

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bévacizumab*. Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de bévacizumab.

Chaque flacon de 16 ml contient 400 mg de bévacizumab.

Pour la dilution et autres recommandations de manipulation, voir rubrique 6.6.

* Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zirabev en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.

Zirabev en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour plus d'informations concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1.

Zirabev, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Zirabev, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Zirabev, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zirabev doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Posologie

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

Zirabev est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Cancer du sein métastatique (CSm)

Zirabev est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

Zirabev est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Zirabev en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.

Zirabev est recommandé à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

Zirabev est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Cancer du col de l'utérus

Zirabev est administré en association avec l'un des protocoles de chimiothérapie suivants : paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécan.

Zirabev est recommandé à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bévacizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du bévacizumab dans la population pédiatrique dans les indications de traitement des cancers du côlon, du rectum, du sein, du poumon, de l'ovaire, des trompes de Fallope, du péritoine, du col de l'utérus et du rein.

Mode d'administration

Zirabev doit être administré par voie intraveineuse. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ou en bolus.

Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effets indésirables. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté de façon définitive, soit suspendu de façon temporaire, comme décrit en rubrique 4.4.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Les perfusions de Zirabev ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Perforations et fistules gastro-intestinales (GI) (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par bévacizumab peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale et de perforation de la vésicule biliaire. Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, une réaction inflammatoire intra-abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale ; de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients. Une radiothérapie préalable est un facteur de risque de perforation GI chez les patientes traitées par bévacizumab pour un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique et tous les patients présentant des perforations GI avaient des antécédents de radiothérapie préalable. La survenue d'une perforation gastro-intestinale impose l'arrêt définitif du traitement.

Fistules GI/vaginales dans l'étude GOG-0240

Les patientes traitées par bévacizumab pour un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique présentent un risque plus élevé de développer des fistules entre le vagin et une partie quelconque du tractus GI (fistules gastro-intestinales/vaginales). Une radiothérapie préalable est un facteur de risque majeur de développement de fistules GI/vaginales et toutes les patientes présentant des fistules GI/vaginales avaient des antécédents de radiothérapie préalable. Une récurrence du cancer dans la zone pré-irradiée (radiothérapie préalable) est un facteur de risque supplémentaire important de développement de fistules GI/vaginales.

Fistules non GI (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par bévacizumab peuvent être exposés à un risque accru de survenue de fistule. Zirabev doit être définitivement arrêté chez les patients atteints de fistule trachéo-œsophagienne (TO) ou toute autre fistule de grade 4 (*US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE v.3]). Les données disponibles sont limitées quant à la poursuite du bévacizumab chez les patients présentant d'autres types de fistule.

En cas de fistule interne autre que celle du tractus gastro-intestinal, l'arrêt du traitement par Zirabev doit être envisagé.

Complications de la cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.8)

Le bévacizumab serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Des complications graves de la cicatrisation des plaies, incluant des complications anastomotiques, d'issue fatale, ont été rapportées. Le traitement ne doit pas être instauré pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée.

Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'issue fatale, ont rarement été rapportés chez des patients traités par bévacizumab. Cette pathologie est généralement secondaire à des complications de la cicatrisation des plaies, à une perforation gastro-intestinale ou à une formation de fistules. Le traitement par Zirabev doit être arrêté chez les patients développant une fasciite nécrosante ; un traitement approprié doit être rapidement initié.

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.8)

Une majoration de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez les patients traités par bévacizumab. Les données de tolérance clinique suggèrent que l'incidence de l'hypertension artérielle est vraisemblablement dose-dépendante. Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant l'instauration du traitement par Zirabev. Aucune information n'est disponible quant à l'effet du bévacizumab chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée à l'instauration du traitement.

La surveillance de la pression artérielle est généralement recommandée au cours du traitement.

Dans la majorité des cas, l'hypertension artérielle a été efficacement contrôlée par un traitement antihypertenseur standard, adapté à la situation individuelle du patient. L'utilisation de diurétiques n'est pas recommandée pour contrôler l'hypertension artérielle des patients traités par une chimiothérapie à base de cisplatine. Zirabev doit être définitivement arrêté si l'hypertension artérielle médicalement significative ne peut pas être contrôlée efficacement par un traitement antihypertenseur ou en cas de survenue de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive.

