientes du groupe témoin. Dans l'étude AVF2119g, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec la capécitabine, contre 0,5 % chez les patientes traitées par la capécitabine en monothérapie. Dans l'étude E2100, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec le paclitaxel, contre 0,3 % chez les patientes traitées par paclitaxel en monothérapie. Dans l'étude BO17708, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus allait de 0 à 1,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec le docétaxel, contre 0 % dans le groupe sous docétaxel. Dans l'étude AVF3694g, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec des taxanes, contre 0 % chez les patientes recevant uniquement des taxanes, de 2,9 % chez les patientes recevant bévacizumab avec des anthracyclines contre 0 % chez celles recevant uniquement des anthracyclines, et de 1 % chez les patientes traitées par bévacizumab 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 bévacizumab, 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'apparition d'une 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/m^2, on a observé une incidence accrue d'ICC. Cet essai clinique de phase III comparait un protocole comprenant rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) plus bévacizumab à un protocole R-CHOP sans bévacizumab. Même si, dans les deux groupes, l'incidence de l'ICC était supérieure à l'incidence observée antérieurement avec un traitement par la doxorubicine, le taux était plus élevé 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 des évaluations cardiaques appropriées, comme la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, chez les patients recevant des doses cumulatives de doxorubicine supérieures à 300 mg/m^2 en association avec du bévacizumab.

Fistules non gastro-intestinales (voir 7 Mises en garde et précautions)

L'emploi de 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 bévacizumab et 1,4 % des patientes témoins. L'emploi de VEGZELMA 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 tractus gastro-intestinal (p. ex. fistules œso-trachéales, bronchopleurales, urogénitales et biliaires) ont été rarement observées (entre ≥ 0,1 % et < 1 %) dans les 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 bévacizumab; la plupart des fistules sont apparues dans les 6 premiers mois du traitement.

Troubles gastro-intestinaux

Perforations et fistules gastro-intestinales (voir 7 Mises en garde et précautions)

Le bévacizumab a été associé à des cas graves de perforation ou de fistule gastro-intestinale. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés dans les essais cliniques à une incidence inférieure à 1 % chez des patients atteints de cancer du sein métastatique ou de cancer du poumon non squameux et non à petites cellules, à une incidence pouvant atteindre 2 % chez les patientes atteintes de 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 de cancer colorectal métastatique. Environ un tiers des cas graves de perforation gastro-intestinale se sont terminés par le décès du patient, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de tous les patients traités par 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 VEGZELMA n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Dans les essais cliniques sur bévacizumab, on a signalé une incidence de fistules gastro-intestinales (peu importe le grade) ne dépassant pas 2 % chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et de cancer de l'ovaire, mais elles 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 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 VEGZELMA 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 récidive 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 effets indésirables graves liés à une perforation gastro-intestinale, un cas de perforation du gros intestin a été mortel. Les effets se sont résolus chez 4 patients sur 6 (66,7 %).

Il n'a pas été établi de lien de causalité entre bévacizumab, d'une part, et le processus inflammatoire intra-abdominal et 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 comme une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, des taux de FSH ≥ 30 mUI/ml et un résultat négatif à un test de grossesse par mesure de la β-HCG sérique, (voir 7.1 Populations particulières). Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été signalés à une fréquence plus élevée chez des patientes recevant du bévacizumab (39,0 % vs 2,6 %). L'âge ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de l'insuffisance ovarienne chez des patientes randomisées pour recevoir le protocole mFOLFOX6 + bévacizumab par rapport aux patientes randomisées 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 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 (voir7 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 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 tout au plus 8,1 % des patients traités, et une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patients traités. Dans l'étude AVF4095g, une proportion plus élevée de patientes du groupe bévacizumab (21,5 %) ont présenté une protéinurie comparativement au groupe sous chimiothérapie (4,3 %). Une protéinurie de grade ≥ 3 a été signalée chez 10,9 % des patientes du groupe sous bévacizumab et 0,9 % des patientes du groupe sous chimiothérapie.

Dans l'ensemble des études, les taux de protéinurie de grade 3 ou 4 allaient de 0,7 à 7,4 %. Dans une analyse exploratoire combinée portant sur 8 273 patients traités dans 7 essais cliniques avec répartition aléatoire, 5,4 % des patients (271 sur 5 037) traités par 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 bévacizumab chez 41,7 % des patients (113 sur 271). Sur ces 113 patients, 47,8 % (54 sur 113) ont présenté un second épisode de protéinurie de grade ≥ 2.

L'incidence globale des effets indésirables de tous grades évoquant une insuffisance rénale a été plus élevée dans les groupes recevant bévacizumab en association avec la chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine que dans le groupe recevant la chimiothérapie seulement.

Troubles hématologiques

Hémorragie (voir 7 Mises en garde et précautions)

Hémorragie du SNC

Des hémorragies du SNC, parfois mortelles, ont été observées dans les essais cliniques sur 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 de bévacizumab.

La récidive 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 randomisés et contrôlés de phase III portant sur divers cas avancés ou métastatiques de cancer colorectal, de cancer du rein, de CPNPC, de cancer du sein et de cancer du pancréas ont été menés chez 8 036 patients au total. On a noté une incidence d'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 cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC]) ont cessé au moins une composante du traitement à l'étude prématurément en raison d'une hémorragie. Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale d'hémorragies de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC se situait entre 0,4 % et 6,9 % chez les patients traités par bévacizumab, comparativement à une incidence de 0 à 4,5 % des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie. Les hémorragies observées au cours des études cliniques sur bévacizumab étaient principalement des hémorragies liées à la tumeur (voir ci-dessous) et des hémorragies cutanéo-muqueuses mineures (p. ex. épistaxis).

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, des hémorragies non liées au SNC ont été notées chez 68 % des patientes traitées par bévacizumab contre 32,6 % de patientes du groupe témoin. Des manifestations de grade 3 ont été signalées à une incidence supérieure dans le groupe sous bévacizumab (5,7 %) par rapport au groupe témoin (0,9 %). L'épistaxis était la manifestation de grade 3 la plus souvent signalée dans le groupe sous bévacizumab.

Hémorragies liées à la tumeur

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

Des hémorragies liées à la tumeur ont été observées lors des études sur bévacizumab. Des hémorragies pulmonaires majeures ou massives ou des hémoptysies ont été observées principalement dans les études chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules. 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 évalués (y compris la présence de cellules squameuses, le traitement par des agents antirhumatismaux/anti-inflammatoires, le traitement par des anticoagulants, une radiothérapie antérieure, un traitement par bévacizumab, des antécédents d'athérosclérose, une tumeur de localisation centrale et la formation de cavernes dans la tumeur avant ou pendant le traitement), les seules variables pour lesquelles on a pu montrer une corrélation significative sur le plan statistique avec les hémorragies étaient le traitement par bévacizumab et la présence de cellules squameuses. Les patients atteints d'un CPNPC et ayant des tumeurs dont l'histologie mettait en évidence la présence de cellules squameuses ou des tumeurs à cellules mixtes majoritairement squameuses ont été exclus des études subséquentes, alors que les patients dont on ne connaissait pas l'histologie tumorale ont été inclus.

Chez les patients atteints d'un CPNPC où l'histologie ne révélait pas la prédominance de cellules squameuses, on a observé des manifestations hémorragiques pulmonaires de tous grades à une fréquence pouvant atteindre 9 % avec le traitement par 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 bévacizumab en association avec une chimiothérapie et chez < 1 % des patients recevant la chimiothérapie seulement. Les hémorragies pulmonaires ou hémoptysies de grade 3 à 5 peuvent 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 n'avait présenté une métastase cérébrale au départ.

Des hémorragies gastro-intestinales, y compris des saignements rectaux et des mélénas, ont été signalées chez les patients atteints de cancer colorectal et ont été jugées comme étant liées à la tumeur. Dans de rares cas, on a aussi observé des hémorragies liées à la tumeur avec d'autres types de tumeurs et d'autres emplacements, notamment des cas d'hémorragie touchant le système nerveux central (SNC) chez des patients présentant des métastases au niveau du SNC et des patients atteints de glioblastome.

Dix essais cliniques randomisés de phase III portant sur divers cas avancés ou métastatiques de cancer colorectal, de cancer du rein, de CPNPC, de cancer du sein et de cancer du pancréas ont été menés chez 8 036 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 cutanéo-muqueuses

Dans l'ensemble des essais cliniques sur bévacizumab, on a observé des hémorragies cutanéo-

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

muqueuses chez un taux pouvant atteindre 50 % des patients traités par 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 bévacizumab. Selon les données sur l'innocuité clinique, la fréquence des hémorragies cutanéo-muqueuses mineures (comme l'épistaxis) dépendrait de la dose administrée.

On a aussi observé des hémorragies cutanéo-muqueuses mineures moins fréquentes à d'autres sites, notamment un saignement gingival ou un saignement vaginal.

Neutropénie et infections (voir 7 Mises en garde et précautions)

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

Dans tous les essais cliniques sur bévacizumab, les fréquences de décès attribuables à la neutropénie ou à une infection survenant dans les 21 jours après la dernière dose de bévacizumab dans le cadre du traitement de l'étude étaient généralement faibles. 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 %, respectivement, chez les patients traités par bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets survenus chez les patients traités par bévacizumab incluaient : sepsie, fasciite nécrosante, abcès péritonéal et péritonite. Dans l'étude AVF3708, un essai non comparatif ayant mené à l'approbation de bévacizumab dans le traitement du glioblastome multiforme, sur les 163 patients traités par bévacizumab, un (0,6 %) est décédé en raison d'une infection neutropénique. Dans les essais sur le cancer du poumon non à petites cellules, les fréquences de décès attribuables à la neutropénie et à une infection étaient de 1,0 % et de 0,3 %, respectivement, chez les patients traités par bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets survenus chez les patients traités par bévacizumab incluaient : infection neutropénie, neutropénie fébrile, infection, infection des voies respiratoires, pneumonie, bronchopneumonie et empyème. Aucun décès dû 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 du 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 3-5 était de 7,9 %. Parmi tous les cas d'infection, un cas a été mortel.

Thrombopénie

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

L'incidence de thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par bévacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex. cisplatine/gemcitabine) que chez les patients recevant la chimiothérapie seulement. L'incidence de thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par 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 tout grade (57,9 %, 143/247) et de grade ≥ 3 (40,1 %, 99/247) ont été observés avec bévacizumab. Au total, 262 patients ont présenté au moins une thrombopénie et/ou un épisode de saignement. Sur ce nombre, 114 patients ont eu au moins un épisode de saignement accompagné de thrombopénie ou faisant suite à une thrombopénie; le taux de saignement était plus élevé dans le groupe sous bévacizumab + chimiothérapie (56,6 %) comparativement au groupe sous placebo + chimiothérapie (27,7 %). Le délai médian avant la survenue de la thrombopénie (peu importe le grade) était de 3,6 mois dans le groupe sous bévacizumab et de 4,9 mois dans le groupe sous chimiothérapie, et le délai avant la résolution de la thrombopénie était plus long dans le groupe sous bévacizumab (2,3 mois) que dans le groupe sous chimiothérapie (0,8 mois).