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) (voir rubrique 4.8)

Il a été rarement rapporté que des patients traités par bévacizumab développent des signes et symptômes compatibles avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : crises convulsives, céphalées, altération de l'état mental, perturbation visuelle ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, le traitement spécifique des symptômes, incluant le contrôle de l'hypertension, est recommandé ainsi que l'arrêt de Zirabev. Les conséquences en termes de tolérance d'une reprise du traitement par bévacizumab chez les patients ayant développé un SEPR ne sont pas connues.

Protéinurie (voir rubrique 4.8)

Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lorsqu'ils sont traités par bévacizumab. Certaines données suggèrent que l'apparition d'une protéinurie de tous grades (*US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE v.3]) peut être liée à la dose. La surveillance de la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette est recommandée avant le début du traitement et au cours de celui-ci. Des cas de protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) ont été observés chez jusqu'à 1,4 % des patients traités par bévacizumab. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de syndrome néphrotique (NCI-CTCAE v.3).

Thromboembolies artérielles (voir rubrique 4.8)

Dans les essais cliniques, l'incidence des effets thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des infarctus du myocarde (IM), a été plus élevée chez les patients recevant le bévacizumab en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule.

Les patients recevant le bévacizumab plus chimiothérapie, ayant des antécédents thromboemboliques artériels ou de diabète ou âgés de plus de 65 ans, ont un risque majoré d'effet thromboembolique artériel pendant le traitement. La prudence est nécessaire lors du traitement de ces patients par Zirabev.

La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt définitif du traitement.

Thromboembolies veineuses (voir rubrique 4.8)

Les patients recevant du bévacizumab sont susceptibles de présenter des réactions thromboemboliques veineuses, y compris une embolie pulmonaire.

Les patientes traitées par bévacizumab pour un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique en association au paclitaxel et au cisplatine peuvent présenter un risque plus élevé d'évènements thromboemboliques veineux.

Zirabev doit être arrêté chez les patients présentant des effets thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital (grade 4), notamment une embolie pulmonaire (NCI-CTCAE v.3). Les patients présentant des effets thromboemboliques de grade ≤ 3 doivent être étroitement surveillés (NCI-CTCAE v.3).

Hémorragies

Les patients traités par bévacizumab présentent un risque hémorragique majoré, notamment d'hémorragie liée à la tumeur. La survenue d'une hémorragie de grade 3 ou 4 au cours du traitement par Zirabev impose l'arrêt définitif du traitement par Zirabev (NCI-CTCAE v.3) (voir rubrique 4.8).

Sur la base de résultats d'imagerie ou la présence de signes ou symptômes cliniques, les patients présentant des métastases au niveau du système nerveux central (SNC) non traitées étaient systématiquement exclus des essais cliniques avec le bévacizumab. De ce fait, chez ces patients, le risque d'hémorragie du SNC n'a pas été évalué de manière prospective au cours d'essais cliniques randomisés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue de signes et symptômes d'hémorragie du SNC. Le traitement par Zirabev doit être arrêté en cas d'hémorragie cérébrale.

Aucune information n'est disponible quant au profil de tolérance du bévacizumab chez les patients présentant une prédisposition congénitale aux hémorragies, une coagulopathie acquise ou recevant un anticoagulant à pleine dose pour le traitement d'un évènement thromboembolique avant l'instauration du traitement par bévacizumab. En effet, ces patients étaient exclus des essais cliniques. Le traitement sera donc instauré avec prudence chez de tels patients. Néanmoins, les patients qui ont développé une thrombose veineuse au cours du traitement et qui ont été traités simultanément par la warfarine à pleine dose et par bévacizumab n'ont pas présenté une fréquence accrue d'hémorragies de grade 3 ou plus (NCI-CTCAE v.3).

Hémorragies pulmonaires/hémoptysies

Les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par bévacizumab peuvent être exposés à un risque d'hémorragie pulmonaire/hémoptysie grave et dans certains cas fatale. Les patients ayant récemment présenté une hémorragie pulmonaire/hémoptysie ($> 2,5$ ml de sang rouge) ne doivent pas être traités par Zirabev.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) (voir rubrique 4.8)

Des effets compatibles avec une ICC ont été rapportés dans les essais cliniques. Les résultats observés sont allés d'une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à une ICC symptomatique, nécessitant un traitement ou une hospitalisation. Une attention particulière est recommandée en cas de traitement avec Zirabev chez des patients atteints d'une affection cardiovasculaire cliniquement significative telle qu'une pathologie coronarienne préexistante, ou une insuffisance cardiaque congestive.

La plupart des cas d'ICC sont survenus chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique précédemment traités par anthracyclines ou radiothérapie de la paroi thoracique gauche, ou chez qui d'autres facteurs de risque de survenue d'ICC étaient présents.

Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités par anthracyclines et qui n'avaient pas reçu d'anthracyclines précédemment, aucune augmentation de l'incidence des ICC, quel que soit le grade, n'a été observée dans le groupe anthracycline + bévacizumab comparé au groupe traité par anthracyclines seules. Les ICC de grade 3 ou plus étaient toutefois plus fréquentes parmi les patients traités par bévacizumab en association à une chimiothérapie que parmi les patients traités par chimiothérapie seule. Ceci est en accord avec les résultats obtenus dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique chez des patients qui n'avaient pas été préalablement traités par des anthracyclines (NCI-CTCAE v.3) (voir rubrique 4.8).

Neutropénies et infections (voir rubrique 4.8)

Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles ou des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été observée chez des patients recevant une chimiothérapie myélotoxique associée au bévacizumab, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule. Cela a principalement été observé en association aux chimiothérapies à base de platine ou de taxane dans le CBNPC, le cancer du sein métastatique, et en association au paclitaxel et au topotécan dans le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

Réactions d'hypersensibilité/Réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8)

Les patients peuvent être exposés à un risque de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité. Comme avec toute perfusion d'un anticorps monoclonal humanisé, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration du bévacizumab. En cas de réaction, la perfusion doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. Une prémédication systématique n'est pas justifiée.

Ostéonécroses de la mâchoire (ONM) (voir rubrique 4.8)

Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par bévacizumab, dont la majorité avait reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, lesquels présentent un risque connu d'ostéonécroses de la mâchoire. Une attention particulière est recommandée en cas d'administration antérieure ou concomitante de Zirabev avec des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Les interventions dentaires invasives sont connues comme étant un facteur de risque. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration du traitement par Zirabev. Pour les patients ayant auparavant reçu ou recevant un traitement par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, les interventions dentaires invasives doivent, si possible, être évitées.

Utilisation intra-vitréenne

Zirabev n'est pas formulé pour une utilisation intra-vitréenne.

Affections oculaires

Des cas isolés et des séries d'effets indésirables oculaires graves ont été rapportés à la suite d'une utilisation intra-vitréenne non autorisée de bévacizumab, préparé à partir de flacons autorisés pour une administration intraveineuse chez des patients atteints de cancer. Ces effets incluent : endophtalmie infectieuse ; inflammation intraoculaire telle qu'une endophtalmie stérile, une uvéite, et une hyalite; décollement de la rétine ; déchirure épithéliale pigmentaire rétinienne ; augmentation de la pression intraoculaire ; hémorragie intraoculaire telle qu'une hémorragie du vitré ou de la rétine ; hémorragie conjonctivale. Certains de ces effets ont entraîné une diminution de l'acuité visuelle à des degrés différents, dont la cécité permanente.

Effets systémiques suite à une utilisation intra-vitréenne

Une réduction de la concentration en VEGF circulant a été démontrée suite à un traitement par anti-VEGF en intra-vitréen. Des effets systémiques dont des hémorragies non oculaires et des effets thromboemboliques artériels ont été rapportés suite à une injection intra-vitréenne d'un inhibiteur du VEGF.