Réactions d'hypersensibilité, **réactions anaphylactiques (incluant le 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 bévacizumab en association avec diverses chimiothérapies que chez les patients recevant seulement une chimiothérapie. Dans les essais cliniques portant sur bévacizumab, ces réactions ont été fréquentes (jusqu'à 5 % des patients traités par le bévacizumab).

Les effets liés à la perfusion signalés dans les essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance 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 d'hypersensibilité de tout grade ont été signalées chez une proportion plus élevée de patientes traitées par bévacizumab en association avec la chimiothérapie (19 %; 47/247) que de patientes traitées par la chimiothérapie en association avec un placebo (13,3 %; 31/233). Dans les deux groupes de traitement, la majorité des manifestations étaient de grade 1 ou 2. De même, une incidence plus élevée de réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 a été observée dans le groupe sous bévacizumab en association avec la chimiothérapie (6,5 %; 16/247) comparativement au groupe sous chimiothérapie seule (3,9 %; 9/233).

Décès

Dans les essais sur le cancer colorectal métastatique, l'incidence des réactions indésirables mortelles 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 bévacizumab et une

chimiothérapie et les patients traités par une chimiothérapie seule.

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

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

Dans le cas du cancer de l'ovaire, des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 0,4 % des patientes traitées par 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, un total de cinq patientes du groupe sous bévacizumab et une patiente du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Une patiente de chaque groupe a présenté une réaction indésirable de grade 5 en cours de traitement (hémorragie intracrânienne dans le groupe sous bévacizumab et infarctus aigu du myocarde dans le groupe sous chimiothérapie). Dans le groupe sous bévacizumab, les autres causes de décès survenant au-delà de 21 jours après la dernière dose du traitement de l'étude comprenaient une sepsie, une insuffisance respiratoire et une réaction indésirable non précisée. Par ailleurs, une autre patiente du groupe sous bévacizumab et deux autres patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées de causes inconnues.

Dans un essai sur le cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine, neuf patientes du groupe sous bévacizumab et six patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Dans le groupe recevant bévacizumab en association avec la chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient une pneumonie par aspiration (2 patientes), une sepsie (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 soit passée, par permutation, au bévacizumab en monothérapie).

Conditions périopératoires

Cicatrisation de plaies (voir 7 Mises en garde et précautions)

Étant donné que bévacizumab peut nuire à la cicatrisation de 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 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 bévacizumab au moment de la chirurgie. L'incidence variait entre 10 % (4/40) et 20 % (3/15). Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, 4 patientes sur 247 (1,6 %) du groupe sous bévacizumab et 3 patientes sur 233 (1,3 %) du

groupe sous chimiothérapie ont présenté des complications liées à la cicatrisation de plaies.

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 de 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 %).

Perforations de la cloison nasale

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

Populations particulières

Sexe

Dans les études cliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules métastatique, comparativement aux patients, hommes ou femmes, recevant une chimiothérapie, les patientes traitées par bévacizumab couraient un risque accru de présenter les 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 randomisés, un âge supérieur à 65 ans a été associé à un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels, y compris les AVC, les AIT et les IM, une protéinurie, une leucopénie de grade 3 ou 4, une neutropénie, une thrombopénie, de la diarrhée et de la fatigue, comparativement aux patients âgés de 65 ans ou moins traités par bévacizumab (voir 7 Mises en garde et précautions). On a aussi observé, à une fréquence accrue chez les patients ayant plus de 65 ans, les réactions suivantes : nausées de tous grades et céphalées.

Dans l'étude AVF4095g, le profil d'innocuité de bévacizumab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et âgées de 65 ans ou plus concorde avec le profil d'innocuité global reconnu de bévacizumab noté en présence d'autres types de tumeurs. En plus du risque plus élevé de manifestations chez les personnes âgées, mentionné plus haut, les cas d'hypertension, d'arthrite, de tension artérielle accrue, d'étourdissements, de perte d'appétit et de dysphonie sont survenus à une fréquence plus élevée chez les patientes âgées de l'étude AVF4095g.

Aucune augmentation de la fréquence des autres effets indésirables – y compris la perforation gastro-intestinale, les complications de la cicatrisation des plaies et l'insuffisance cardiaque congestive – n'a été constatée chez les patients âgés (> 65 ans) traités par le bevacizumab, comparativement aux patients de 65 ans ou moins traités par le bevacizumab.

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.

Cardiovasculaire (arythmies) : Épisode vaso-vagal, bradycardie sinusale, arythmie-autre, anomalie de la conduction, dysrythmie.

Cardiovasculaire (générale) : 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.

Dermatologique/cutanée : Plaie infectieuse, alopécie, bouffées vasomotrices, prurit, dermatite due à la radiation, plaie non infectieuse, dermatite, peau-autre, urticaire.

Endocrinienne : Toute toxicité, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hypothyroïdie.

Gastro-intestinale : Dysphagie, GI-autre, rectite, colite, iléus, dyspepsie, dysphagie-exposition de l'œsophage aux radiations, fistule œsophagienne, fistule rectale/anale, gastrite, pancréatite.

Hémorragique : Hémorragie du SNC, épistaxis, hématémèse, hémorragie-autre, saignement vaginal, hémorragie avec plaquettes de grade 3 ou 4.

Hépatique : SGOT, phosphatase alcaline, bilirubine, GGT, hypoalbuminémie, hépatique-autre, dysfonction/insuffisance hépatique.

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

Métabolique/Épreuves de laboratoire : Hyperkaliémie, amylase, hypoglycémie, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, lipase, métabolique-autre, acidose, alcalose.

Musculosquelettique : Ostéonécrose.

Neurologique : Niveau de conscience altéré, ataxie, dépression, neurologique-autre, trouble de l'élocution, hallucinations, insomnie, crise épileptique, perte de mémoire, tremblement, trouble cognitif.

Oculaire/Visuelle : Toute toxicité, diplopie, cataracte, vision trouble.

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

Pulmonaire : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, fibrose pulmonaire, pneumothorax, apnée, voix changée/stridor.

Rénale/génito-urinaire : Créatinine, incontinence, insuffisance rénale, rénale/GU-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, état septique, hypertrophie abdominale, hernie, infection fongique, douleur au point d'injection, anomalie des tests 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, embole pulmonaire.

Troubles digestifs : trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hématémèse, 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 sucré, hypothyroïdie.

Troubles sanguins/lymphatiques : baisse de la prothrombine, lymphadénopathie, lymphangite, pancytopénie, thrombocytémie, leucocytose, thromboplastine accrue.

Troubles métaboliques/nutritionnels : alcalose, bilirubinémie, créatinine accrue, hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypovolémie, alcalose respiratoire, amylase accrue, 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, réflexes accrus, 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, dyschromies, ulcère cutané.

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

Troubles génito-urinaires : protéinurie, 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, épididymite, infection urinaire à *Escherichia*, gingivite, paronychie, péritonite, pharyngite, sepsie, 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.

Épreuves de laboratoire : gain pondéral.

Trouble des systèmes sanguin et 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 métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hyperglycémie.

Troubles psychiatriques : état confusionnel, insomnie.

Troubles hépatobiliaires : hypertension porte.

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Le traitement par 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 (≥ 2 %) des anomalies de grade 3 ou 4 suivantes des épreuves de laboratoire chez les patients traités par 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 de 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 bévacizumab.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tableau 16 Effets indésirables observés après la commercialisation

Système 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	Perforation de la vésicule biliaire (fréquence inconnue)
Troubles du système nerveux central	Encéphalopathie hypertensive (très rare) SEPR (rare) (voir 7 Mises en garde et précautions)
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Perforation du septum nasal (fréquence inconnue) Hypertension pulmonaire* (fréquence inconnue) Dysphonie (courante)
Troubles vasculaires	Microangiopathie thrombotique rénale, manifestée cliniquement par une protéinurie (fréquence inconnue)

	(voir7 Mises en garde et précautions, et 8 Effets indésirables) Anévrismes, dissections et rupture
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés chez des patients traités par 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 bévacizumab (voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents)**.
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)

†Lorsqu'elle est indiquée, la fréquence provient des données tirées des essais cliniques.
*Les symptômes d'hypertension pulmonaire incluent une dyspnée à l'effort, de 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 la compagnie 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, d'état septique, de neutropénie fébrile et de fistule non gastro-intestinale ont été signalés après la commercialisation de bévacizumab en association avec la chimiothérapie.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques entre 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

Irinotécan

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 l'IFL en association avec bévacizumab. Or, les concentrations de SN38, le 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 l'IFL en association avec bévacizumab par rapport à l'IFL seule. Compte tenu de la forte variabilité entre les patients et de la taille limitée de l'échantillon, on n'a pas élucidé si la hausse observée des taux de SN38 est imputable à bévacizumab. Une légère hausse des cas de diarrhée et de leucopénie (réputées être des réactions indésirables à l'irinotécan) ainsi que davantage de réductions posologiques de l'irinotécan ont été signalées chez les patients sous IFL + bévacizumab. Une modification

posologique de l'irinotécan conforme aux renseignements thérapeutiques sur l'irinotécan s'impose en cas de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie graves chez des patients recevant une association de VEGZELMA et d'irinotécan.

Malate de sunitinib
Lors de deux études cliniques sur l'hypernéphrome métastatique, une anémie hémolytique microangiopathique a été signalée chez 7 des 19 patients (37 %) traités par l'association de bévacizumab (à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines) et de malate de sunitinib (à raison de 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, l'hypertension (y compris les crises hypertensives), l'élévation de la créatinine 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 malate de sunitinib (voir 7 Mises en garde et précautions).

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

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

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infections avec ou sans neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés, principalement chez des patients atteints de CPNPC sous thérapies 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-EGFR pour le traitement du CCRm en association avec une chimiothérapie contenant du bévacizumab.

Radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de VEGZELMA et d'une radiothérapie n'ont pas été établies dans les indications approuvées.

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-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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 humaines constantes avec les régions de fixation à l'antigène d'un anticorps murin humanisé qui se lie au VEGF1. Le bévacizumab est produit par technologie de l'ADN recombinant, dans un système d'expression de cellules mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois), purifiée par un processus comprenant des étapes spécifiques d'inactivation et d'élimination virales. Le bévacizumab est composé de 214 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 149 000 daltons.

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 inhibe 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.

Le lien entre l'exposition et la réponse au traitement par le bevacizumab n'a pas été caractérisé de façon exhaustive chez les patients présentant plusieurs tumeurs solides.