Insuffisance ovarienne/Fertilité

Le bévacizumab peut altérer la fertilité chez la femme (voir rubriques 4.6 et 4.8). En conséquence, des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge de procréer, avant de démarrer un traitement par Zirabev.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des agents antinéoplasiques sur la pharmacocinétique du bévacizumab

Les résultats d'analyses de pharmacocinétique de population n'ont montré aucune interaction cliniquement significative lors de la co-administration de chimiothérapies avec le bévacizumab. Il n'y avait de différence ni statistiquement significative ni cliniquement pertinente de la clairance du bévacizumab chez les patients recevant le bévacizumab en monothérapie comparé à ceux recevant le bévacizumab en association à l'interféron alfa-2a, à l'erlotinib ou à d'autres chimiothérapies (IFL, 5-FU/LV, carboplatine/paclitaxel, capécitabine, doxorubicine ou cisplatine/gemcitabine).

Effet du bévacizumab sur la pharmacocinétique des autres agents antinéoplasiques

Aucune interaction cliniquement pertinente du bévacizumab n'a été observée sur la pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a, de l'erlotinib (et son métabolite actif OSI-420) ou d'autres chimiothérapies : irinotécan (et son métabolite actif SN38), capécitabine, oxaliplatine (déterminée d'après la mesure du platine libre et total) ou cisplatine, lors de leur co-administration. Aucune conclusion n'a pu être tirée sur l'impact du bévacizumab sur la pharmacocinétique de la gemcitabine.

Association bévacizumab et malate de sunitinib

Au cours de deux essais cliniques dans le carcinome du rein métastatique, une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) a été rapportée chez 7 des 19 patients traités par l'association bévacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines) et malate de sunitinib (50 mg par jour).

L'AHMA est une affection hémolytique qui peut se traduire par une fragmentation des globules rouges, une anémie et une thrombopénie. De plus, une hypertension (incluant des poussées hypertensives), une créatininémie élevée et des symptômes neurologiques ont été observés chez certains de ces patients. Tous ces troubles ont été réversibles à l'arrêt du bévacizumab et du malate de sunitinib (voir Hypertension, Protéinurie, SEPR à la rubrique 4.4).

Association avec des traitements à base de sels de platine ou de taxanes (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles et des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été principalement observée chez des patients recevant un traitement à base de sels de platine ou de taxanes dans le cadre d'un CBNPC ou d'un cancer du sein métastatique.

Radiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'administration concomitante d'une radiothérapie et de bévacizumab n'ont pas été établies.

Anticorps monoclonaux anti-EGFR en association à des traitements de chimiothérapie contenant du bévacizumab

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ne doivent pas être administrés en association à un traitement de chimiothérapie contenant du bévacizumab dans le cadre d'un CCRm. Les résultats des études randomisées de phase III, PACCE et CAIRO-2, menées chez des patients atteints d'un CCRm, suggèrent que l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-EGFR panitumumab et cétuximab, respectivement, en association au bévacizumab plus chimiothérapie, est associée à une diminution de la survie sans progression (SSP) et/ou de la survie globale (SG) et à une augmentation de la toxicité par rapport au bévacizumab + chimiothérapie seule.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures efficaces de contraception au cours du traitement (et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt).

Grossesse

Il n'existe pas de données issues d'essais cliniques concernant l'utilisation du bévacizumab chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (voir rubrique 5.3). Il est connu que les IgG franchissent la barrière placentaire et le bévacizumab est susceptible d'inhiber l'angiogenèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse. Après commercialisation, des cas d'anomalies fœtales ont été observés chez des femmes traitées par bévacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques (voir rubrique 4.8). Le bévacizumab est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le bévacizumab est excrété dans le lait humain. Puisque les IgG maternelles passent dans le lait et que le bévacizumab pourrait compromettre la croissance et le développement du nourrisson (voir rubrique 5.3), les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de bévacizumab.