Électrophysiologie cardiaque

Au cours d'une étude de phase III menée en mode ouvert et à 3 groupes portant sur le traitement adjuvant du carcinome du colon (étude BO17920), une série d'électrocardiogrammes (ECG) a été réalisée chez 1 122 sujets, dont 756 ont reçu pendant 24 semaines, en association avec une chimiothérapie, le bevacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. Les sujets ont ensuite reçu le bevacizumab seul à raison de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Les variations maximales moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales étaient comparables dans tous les groupes de traitement, la majorité des variations (soit environ 90 %) étant ≤ 30 ms. Les proportions de patients ayant présenté des variations maximales allant de > 30 à 60 ms étaient similaires dans tous les groupes de traitement; un petit nombre de patients ont affiché des variations maximales > 60 ms. Un profil comparable a été observé quant aux variations maximales de l'intervalle QTcB par rapport aux valeurs initiales. Les valeurs moyennes des intervalles QTcF maximaux après le début de l'étude étaient comparables dans tous les groupes de traitement. À l'exception d'un seul intervalle de 555 ms, toutes les valeurs maximales des intervalles QTcF individuels mesurés après le début de l'étude étaient ≤ 500 ms. Les observations relatives aux valeurs maximales des intervalles QTcB mesurés après le début de l'étude étaient comparables. La variation des données des ECG relatives aux intervalles PQ, QRS, QT et RR par rapport aux valeurs initiales ne révèle aucun déséquilibre flagrant entre les groupes de traitement.

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.
La vitesse de perfusion dépend 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.

Le comportement pharmacocinétique du bevacizumab est bien décrit par un modèle à deux compartiments, comme le montrent les résultats d'une analyse pharmacocinétique d'une population de 491 sujets qui ont reçu VEGZELMA une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines (T2S) ou une fois toutes les 3 semaines (T3S) à des doses allant de 1 à 20 mg/kg.

La moyenne géométrique (coefficient de variation [CV]) de l'ASCtau du bevacizumab après l'administration d'une dose unique de 5 mg/kg T2S, de 10 mg/kg T2S et de 15 mg/kg T3S était de 734 (20,7 %) mg/l*jour, de 1 468 (20,7 %) mg/l*jour et de 2 801 (21,6 %) mg/l*jour, respectivement. La moyenne géométrique (CV) de la Cmax du bevacizumab après l'administration d'une dose unique de 5 mg/kg T2S, de 10 mg/kg T2S et de 15 mg/kg T3S 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'ASCtau du bevacizumab à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose de 5 mg/kg T2S, de 10 mg/kg T2S et de 15 mg/kg T3S était de 1 692 (31,2 %) mg/l*jour, de 3 383 (31,2 %) mg/l*jour et de 5 075 (31,2 %) mg/l*jour, respectivement. La moyenne géométrique (CV) de la Cmax du bevacizumab à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose de 5 mg/kg T2S, de 10 mg/kg T2S et de 15 mg/kg T3S était de 215 (23,4 %) mg/l, de 430 (23,4 %) mg/l et de 445 (23,4 %) mg/ml, respectivement. L'administration répétée de doses de bevacizumab a permis d'atteindre l'état d'équilibre au 84e jour. La Moyenne géométrique (CV) du rapport d'accumulation du bevacizumab a été de 1,53 (13,6 %) après l'administration de doses de 5 mg/kg T2S et de 10 mg/kg T2S, et de 1,26 (10,1 %) après l'administration de doses de 15 mg/kg T3S.

Tableau 17 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bevacizumab chez des patients présentant plusieurs tumeurs solides

	Dose	Cmax (mg/l)	Cmin (mg/l)	SSC0-∞ (mg/l*jour)	SSCtau [a] (mg/l*jour)	T½ (jour)	Cl (l/jour)	Vc (l)	Vp (l)
Après une dose unique	5 mg/kg	128 (19,1 %)	32,1 (24,9 %)	1 692 (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 %)	3 383 (31,2 %)	1 468 (20,7 %)				
	15 mg/kg	384 (19,1 %)	75,2 (28,6 %)[c]	5 075 (31,2 %)	2 801 (21,6 %)				

À l'état d'équilibre	5 mg/kg T2S	215 (23,4 %)	84,7 (38,4 %)	S.O.	1 692 (31,2 %)				
	10 mg/kg T2S	430 (23,4 %)	169 (38,4 %)	S.O.	3 383 (31,2 %)				
	15 mg/kg T3S	445 (23,4 %)	148 (41,4 %)	S.O.	5 075 (31,2 %)				

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique, en pourcentage) et sont issues de l'analyse pharmacocinétique d'une population de 491 sujets.

Abréviations: Cmax = concentration sérique maximale; SSC0-∞- = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps après une perfusion de bevacizumab de 0 à l'infini; SSC0-tau = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps après une perfusion de bevacizumab à l'état d'équilibre; T1/2 = demi-vie d'élimination terminale;

Cl = clairance; Vc = volume de distribution dans le compartiment central; Vp = volume de distribution dans le compartiment périphérique; S.O. = sans objet

[a] La valeur *tau* est de 14 jours pour les doses de 5 mg/kg T2S et de 10 mg/kg T2S; elle est de 21 jours pour la dose de 15 mg/kg T3S.

Absorption

Le bevacizumab étant administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est immédiate et vraisemblablement complète.

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique par population des données de 491 sujets ayant reçu le bévacizumab une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 3 semaines à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, la moyenne géométrique (CV) du volume du compartiment central (Vc) et du volume de distribution du compartiment périphérique (Vp) était de 2,87 l (21,9 %) et de 2,99 l (21,9 %), respectivement. En général, le 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 pour le poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient un Vc plus important (+22 %) que les sujets de sexe féminin.

Métabolisme

L'évaluation du métabolisme du bévacizumab chez des lapins à la suite d'une dose intraveineuse unique de bévacizumab marqué au I a révélé que son profil métabolique était semblable au profil métabolique prévu d'une molécule d'IgG native qui ne se lie pas au VEGF. Le bévacizumab et l'IgG endogène se métabolisent et s'éliminent de façon analogue, c. à d. surtout par catabolisme protéolytique dans tout l'organisme, y compris les cellules endothéliales, sans donc dépendre principalement de l'élimination rénale ou hépatique. La fixation de l'IgG au récepteur FcRn la protège du métabolisme cellulaire, d'où une demi-vie terminale prolongée.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population de 491 sujets qui ont reçu le bevacizumab une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 3

semaines à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, la moyenne géométrique (CV) de la clairance (Cl) s'établissait à 0,220 (33,0 %). En général, la clairance du bévacizumab était de 0,207 l/jour et de 0,262 l/jour chez les sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Le Vc et la clairance correspondent généralement à une demi-vie initiale de 1,4 jour et à une demi-vie terminale de 20 jours chez les sujets de sexe féminin et de 19 jours chez les sujets de sexe masculin. Cette demi-vie est conforme à la demi-vie d'élimination terminale de l'IgG endogène humaine, qui est de 18 à 23 jours. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique par population indiquaient qu'après correction pour le poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient une clairance du bévacizumab plus élevée (+26 %) que celle des sujets de sexe féminin. 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) (tous deux marqueurs de la sévérité de la maladie), la clairance du bévacizumab était environ 20 % plus rapide que chez les patients ayant des valeurs médianes aux examens 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 significative 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.

10.4 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité.

Dans les essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du carcinome du colon, 14 des 2 233 patients évaluables (0,63 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps anti-bevacizumab produits en cours de traitement effectué par dosage par électrochimiluminescence. Sur ces 14 patients, trois ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-bevacizumab par épreuve d'absorption immunoenzymatique. La signification clinique de ces réactions se manifestant par des anticorps antibevacizumab reste à établir. Aucun échantillon n'a été recueilli dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine ni dans l'étude MO22224 sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine pour l'évaluation des anticorps humains antihumains (HAHA).

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 contre bevacizumab avec l'incidence d'anticorps agissant contre d'autres produits peut être trompeuse.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

VEGZELMA 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 sur une période de 60 jours maximum, à une température de 2 à 8 °C après dilution et une période de 7 jours maximum à une températures de 28 °C à 32 °C dans une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour injection. Le produit médicamenteux dilué peut être conservé entre 2 ºC et 8 ºC pendant 60 jours au maximum, puis entre 28 ºC et 32 ºC pendant 7 jours maximum. 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 Instructions particulières 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.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses:	bévacizumab
Nom chimique :	anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF
Formule moléculaire et masse moléculaire :	le bévacizumab est un anticorps hautement purifié d'environ 149 000 daltons.

Formule développée :

Heavy Chain:

```
       1  EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
      51  INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
     101  HYYGSSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
     151  LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
     201  TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
     251  PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
     301  QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
     351  EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
     401  PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
     451  PG(K*)
```

K453* = C-terminal lysine which is predominantly removed post-translationally
N303 = Glycosylation site

Light Chain:

```
       1  DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF
      51  TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
     101  GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
     151  DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
     201  LSSPVTKSFN RGEC
```

Propriétés physico-chimiques :	Concentré pour solution pour perfusion : liquide stérile de clair à légèrement opalescent et d'incolore à brun pâle pour perfusion intraveineuse.
Norme pharmaceutique :	Reconnue

Caractéristiques du produit :	Le type de cellules utilisées pour exprimer le bévacizumab sont des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), à partir desquelles des banques de cellules ont été développées.

14 Études cliniques - Médicament biologique de référence

14.1 Études cliniques par indication

Cancer colorectal métastatique

L'innocuité et l'efficacité de la dose recommandée de bévacizumab (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum ont été étudiées lors de trois essais cliniques randomisés et contrôlés par 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/leucovorine (schéma IFL) pendant 4 semaines d'un cycle de 6 semaines;
- AVF0780g : En association avec un bolus de 5-fluorouracile/leucovorine (5-FU/LV) pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines (protocole de Roswell Park);
- AVF2192g : En association avec un bolus de 5-fluorouracile/leucovorine (5-FU/LV) pendant 6 semaines d'un 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 trois essais évaluaient une dose de bévacizumab de 5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines et portaient sur des patients atteints de carcinome métastatique du côlon ou du rectum n'ayant jamais été traités.

Étude AVF2107g

Données démographiques et plan de l'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase III randomisé, à double insu et contrôlé par 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 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir IFL + placebo (groupe 1) ou IFL + bévacizumab (5 mg/kg toutes les deux semaines, groupe 2) (voir Tableau 19). Un troisième groupe de 110 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV + bévacizumab (groupe 3). L'inscription au groupe 3 a été arrêtée, tel que prévu dans le protocole d'étude, une fois que l'innocuité du traitement associant le bévacizumab et l'IFL a été établie et considérée comme acceptable.