Fertilité

Des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé que le bévacizumab pourrait avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes (voir rubrique 5.3). Dans un essai de phase III mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal en traitement adjuvant, une sous-étude a montré, chez des femmes non ménopausées, une augmentation de l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne dans le groupe bévacizumab comparé au groupe témoin. Après arrêt du traitement par bévacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie pour la majorité des patientes concernées. Les effets à long-terme d'un traitement par bévacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bévacizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des cas de somnolence et de syncope ont été rapportés sous bévacizumab (voir tableau 1, rubrique 4.8). Si les patients présentent des symptômes altérant leur vision, leur concentration ou leur aptitude à réagir, il est déconseillé de conduire et d'utiliser des machines jusqu'à régression des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance du bévacizumab est basé sur des données recueillies, au cours d'essais cliniques, menés chez plus de 5 700 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par bévacizumab associé à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus graves étaient :

- Des perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).
- Des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique 4.4).
- Des thromboembolies artérielles (voir rubrique 4.4).

Dans l'ensemble des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du bévacizumab étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale.

Les analyses des données cliniques de tolérance suggèrent que la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie lors du traitement par bévacizumab sont probablement dose-dépendantes.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique font partie des groupes de fréquence suivants : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les tableaux 1 et 2 énumèrent les effets indésirables associés à l'utilisation du bévacizumab en association avec différents protocoles de chimiothérapie dans plusieurs indications.

Le tableau 1 présente, selon leur fréquence, tous les effets indésirables définis comme ayant une relation causale avec la prise de bévacizumab au travers :

- de la comparaison des incidences constatées entre les bras de traitement des essais cliniques (avec une différence d'au moins 10 % par rapport au bras témoin pour les effets de grade 1 – 5 NCI-CTCAE ou une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au bras témoin pour les effets de grade 3 – 5 NCI-CTCAE),
- des études de sécurité post-autorisation,
- des déclarations spontanées,
- des études épidémiologiques non interventionnelles ou observationnelles,
- ou au travers de l'évaluation de rapports de cas individuels.

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables graves. Les effets indésirables sévères sont définis comme effets indésirables, lorsque qu'une différence d'au moins 2 % est observée par rapport au bras témoin pour les effets de grade 3 – 5 NCI-CTCAE dans les études cliniques. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables considérés comme cliniquement significatifs ou sévères par le titulaire de l'AMM.

Les effets indésirables post-commercialisation sont inclus dans les tableaux 1 et 2, si applicable. Des informations détaillées sur les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont présentées dans le tableau 3.

Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence appropriée dans les tableaux ci-dessous, en fonction de l'incidence la plus élevée observée quelle que soit l'indication.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Certains des effets indésirables sont des effets fréquemment observés avec une chimiothérapie ; toutefois, le bévacizumab, en association à des agents de chimiothérapie, peut exacerber ces effets indésirables. Par exemple, un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la doxorubicine liposomale pégylée ou la capécitabine, une neuropathie périphérique sensitive avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine, des troubles unguéaux ou une alopecie avec le paclitaxel et une paronychie avec l'erlotinib.

Tableau 1 Effets indésirables selon leur fréquence

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Sepsis, Abscess ^{b,d} , Cellulite, Infection, Infection des voies urinaires		Fasciite nécrosante ^a		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie ^b , Thrombopénie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, Réactions liées à la perfusion ^{a,b,d}				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, Hypomagnésémie, Hyponatrémie	Déshydratation				
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive ^b , Dysarthrie, Céphalées, Dysgueusie	Accident vasculaire cérébral, Syncope, Somnolence		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ^{a,b,d}	Encéphalopathie hypertensive ^a	
Affections oculaires	Affection oculaire, Augmentation du larmoiement					
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive ^{b,d} , Tachycardie supraventriculaire				
Affections vasculaires	Hypertension ^{b,d} , Thromboembolie (veineuse) ^{b,d}	Thromboembolie (artérielle) ^{b,d} , Hémorragie ^{b,d} , Thrombose veineuse profonde				Microangiopathie thrombotique rénale ^{a,b}

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Rhinite, Épistaxis, Toux	Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie ^{b,d} , Embolie pulmonaire, Hypoxie, Dysphonie ^a				Hypertension pulmonaire ^a , Perforation de la cloison nasale ^a
Affections gastro-intestinales	Rectorragie, Stomatite, Constipation, Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale	Perforation gastro-intestinale ^{b,d} , Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistule recto-vaginale ^{d,e} , Trouble gastro-intestinal, Proctalgie				Ulcère gastro-intestinal ^a
Affections hépatobiliaires						Perforation de la vésicule biliaire ^{a,b}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Complications de la cicatrisation des plaies ^{b,d} , Dermite exfoliative, Sécheresse cutanée, Décoloration de la peau	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire				
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Myalgie	Fistule ^{b,d} , Faiblesse musculaire, Dorsalgie				Ostéonécrose de la mâchoire ^{a,b} Ostéonécrose non mandibulaire ^{a,f}
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie ^{b,d}					
Affections des organes de reproduction et du sein	Insuffisance ovarienne ^{b,c,d}	Douleur pelvienne				
Affections congénitales, familiales et génétiques						Anomalies fœtales ^{a,b}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Fatigue, Fièvre, Douleur, Inflammation de la muqueuse	Léthargie				
Investigations	Perte de poids					

Lorsque les événements ont été notifiés à la fois en tant qu'effets indésirables de tous grades et de grade 3 – 5 dans les essais cliniques, la fréquence la plus élevée observée chez les patients a été rapportée. Les données ne sont pas ajustées pour les différentes durées de traitement.

^a Pour plus d'informations, veuillez vous référer au tableau 3 « Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ».

^b Les termes représentent des groupes d'évènements indésirables décrivant un concept médical plutôt qu'une pathologie particulière ou terme préférentiel MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (par ex., les effets thromboemboliques artériels incluent les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels).

^c Basé sur une sous-étude de l'essai NSABP C-08 avec 295 patients.

^d Pour des informations supplémentaires se reporter ci-dessous à la section « Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves ».

^e Les fistules recto-vaginales sont les plus fréquentes dans la catégorie des fistules GI/vaginales.

^f Observé uniquement dans la population pédiatrique.

Tableau 2 Effets indésirables graves selon leur fréquence

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Sepsis, Cellulite, Abscess ^{a,b} , Infection, Infection des voies urinaires				Fasciite nécrosante ^c
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie ^a , Thrombopénie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire						Hyper-sensibilité, réactions liées à la perfusion ^{a,b,c}
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation, Hyponatrémie				
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive ^a	Accident vasculaire cérébral, Syncope, Somnolence, Céphalées				Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ^{a,b,c} , Encéphalopathie hypertensive ^c
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive ^{a,b} , Tachycardie supra-ventriculaire				
Affections vasculaires	Hypertension ^{a,b}	Thrombo-embolie artérielle ^{a,b} , Hémorragie ^{a,b} , Thrombo-embolie (veineuse) ^{a,b} , Thrombose veineuse profonde				Microangiopathie thrombotique rénale ^{b,c}
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie ^{a,b} , Embolie				Hypertension pulmonaire ^c , Perforation de la cloison

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		pulmonaire, Épistaxis, Dyspnée, Hypoxie				nasale ^c
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale	Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistule recto-vaginale ^{c,d} , Affection gastro-intestinale, Stomatite, Proctalgie				Perforation gastro-intestinale ^{a,b} , Ulcère gastro-intestinal ^c , Hémorragie rectale
Affections hépatobiliaires						Perforation de la vésicule biliaire ^{b,c}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Complications de la cicatrisation des plaies ^{a,b} , Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fistule ^{a,b} , Myalgie, Arthralgie, Faiblesse musculaire, Dorsalgie				Ostéonécrose de la mâchoire ^{b,c}
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie ^{a,b}				
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne				Insuffisance ovarienne ^{a,b}
Affections congénitales, familiales et génétiques						Anomalies fœtales ^{a,c}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Fatigue,	Douleur, Léthargie, Inflammation de la muqueuse				

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables graves. Les effets indésirables graves sont définis comme effets indésirables, lorsque qu'une différence d'au moins 2 % est observée par rapport au bras témoin pour les effets de grade 3 – 5 NCI-CTCAE dans les études cliniques. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables considérés comme cliniquement significatifs ou graves par le titulaire de l'AMM. Ces effets indésirables, cliniquement significatifs, ont été rapportés dans les essais cliniques mais les effets de grade 3 – 5 n'ont pas atteint le seuil d'une différence d'au moins 2 % par rapport au bras témoin. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables cliniquement significatifs, observés depuis la commercialisation uniquement. Par conséquent, la fréquence et le grade NCI-CTCAE n'est pas connu. Ces effets cliniquement significatifs ont ainsi été inclus dans la colonne « fréquence indéterminée » du tableau 2.