Tableau 18 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 une fois par semaine pendant 4 semaines d'un cycle de 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 une fois par semaine pendant 4 semaines d'un cycle de 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 une fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 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

Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans cet essai était la durée de la survie. L'ajout de bévacizumab au schéma IFL a entraîné une augmentation statistiquement significative de la survie globale (voir Tableau 19 et Figure 1). Le bienfait clinique de bévacizumab, tel que mesuré par la survie, a été constaté dans tous les sous-groupes de patients définis au préalable, y compris les sous-groupes d'âge, de sexe, d'indice fonctionnel, de site de la tumeur primaire, de nombre d'organes atteints et de durée de l'atteinte métastatique (voir Figure 3).

Les résultats pour l'efficacité de bévacizumab en association avec la chimiothérapie par IFL sont présentés au Tableau 19ainsi qu'à la Figure 1 et la Figure 2 (courbes de Kaplan-Meier de la durée de la survie et de la survie sans progression).

Tableau 19 Résultats liés à l'efficacité dans l'étude AVF2107g

	Groupe 1 IFL + Placebo	Groupe 2 IFL + bévacizumab*
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Médiane (mois)	15,6	20,3
Intervalle de confiance (IC) à 95 %	14,29–16,99	18,46–24,18
Rapport des risques instantanés** (IC à 95 %)		0,66 (0,54; 0,81)
Valeur p		0,00004
Survie sans progression		
Médiane (mois)	6,2	10,6
Intervalle de confiance (IC) à 95 %	5,59–7,66	9,03–11,04
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,54 (0,45; 0,66)
Valeur p		< 0,00001
Taux de réponse globale		
Taux (pour cent)	34,8	44,8
Intervalle de confiance à 95 %	30,2–39,6	39,9–49,8
Valeur p		0,0036
Durée de la réponse		
Médiane (mois)	7,1	10,4
Percentile 25–75 (mois)	4,7–11,8	6,7–15,0

*5 mg/kg toutes les 2 semaines; **Comparativement au groupe témoin

Chez les 110 patients du groupe 3 (5-FU/LV + bévacizumab), la survie globale 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 dans l'étude AVF2107g

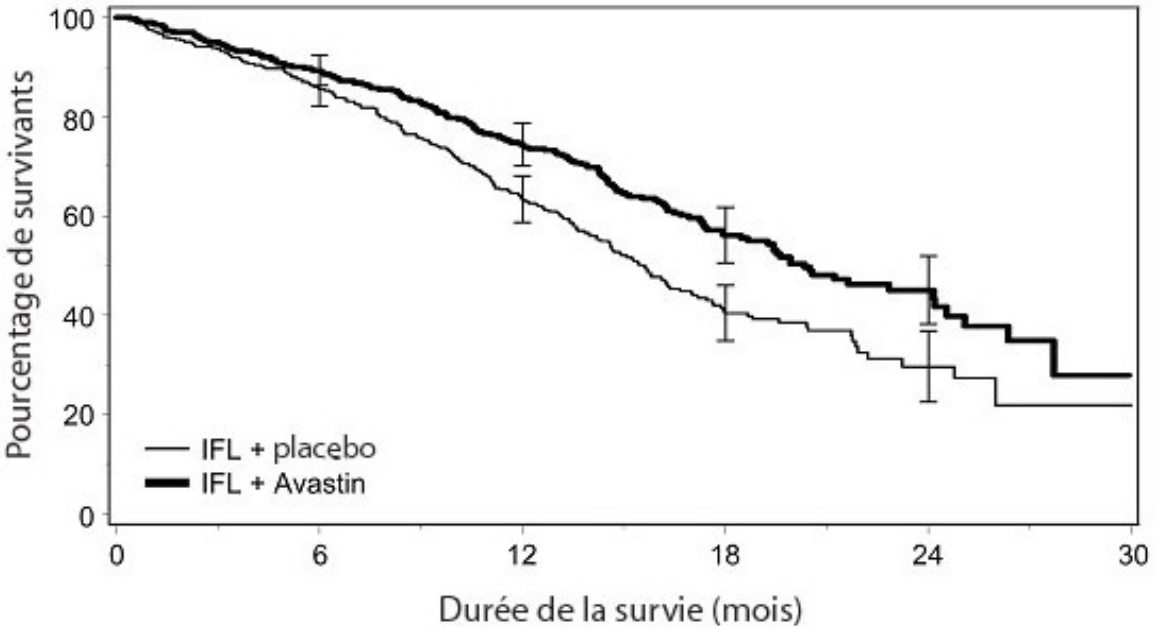


Figure 2 Survie sans progression avec le traitement de première intention dans l'étude AVF2107g

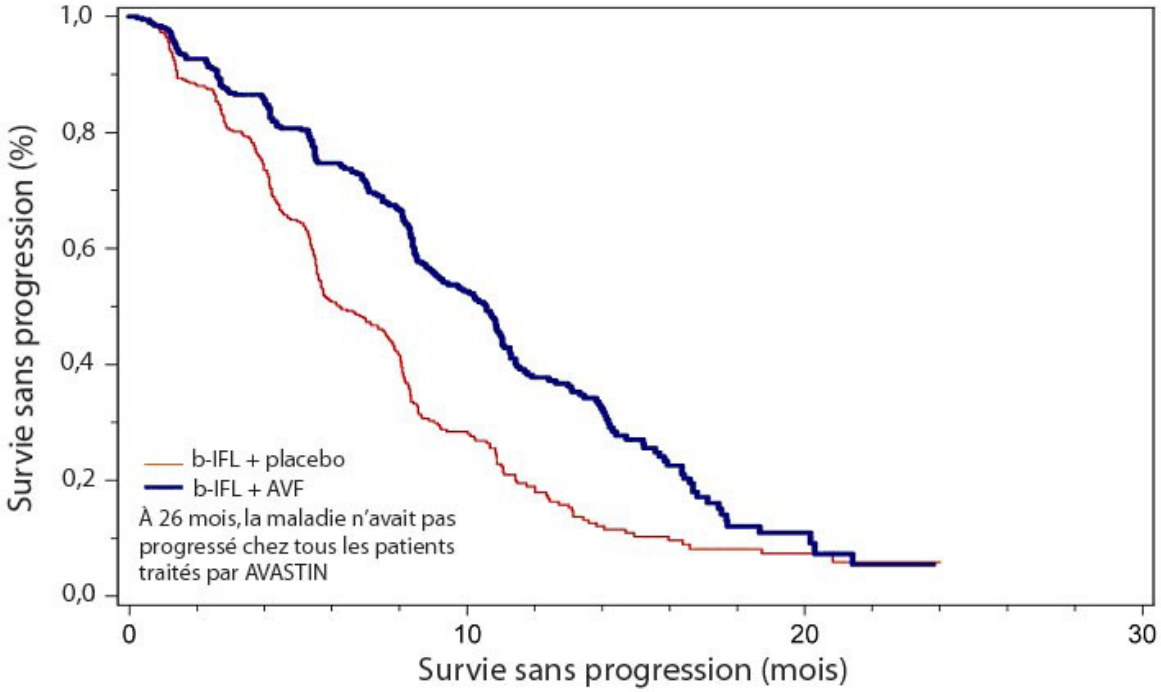
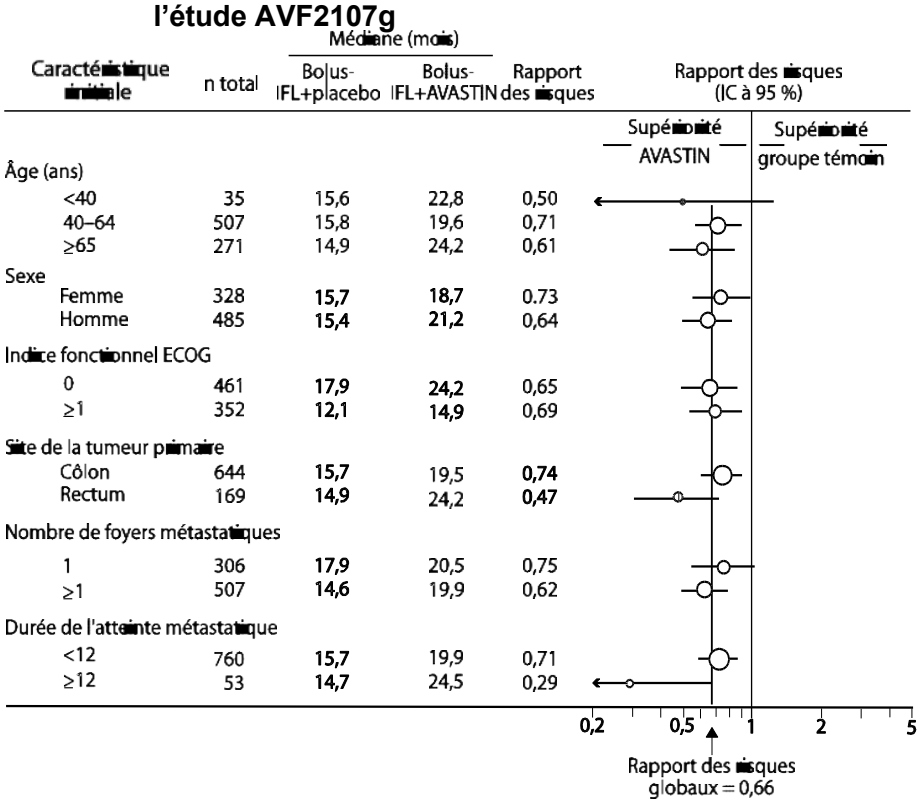


Figure 3 Durée de la survie en fonction des facteurs de risque initiaux dans l'étude AVF2107g



IC = Intervalle de confiance; IFL = irinotécan/5 fluorouracile/leucovirine
Un rapport des risques < 1 indique un risque de décès inférieur dans le groupe IFL+AVASTIN comparativement au groupe IFL+placebo. La taille du cercle est proportionnelle au nombre de patients du sous-groupe. L'intervalle de confiance est indiqué par la ligne horizontale.

Étude AVF2192g

Données démographiques et plan de l'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, contrôlé par médicament actif et ouvert évaluant bévacizumab combiné à l'association 5-FU/leucovorine dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique 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 à la toxicité de l'irinotécan (≥ 65 ans, radiothérapie pelvienne ou thoracique antérieure) ou être moins susceptibles de bénéficier du traitement par l'irinotécan (indice fonctionnel ≥ 1, albumine initiale < 3,5 g/dl). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le 5-FU/LV + placebo (n = 105) ou le 5-FU/LV + 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 chez 28,2 % des patients, de 1 chez 65,1 % et de 2 chez 6,7 %.

Résultats de l'étude

L'ajout de bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression significativement plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir Tableau 21). Ces données sur l'efficacité sont

conformes aux résultats relevés dans les études AVF2107g et AVF0780g.

Tableau 20 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 une 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 une 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 l'instauration de la perfusion de leucovorine de 2 heures.
Leucovorine : Perfusion i.v. sur 2 heures

***Étude* AVF0780**

Données démographiques et plan de l'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, ouvert et contrôlé par médicament actif évaluant bévacizumab en association avec le 5-FU/LV en traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Soixante et onze patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un bolus de 5-FU/LV ou 5-FU/LV + bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV + 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 taux de réponse objective et la survie sans progression.

Résultats de l'étude

L'ajout de bévacizumab, à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir Tableau 21). Ces données sur l'efficacité sont conformes aux résultats de l'étude AVF2107g.

Tableau 21 Résultats liés à l'efficacité dans les études AVF0780g et AVF2192g

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

NA = non atteint; IC = Intervalle de confiance; [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

Données démographiques et plan de l'étude

Cette étude de phase III en mode ouvert avec randomisation et à 3 groupes a évalué l'efficacité et l'innocuité de bévacizumab administré à une dose équivalant à 2,5 mg/kg/semaine aux deux semaines en association avec FOLFOX4, ou aux trois semaines en association avec XELOX ou FOLFOX4 administré seul comme chimiothérapie adjuvante chez 3 451 patients atteints d'un carcinome du côlon de stade II ou III à risque élevé.

Résultats de l'étude

On a observé un plus grand nombre de récidives et de décès attribuables à la progression de la maladie dans les deux groupes recevant bévacizumab en comparaison avec le groupe témoin. L'objectif principal, soit la prolongation de la survie sans maladie (SSM) chez les patients atteints de cancer du côlon de stade III (n = 2867) par l'ajout de bévacizumab à l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie n'a pas été atteint. Les rapports de risque de la SSM étaient de 1,17 (IC à 95 % : 0,98–1,39) pour le groupe sous FOLFOX4 + bévacizumab et de 1,07 (IC à 95 % : 0,90–1,28) pour le groupe sous XELOX + 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 randomisation du dernier patient), le rapport des risques instantanés non stratifié pour la survie globale était de 1,27 (IC à 95 % : 1,03 à 1,57) pour le groupe FOLFOX4 + bévacizumab et de 1,15 (IC à 95 % : 0,93–1,42) pour le groupe XELOX + bévacizumab en comparaison avec le groupe recevant seulement 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 de bévacizumab à une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dans le cadre des études E4599 et AVF0757g.

Étude E4599

Données démographiques et plan de l'étude

Cette étude clinique multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée par médicament actif avait pour but d'évaluer bévacizumab comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé, métastatique ou récidivant, dont l'histologie ne montrait pas des cellules majoritairement squameuses.

Les patients ont été randomisés de façon à recevoir la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel à raison de 200 mg/m^2 et carboplatine, SSC = 6,0, les deux administrés par perfusion intraveineuse) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines (6 cycles maximum), ou la chimiothérapie à base de platine PC en association avec 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 carboplatine-paclitaxel ou lors de l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bévacizumab + carboplatine-paclitaxel ont continué à recevoir bévacizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Huit cent soixante-dix-huit patients ont été randomisés 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 cancer du poumon non à petites cellules.

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

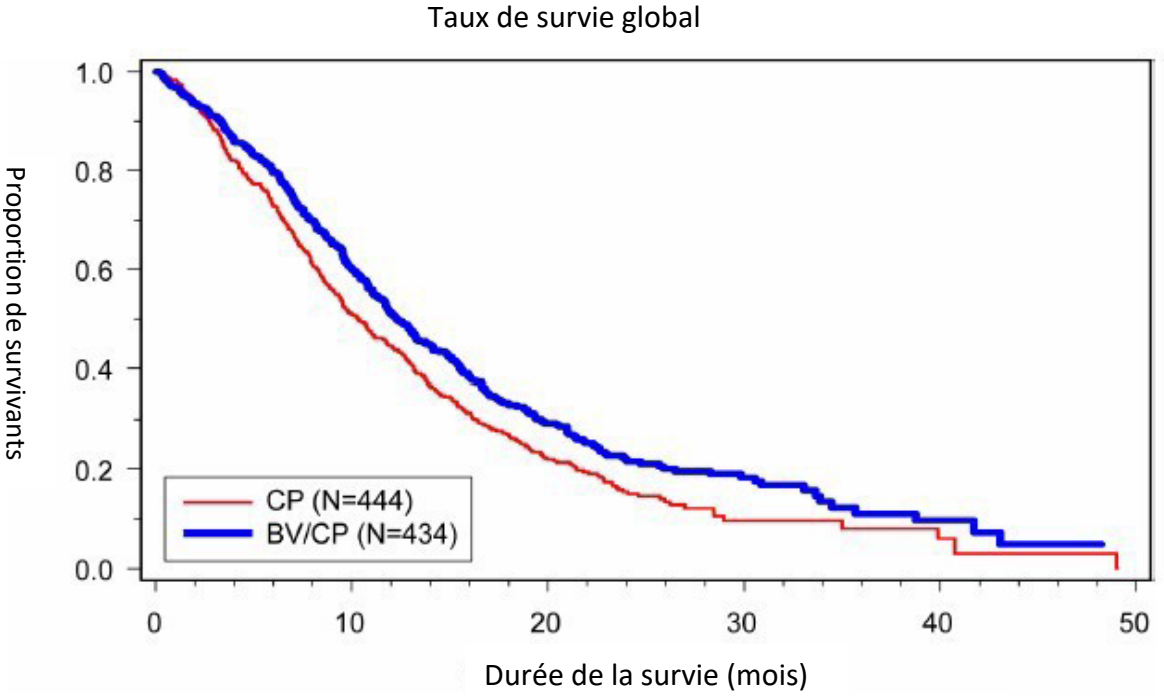
Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation était la durée de la survie. Les résultats sont présentés au Tableau 22.

Tableau 22 Résultats sur l'efficacité pour l'étude E4599

	Groupe 1 Carboplatine/ paclitaxel	Groupe 2 Carboplatine/paclitaxel + bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Médiane (mois)	10,3	12,3
Rapport des risques instantanés		0,80 (p = 0,003) IC à 95 % (0,69, 0,93)
Taux de réponse global		
En pourcentage	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Figure 4 Étude E4599 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale (Tous les patients randomisés)



BV/CP = bévacizumab + carboplatine/paclitaxel; CP = carboplatine/paclitaxel

Lors d'une analyse exploratoire des divers sous-groupes de patients, le traitement par bévacizumab n'a entraîné aucune amélioration de la durée de 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 à 1,25; p = 0,95) chez les femmes; 0,91 (IC à 95 % : 0,72 à 1,14) chez les sujets de 65 ans ou plus; 0,96 (IC à 95 % : 0,73 à 1,26) chez les sujets ayant présenté une perte pondérale 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,

l'amélioration de la durée de la survie n'était pas uniforme dans tous les sous-types établis en histologie. Dans cette étude, la majorité des patients (69,3 %) présentaient un adénocarcinome, le seul sous-groupe jugé assez important pour permettre de tirer une conclusion concernant la survie globale. Selon une analyse exploratoire, l'ampleur de l'effet bénéfique de bévacizumab sur la survie globale était inférieure dans le sous-groupe de patients ne présentant pas d'adénocarcinome établi en histologie. Le RRI pour la survie dans les divers sous-types établis par histologie était le suivant : adénocarcinome — RRI de 0,69 (IC à 95 % : 0,58 à 0,83); carcinome squameux — RRI de 0,00 (IC à 95 % : 0,00, -); carcinome indifférencié à grandes cellules — RRI de 1,15 (IC à 95 % : 0,60 à 2,24); carcinome bronchio-alvéolaire — RRI de 1,48 (IC à 95 % : 0,57 à 3,89); CPNPC non précisé autrement – RRI de 1,16 (IC à 95 % : 0,84 à 1,61); et autres – RRI de 0,92 (IC à 95 % : 0,43 à 1,98).

Tableau 23 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 squameux	2 (0,5 %)	1 (0,2 %)	3 (0,3 %)
Carcinome indifférencié à grandes cellules	30 (6,8 %)	18 (4,2 %)	48 (5,5 %)
Cancer bronchio- alvéolaire (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

Données démographiques et plan de l'étude

La méthodologie de l'étude de phase III de base (étude E4599) était fondée sur les résultats d'une étude de soutien de phase II menée plus tôt, l'étude AVF0757g. Dans le cadre de cette étude de phase II multicentrique, ouverte et randomisée, 99 patients ont été répartis de façon aléatoire dans trois groupes de traitement : 32 patients ont été assignés au groupe témoin sous carboplatine/paclitaxel (CP), 32 au groupe recevant 7,5 mg/kg de bévacizumab toutes les 3 semaines plus carboplatine/paclitaxel (Bv7,5 + CP) et 35 au groupe recevant 15 mg/kg de bévacizumab toutes les 3 semaines plus carboplatine/paclitaxel (Bv15 + CP). L'étude AVF0757g avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du bévacizumab en association avec une chimiothérapie par carboplatine/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, dans les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, dans les cas où la maladie était présente depuis moins d'un an, dans la prépondérance de cellules squameuses établie en histologie, dans le stade du cancer (IIIB et IV) et dans les antécédents de traitement oncologique.

Résultats de l'étude

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le délai avant la progression de la maladie (DAP) et le meilleur taux de réponse confirmé tant par l'investigateur que par un établissement d'examen indépendant (EEI) effectuant l'évaluation en aveugle. Bien que d'après l'évaluation de l'EEI, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint, le délai 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 bévacizumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome squameux, et de 4 % (2 sur 53) chez les patients traités par bévacizumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome de type autre que squameux. Le sous-groupe de sujets atteints de carcinome squameux semblait présenter un risque accru de manifester cette toxicité et a été exclu de l'étude E4599. La fréquence de la plupart des effets indésirables graves, notamment de l'hypertension et de la protéinurie, était semblable à celle observée dans l'étude de base 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 primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine

Étude AVF4095g

Données démographiques et plan de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de bévacizumab dans le traitement de patients atteints de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux platines, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour traiter le cancer actuel ni aucun traitement par bévacizumab ont été étudiées dans un essai randomisé et contrôlé par placebo de phase III mené à double insu (AVF4095g). L'étude a comparé l'effet de l'ajout de bévacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et gemcitabine suivi d'un traitement d'entretien par bévacizumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie à l'effet de l'association du carboplatine et de la gemcitabine seulement.

Des patients atteints de cancer de l'ovaire, de cancer primaire du péritoine ou de carcinome des trompes de Fallope confirmés par analyse histologique et ayant récidivé plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine étaient inclus dans l'étude. Ces patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie pour traiter le cancer actuel et n'avaient jamais reçu de traitement par bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'agents ciblant les récepteurs du VEGF.

Bévacizumab a été administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine pendant 6 à 10 cycles suivis d'un traitement continu par bévacizumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitements. Tous les patients sauf un avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 au départ. L'âge médian de tous les patients randomisés était de 61 ans (écart : 28 à 87 ans). La majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans (63 %) et 37 % des patients avaient 65 ans ou plus. Les patients étaient surtout de race blanche (90,9 %); les patients de race asiatique et noire ou afro-américaine étaient représentés de manière égale (3,1 % chacun). Deux patients étaient natifs d'Hawaï et des autres îles du Pacifique.

Les facteurs de stratification étaient le délai avant la récidive depuis la dernière chimiothérapie à base de sels de platine (6 à 12 mois; > 12 mois) et la chirurgie cytoréductive pour traiter un cancer épithélial de l'ovaire, un cancer primaire du péritoine ou un cancer des trompes de Fallope (oui, non).

Au total, 484 patients présentant une maladie mesurable ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir :

- du carboplatine (SSC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/m^2 les jours 1 et 8) et un placebo en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un placebo seul jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables;
- du carboplatine (SSC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/m^2 les jours 1 et 8) et bévacizumab (15 mg/kg, jour 1) en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un traitement par bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables.

Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression fondée sur l'évaluation de l'investigateur à l'aide des critères RECIST. Parmi les autres critères d'évaluation, on note la réponse objective, la durée de la réponse, l'innocuité et la survie globale. Un examen indépendant du principal critère d'évaluation a également été effectué et a fait ressortir une concordance avec la SSP évaluée par l'investigateur et les résultats liés au TRO. Un bienfait lié à la SG n'a pas été observé pendant cette étude.

Les résultats de l'étude sont résumés au Tableau 24.

Tableau 24 Résultats liés à l'efficacité de l'étude AVF4095g

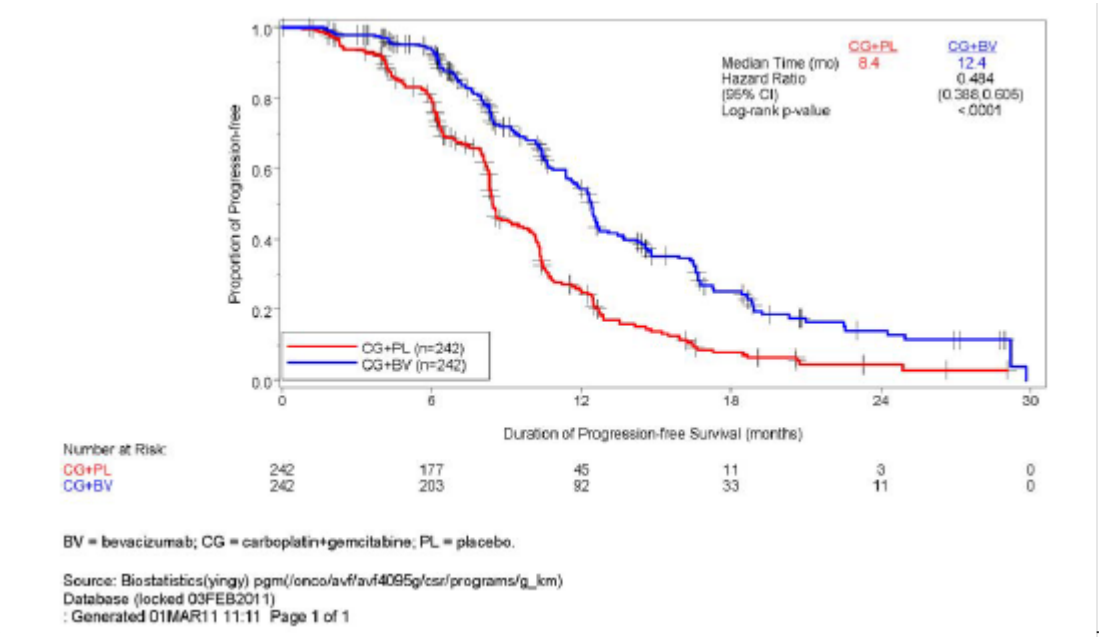
	Placebo + C/G (n = 242)	**Bévacizumab+ C/G (n = 242)**
Survie sans progression	Évaluation par l'investigateur[1]	
SSP médiane (mois)	8,4	12,4
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,484 [0,388; 0,605]	
Valeur p	< 0,0001	
Taux de réponse objective	Évaluation par l'investigateur	
% de patientes ayant eu une réponse objective	57,4 %	78,5 %
Valeur p	< 0,0001	
Survie globale (analyse préliminaire)[2]		
SG médiane (mois)	29,9	35,5

Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) valeur p		0,751 [0,537; 1,052] 0,094	
<u>Survie globale (analyse finale)[3]</u>			
SG médiane (mois) Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) Valeur p	32,9	0,952 [0,771; 1,176] 0,6479	33,6

C = carboplatine; G = gemcitabine
[1]Analyse primaire
[2]Analyse stratifiée préliminaire de la survie globale précisée au protocole effectuée lorsque environ 29 % des patientes étaient décédées et testée avec un seuil de signification de 0,001 au moment de l'analyse préliminaire de la SG.
[3]Analyse stratifiée finale de la survie globale effectuée lorsque environ 73 % des patientes étaient décédées; α = 0,001. Un bienfait lié à la survie globale n'a pas été observé dans cette étude.

Le taux global d'erreur de type I pour le test bilatéral du critère d'évaluation principal (SSP) a été contrôlé à un seuil de signification α de 0,05. Une seule une analyse préliminaire de futilité était prévue pour le critère d'évaluation principal (SSP). Par conséquent, le seuil de signification total α de 0,05 a été réservé à l'analyse finale de la SSP. Pour protéger le taux d'erreur à l'échelle de l'expérience lié à la réponse objective et la SG, une procédure hiérarchique a été utilisée pour vérifier les hypothèses associées aux deux critères d'évaluation. Plus précisément, le TRO a été testé avec un seuil de signification α de 0,05. Si le groupe de traitement actif était déclaré supérieur au groupe témoin quant au TRO, la SG était ensuite testée avec un seuil de signification α de 0,05; la SG préliminaire a été testée avec un seuil de signification α de 0,001, et la SG finale, avec un seuil de signification α de 0,049.

Figure 5 Estimations de Kaplan Meier de la survie sans progression fondées sur l'évaluation de l'investigateur, avec censure dans le cas de traitements non spécifiés au protocole chez les patientes randomisées



<u>Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire</u>

<u>récidivants et résistants aux sels de platine</u>

Étude MO22224

Données démographiques et plan de l'étude

L'étude MO22224 (AURELIA) a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab 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 ouverte de phase III, à répartition aléatoire, avec deux groupes comparant l'association du bévacizumab 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 de trois agents de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou DLP) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab :

- Groupe CT (chimiothérapie seule)
  - Paclitaxel à raison de 80 mg/m^2 en perfusion i.v. d'une heure les jours 1, 8, 15 et 22 aux 4 semaines.
  - Topotécan à raison de 4 mg/m^2 en perfusion i.v. de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 aux 4 semaines. Une dose de 1,25 mg/m^2 pouvait aussi être administrée sur 30 minutes les jours 1 à 5 aux 3 semaines.
  - DLP à raison de 40 mg/m^2 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 bévacizumab)
  - La chimiothérapie choisie était associée au bévacizumab en perfusion i.v. de 10 mg/kg aux 2 semaines (ou de 15 mg/kg aux 3 semaines si le bévacizumab était administré en association avec le topotécan à raison de 1,25 mg/m^2 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 jusqu'à ce que la patiente demande à être retirée de l'étude.

Les patientes admissibles à l'étude étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire qui avait progressé dans les 6 mois suivant un traitement par sels de platine. Si la patiente avait été auparavant incluse dans un essai avec insu portant sur un agent anti-angiogénique, elle était inscrite dans la même strate que les patientes dont on savait qu'elles avaient déjà reçu un agent anti-angiogénique. Les patientes atteintes d'une maladie réfractaire (c.-à-d. dont la maladie avait progressé pendant un traitement pas sels de platine) étaient exclues de l'étude.

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

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression reposant sur l'évaluation de l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse objective

reposant sur l'évaluation de l'investigateur et la survie globale.

Les caractéristiques démographiques des patientes au départ étaient bien équilibrées entre les groupes CT et CT+BV. Presque toutes les patientes étaient de race blanche. L'âge médian était de 61,0 ans (écart : 25 à 84 ans) et 36,8 % des patientes avaient 65 ans ou plus. La majorité des patientes des deux groupes avaient un indice fonctionnel (IF) ECOG de 0 (CT : 56,4 % contre CT+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+BV.

Résultats de l'étude

L'ajout de bévacizumab à la chimiothérapie a produit une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur, un résultat appuyé par une analyse indépendante rétrospective. Les résultats de l'étude concernant la population en ITT (intention de traiter) sont présentés au Tableau 25 et à la Figure 6. Les résultats des différentes cohortes de chimiothérapie sont présentés au Tableau 26.

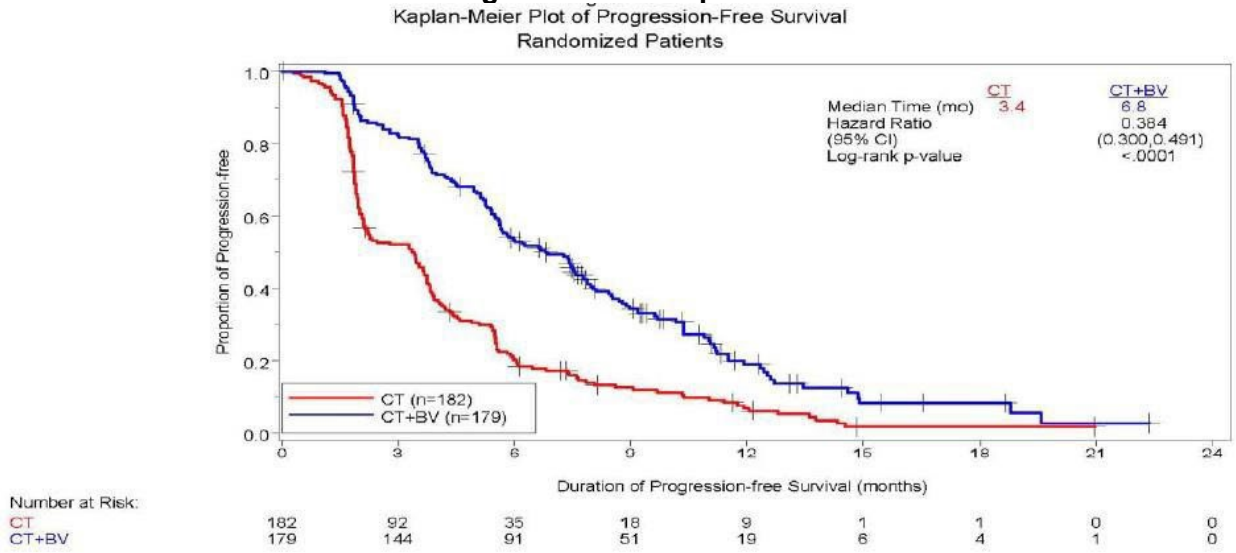
Tableau 25 Résultats quant à l'efficacité de l'étude MO22224 (AURELIA)

	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Principal critère d'évaluation		
Survie sans progression		
	Évaluation de l'investigateur	
Nbre (%) de patientes ayant présenté une manifestation	168 (92,3 %)	140 (78,2 %)
Médiane (mois))	3,4	6,8
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,384 [0,300; 0,491]	
Valeur *p***	<0,0001	
Critères d'évaluation secondaire		
Taux de réponse objective		
	Évaluation de l'investigateur	
Nbre de patientes avec maladie mesurable au départ	144	142
% de patientes ayant obtenu une réponse objective	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
Durée médiane de la réponse (mois)	5,4	9,4
Survie globale (analyse finale)		
Nbre (%) de patientes décédées	136 (74,7 %)	128 (71,5 %)
SG médiane (mois)	13,3	16,6
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,887 (0,691; 1,140)	

CT = chimiothérapie seule; CT+BV = chimiothérapie associée au bévacizumab
*Fondé sur un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox avec ajustement pour tenir compte des trois facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécan, 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-Haenzsel stratifié bilatéral avec ajustement pour tenir compte des facteurs de stratification suivants : chimiothérapie choisie (paclitaxel, topotécan, 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 randomisées



BV = bevacizumab; CT= chemotherapy.

Tableau 26 Résultats quant à l'efficacité dans les cohortes des différentes chimiothérapies de l'étude MO22224 (AURELIA)

Paramètre d'efficacité	Paclitaxel		Topotécan		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)
<u>SSP selon l'investigateur</u>						
N[bre] (%) de sujets 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)	
<u>Survie globale</u>						
N[bre] (%) de sujets décédés	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		Topotécan		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 avec maladie 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 randomisation (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécan, DLP], traitement anti-angiogénique antérieur [oui ou non] et intervalle sans traitement par sels de platine [< 3 mois; 3 à 6 mois]).
[b]chimiothérapie
NE = non évaluable

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

Étude EORTC 26101

Données démographiques et plan de l'étude

Des patients atteints d'un glioblastome traité auparavant ont participé à une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et ouverte visant à comparer 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 bévacizumab (perfusion i.v. de 10 mg/kg toutes les 2 semaines; n = 283) associé à la lomustine (toutes les 6 semaines; 90 mg/m^2 [dose maximale : 160 mg] pendant le premier cycle; la dose pouvait être augmentée jusqu'à 110 mg/m^2 (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/m^2 [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*).

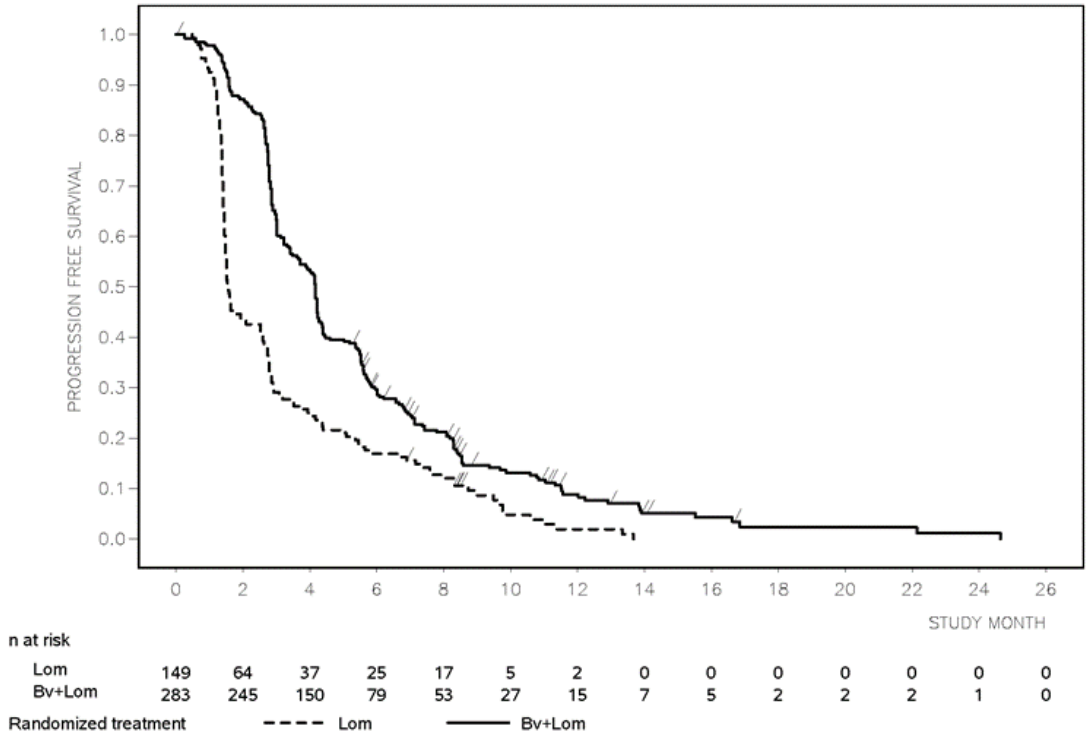
L'âge médian des patients était de 57,0 ans dans le groupe bévacizumab-lomustine, et de 59,0 ans dans le groupe lomustine. Globalement, 24,8 % des patients avaient 65 ans ou plus. La majorité des patients (60,4 % du groupe bévacizumab-lomustine et 61,1 % du groupe lomustine) étaient des hommes.

Résultats de l'étude

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 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 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 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)

Données démographiques et plan de l'étude

Une étude de phase II avec 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 diagnostiqués; 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 bévacizumab (à 2,5 mg/kg/semaine) ou sans pendant une durée totale de traitement d'environ 18 mois.

Résultats de l'étude

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 deux groupes de traitement, le RRI étant de 0,93 (IC à 95 % : 0,61 à 1,41).

Étude BO25041 (Herby)

Données démographiques et plan de l'étude

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 diagnostiqués; ces patients ont été traités par radiothérapie RT) postopératoire et par le témozolomide (T) adjuvant avec et sans bévacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines par voie i.v.).

Résultats de l'étude

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

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicité générale

Développement épiphysaire
Lors d'études d'une durée maximale de 26 semaines menées chez des singes cynomolgus, 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 ≥ 0,8 fois la dose thérapeutique humaine 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.

Cicatrisation des plaies
On a étudié les effets du bévacizumab sur la cicatrisation de plaies circulaires chez le lapin.

Chez cet animal, la ré-épithélisation de la plaie était retardée après l'administration de cinq 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 à raison de 2 mg/kg ou 10 mg/kg de bévacizumab, les plaies se sont complètement refermées. La dose inférieure de 2 mg/kg était approximativement équivalente à la dose clinique proposée. Un modèle de cicatrisation de plaie linéaire plus sensible a aussi été étudié chez le lapin. Trois doses de bévacizumab allant de 0,5 à 2 mg/kg ont réduit significativement la résistance à la tension des plaies avec une relation dose-effet, en conformité avec 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.

Étant donné qu'on a observé des effets sur la cicatrisation de plaies chez le lapin à des doses inférieures à la dose clinique proposée, il faut envisager la capacité du bévacizumab de nuire à la cicatrisation de plaies chez l'humain.

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

Fonction rénale

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

Albumine

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

Hypertension

Le bévacizumab, administré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg deux fois par semaine à des singes cynomolgus, n'a montré aucun effet sur la tension artérielle.

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, la 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 taux de formation des caillots ni des autres paramètres hématologiques, comparativement au traitement par l'excipient du bévacizumab.

Immunogénicité
Les études non cliniques de toxicologie d'une durée maximale de 26 semaines chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé la présence d'anticorps antimédicament détectables dans le sérum.

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

Génotoxicité
Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir génotoxique du bévacizumab.

Toxicité pour la reproduction et le développement
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet de 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, par une réduction de la prolifération endométriale et par une inhibition de la maturation folliculaire chez les singes cynomolgus femelles traitées par bévacizumab pendant 13 ou 26 semaines. Les doses associées à cet effet étaient ≥ 4 fois la dose thérapeutique humaine ou ≥ 2 fois 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 significative 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 entraîne vraisemblablement un effet nocif sur la fertilité des femelles.

17 Monographies de référence

Avastin® (fioles de 100 mg et de 400 mg - solution à 25 mg/ml pour injection), numéro de contrôle 273329, monographie du produit, Hoffmann-La Roche Limited, 2023-08-04.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ETEFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrVEGZELMA™

Bévacizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **VEGZELMA** 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 **VEGZELMA** sont disponibles.

VEGZELMA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence PrAVASTIN®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente a déjà autorisée au Canada.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires**

VEGZELMA n'est pas conçu pour être injecté dans l'œil. Des effets secondaires touchant l'œil et l'organisme en entier ont été observés chez certains patients ayant reçu VEGZELMA en injection dans un œil.

- **Trou dans l'estomac ou les intestins**

À n'importe quel moment durant le traitement, VEGZELMA peut provoquer un trou dans l'estomac ou les intestins, ce qui peut être mortel. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement. Les effets secondaires comprennent la douleur à l'estomac, la constipation et les vomissements.

- **Complications de la cicatrisation des plaies**

VEGZELMA peut provoquer l'ouverture des plaies et empêcher ces dernières de guérir, ce qui peut être mortel. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par VEGZELMA. Il faut interrompre le traitement par VEGZELMA pendant un mois après une chirurgie ou jusqu'à ce que la plaie soit entièrement guérie. Il faut interrompre le traitement par VEGZELMA au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente.

- **Hémorragie**

VEGZELMA peut provoquer une hémorragie grave, voire mortelle, qui comprend, entre autres, des crachats de sang, un saignement dans l'estomac, des vomissements de sang, un saignement dans le cerveau, des saignements de nez et des saignements dans le vagin. Ces manifestations se sont produites cinq fois plus souvent chez les personnes traitées par VEGZELMA que chez celles qui ont reçu la chimiothérapie seulement. Les personnes qui ont craché du sang récemment (une demi-cuillère à thé de sang rouge ou plus) ou qui présentent une hémorragie grave ne doivent pas recevoir VEGZELMA. En cas de saignement grave (c.-à-d. qui exige une attention médicale), le traitement par VEGZELMA doit être arrêté de façon permanente.

Pourquoi utilise-t-on VEGZELMA?

- Cancer du côlon : VEGZELMA 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 : VEGZELMA 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 : VEGZELMA est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et gemcitabine) pour le traitement de personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine, qui réapparaît au moins 6 mois après la dernière fois où le patient 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 à l'utérus. Le cancer primaire du péritoine 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 : VEGZELMA est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée) pour le traitement de personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine, récidivants et résistants aux sels de platine, n'ayant pas reçu plus de deux schémas antérieurs de chimiothérapie. Le cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine est un type de cancer qui progresse dans les 6 mois suivant la dernière fois où la patiente a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine.

- Glioblastome : VEGZELMA est utilisé en association avec la lomustine (un type précis 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 VEGZELMA agit-il?

VEGZELMA n'est pas une chimiothérapie, mais il est administré en association avec un type spécifique de chimiothérapie. VEGZELMA est un anticorps monoclonal. La chimiothérapie s'attaque directement à la tumeur, tandis que VEGZELMA 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. VEGZELMA agit en bloquant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, VEGZELMA aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres nutriments, ce qui entrave le développement de la tumeur.

Quels sont les ingrédients de VEGZELMA?

Ingrédient médicinal : bévacizumab

Ingrédients non médicinaux : α,α-tréhalose dihydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium et eau pour injection.

VEGZELMA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :
VEGZELMA est administré par voie intraveineuse (par une aiguille insérée dans une veine du bras, de la main ou dans un cathéter central).

N'utilisez pas VEGZELMA si :
- vous êtes allergique au bevacizumab ou à l'un des ingrédients qui composent VEGZELMA.
- votre cancer s'est propagé au cerveau ou à la moelle épinière. VEGZELMA ne doit pas être administré pendant au moins 28 jours suivant une chirurgie.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VEGZELMA, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :
-
- Si votre tension artérielle est élevée ou si vous avez des problèmes de cœur;
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- Si vous allaitez;
- Si vous avez des allergies à ce médicament ou à un de ses ingrédients;
- Si vous prévoyez subir une chirurgie ou si vous avez subi une chirurgie dans les 28 derniers jours;
- Si vous avez une maladie ou un trouble quelconque affectant vos reins;
- Si vous avez une insuffisance cardiaque ou un muscle cardiaque affaibli;
- Si vous avez déjà craché du sang ou observé un saignement vaginal anormal;
- Si vous êtes diabétique.

Autres mises en garde

- **Enfants et adolescents :** VEGZELMA ne doit pas être administré à des enfants ni à des adolescents parce qu'on ne connaît pas ses effets chez les personnes de moins de 18 ans.
- **Femmes capables de procréer :** VEGZELMA peut causer des problèmes de fertilité. VEGZELMA peut perturber l'équilibre hormonal des femmes et leur capacité à concevoir, en raison d'une insuffisance ovarienne. Si vous êtes une femme capable d'avoir des enfants, discutez avec votre médecin avant d'entreprendre un traitement par VEGZELMA. VEGZELMA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant à naître. C'est pourquoi vous devez employer des méthodes de contraception efficaces tant que vous recevez VEGZELMA et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose de VEGZELMA. Si vous concevez durant votre traitement par VEGZELMA, avisez immédiatement votre médecin.
- **Utilisation d'un véhicule ou de machines :** On ignore si VEGZELMA a un effet sur la capacité de conduire un véhicule, de manier des outils ou d'utiliser 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 suivants pourraient interagir avec VEGZELMA:

- **Irinotécan:** Votre médecin peut ajuster la dose d'irinotécan si vous présentez des effets secondaires qu'on sait être liés à l'irinotécan.
- **Malate de sunitinib:** Comme l'innocuité et l'efficacité du traitement associant VEGZELMA au malate de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.
- **Traitement contenant des sels de platine ou des taxanes contre un cancer du poumon**: Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires graves s'ils sont pris en association avec VEGZELMA.
- **Anticorps monoclonaux anti-EGFR**: L'interaction de VEGZELMA avec les anticorps monoclonaux anti-EGFR n'a pas été étudiée, et l'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

Comment utiliser VEGZELMA?

VEGZELMA vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de soins de santé. N'utilisez pas le médicament s'il est trouble ou si la fiole fuit.

Dose habituelle

Cancer du côlon
- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur 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 VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (15 mg/kg) et sur le type de chimiothérapie administré en association avec VEGZELMA. VEGZELMA 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 VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (15 mg/kg). VEGZELMA 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 VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (10 mg/kg ou 15 mg/kg). VEGZELMA 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 VEGZELMA qui vous conviennent, selon qu'il vous prescrit aussi une chimiothérapie, et en fonction du type de chimiothérapie prescrite.

Glioblastome
- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (10 mg/kg). VEGZELMA 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/m^2), jusqu'à une dose maximale de 160 mg. La dose peut être augmentée à 110 mg/m^2, 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 VEGZELMA, 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 subséquente de VEGZELMA peut prendre moins de temps, généralement environ 30 ou 60 minutes.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VEGZELMA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

En plus des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous, une surdose peut entraîner un mal de tête grave.

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

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

Lorsque vous recevez VEGZELMA, 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, VEGZELMA peut provoquer certains effets secondaires indésirables. Les effets secondaires suivants ont été constatés dans les essais cliniques lorsque VEGZELMA était administré seul ou en association avec une chimiothérapie.

Effets très fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10)
- Manque d'énergie ou de force
- Perte d'appétit
- Ulcères dans la bouche
- Écoulement nasal
- Sécheresse et desquamation de la peau ou changements dans la coloration de la peau
- Modification du goût
- Difficultés 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
- Ecchymoses (bleus)
- Changement d'humeur
- Perte de poids
- Fatigue

Effets fréquents (chez moins de 1 patient sur 10 mais chez plus de 1 patient sur 100)
- Douleur à la poitrine (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 VEGZELMA, 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 VEGZELMA. 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 risque plus grand de présenter les effets secondaires suivants : caillots de sang (pouvant mener à un accident vasculaire cérébral 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 VEGZELMA pour le traitement du cancer, les effets secondaires suivants peuvent survenir si VEGZELMA est injecté directement dans l'œil (usage non autorisé) :
- Infection ou inflammation du globe oculaire pouvant entraîner une cécité permanente
- Rougeur de l'œil, présence de petites particules ou de taches (corps flottants) dans votre vision, douleur à l'œil, pouvant entraîner une cécité 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 niveau du cristallin pour corriger une cataracte
- Autres effets secondaires graves touchant d'autres organes, pouvant être sérieux et entraîner une hospitalisation, p. ex. crise cardiaque, AVC et tension artérielle élevée

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

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 : Vous pouvez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les maux de tête, la vision trouble, la fatigue et les 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 : les symptômes peuvent comprendre la présence de sang frais dans les selles ou des selles foncées.		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : les symptômes peuvent comprendre la fièvre, le mal de gorge et l'infection.		✓	
Diminution du nombre de globules rouges dans le sang, qui transportent l'oxygène : les symptômes peuvent comprendre la sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou à l'effort et la difficulté de concentration.		✓	
Douleur : poitrine, dos, muscles, articulations ou abdomen		✓	
Hypotension : vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypotension sont la sensation de tête légère, les étourdissements et les évanouissements.		✓	
Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins : les symptômes peuvent comprendre l'hypotension, les étourdissements et les bouffées congestives.		✓	
Bronchite : inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons		✓	

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	
Infections : bouche, gorge, sinus, poumons ou voies urinaires		✓	
Taux de sucre élevé dans le sang : les symptômes peuvent comprendre l'augmentation de l'appétit, l'augmentation de la soif ou le besoin fréquent d'uriner.		✓	
Affaiblissement du muscle cardiaque/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 oculaires : p. ex. larmoiement excessif, vision trouble, gêne ou douleur dans les yeux lors de l'exposition à la lumière		✓	
Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang		✓	
Toux		✓	
FRÉQUENT			
Perforation des intestins (fuite des intestins) : apparition soudaine de douleurs abdominales, sensibilité de 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 urinaire (vessie ou rein)		✓	✓
Infections de la peau ou des couches plus profondes sous la peau		✓	✓
Caillots sanguins: dans les veines profondes des jambes, les symptômes comprennent la douleur, le gonflement, la chaleur au toucher et la sensibilité de la jambe; dans les poumons, les symptômes comprennent l'essoufflement, les douleurs à la poitrine et la sensation de tête légère.		✓	✓
AVC ou crise cardiaque : les symptômes d'AVC comprennent la perte soudaine de la parole ou l'engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, la perte de la vision ou la vision trouble, un étourdissement inexpliqué ou une chute soudaine. les symptômes de crise cardiaque comprennent la douleur dans la poitrine irradiant vers le bras gauche, la mâchoire ou le dos et l'essoufflement.		✓	✓
Saignements : saignement gastro-intestinal, présence d'une quantité importante de sang dans		✓	✓

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	
les vomissures, saignements du rectum ou de l'estomac (présence de sang frais dans les selles ou des selles foncées), saignements de nez durant plus de 10 à 15 minutes et ne pouvant être arrêtés, crachats de sang			
Ouverture et problème de cicatrisation des plaies : la peau entourant une incision chirurgicale peut se fendre, partiellement ou complètement.		✓	✓
Douleur : au pelvis ou dans la région anale		✓	
Fistule : Connexion en forme de tube entre des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas connectées, comme entre l'estomac et les intestins (fistule gastro-intestinale) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ou de cancer de l'ovaire récidivant, ou entre le vagin et l'intestin chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé)		✓	✓
Syndrome néphrotique : Enflure du visage, des bras, des jambes ou du ventre, une urine d'apparence mousseuse et un faible appétit		✓	✓
PEU FRÉQUENT			
Perforations et fistules non gastro-intestinales : selon les organes touchés, les symptômes pourraient comprendre une fuite d'urine, des odeurs anormales et des mauvaises odeurs dans la région génitale, une douleur abdominale, des vomissements, de la fièvre, un essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), une toux, une douleur thoracique, une coloration jaunâtre de la peau, etc.		✓	✓
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : céphalées, confusion, crises convulsives et perte de la vue		✓	✓
RARE			
Fistule trachéo-œsophagienne : connexion en forme de tube entre des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas connectées, comme entre la trachée et l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac)		✓	✓
Infection bactérienne grave de la peau et des tissus mous : fasciite nécrosante		✓	✓
Saignements : dans le cerveau		✓	✓
FRÉQUENCE INCONNUE			

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	
Lésions à l'os de la mâchoire : en raison d'une mauvaise circulation à cet endroit		✓	✓
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 des 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 indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez 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

Conservez les fioles au réfrigérateur, entre 2 et 8° C. Gardez les fioles dans leur emballage en carton afin de les protéger de la lumière. **Ne les congelez pas. Ne les agitez pas.**

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

Pour en savoir plus sur VEGZELMA :

- Parlez-en 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 patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (https://www.celltrionhealthcare.ca/fr-ca).

Le présent feuillet a été préparé par Celltrion, Inc.

Dernière révision : 2026-09-22

*Toutes les marques déposées sont utilisées sous licence.
Toutes les marques déposées sont la propriété de leur(s) détenteur(s) respectif(s).