^a Les termes représentent des groupes d'événements indésirables décrivant un concept médical plutôt

qu'une pathologie particulière ou terme préférentiel MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (par ex., les effets thromboemboliques artériels incluent les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels).

^b Pour des informations supplémentaires se reporter ci-dessous à la section « Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves ».

^c Pour plus d'informations, veuillez vous référer au tableau 3 « Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ».

^d Les fistules recto-vaginales sont les plus fréquentes dans la catégorie des fistules GI/vaginales.

Description de certains des effets indésirables graves

Perforations et fistules gastro-intestinales (GI) (voir rubrique 4.4)

Le bévacizumab a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les essais cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, jusqu'à 1,3 % dans le cancer du sein métastatique, jusqu'à 2,0 % dans le cancer du rein métastatique ou dans le cancer de l'ovaire et jusqu'à 2,7 % (comprenant des fistules et des abcès gastro-intestinaux) dans le cancer colorectal métastatique. Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des perforations GI (tous grades confondus) ont été rapportées chez 3,2 % des patientes, qui avaient toutes des antécédents de radiothérapie pelvienne. La survenue de ces événements variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie.

Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par bévacizumab.

Au cours des essais cliniques portant sur le bévacizumab, des fistules gastro-intestinales (tous grades confondus) ont été rapportées chez jusqu'à 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique et pour cancer de l'ovaire. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer.

Fistules GI/vaginales dans l'étude GOG-0240

Dans un essai incluant des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, la survenue de fistules GI/vaginales a été de 8,3 % chez les patientes traitées par bévacizumab et de 0,9 % chez les patientes témoins ; toutes ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. La fréquence d'apparition des fistules GI/vaginales dans le groupe traité par bévacizumab + chimiothérapie a été plus élevée chez les patientes présentant une récurrence du cancer dans la zone pré-irradiée (16,7 %) en comparaison aux patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie préalable et/ou ne présentant pas de récurrence du cancer de la zone pré-irradiée (3,6 %). Les fréquences correspondantes dans le groupe témoin recevant une chimiothérapie seule ont été respectivement de 1,1 % vs. 0,8 %. Les patientes qui ont développé des fistules GI/vaginales présentaient également des occlusions intestinales qui nécessitaient une intervention chirurgicale telle que des stomies de dérivation.

Fistules non GI (voir rubrique 4.4)

L'utilisation de bévacizumab a été associée à la survenue de cas graves de fistule dont certains ont conduit au décès.

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en

rechute ou métastatique (étude GOG-0240), il a été rapporté que 1,8 % des patientes traitées par bévacicumab et 1,4 % des patientes témoins ont présenté des fistules non gastro-intestinales, vaginales, vésicales ou des voies génitales féminines.

Des fistules, touchant d'autres parties du corps que le tractus gastro-intestinal (par ex., fistule broncho-pleurale ou biliaire) ont été peu fréquemment ($\geq 0,1$ % à < 1 %) rapportées, dans diverses indications. Des fistules ont été également rapportées après la commercialisation.

Ces effets ont été rapportés à des périodes diverses du traitement allant d'une semaine à plus de 1 an après l'instauration du traitement par bévacicumab, la majorité des effets apparaissant dans les 6 premiers mois de traitement.

Cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.4)

Le bévacicumab pouvant altérer la cicatrisation des plaies, les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 derniers jours étaient exclus de la participation aux essais cliniques de phase III.

Au cours des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique post-opératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure 28 à 60 jours avant l'initiation du traitement par bévacicumab. Une augmentation de l'incidence des saignements postopératoires ou des complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant une intervention chirurgicale majeure chez les patients traités par bévacicumab au moment de l'intervention chirurgicale. L'incidence variait de 10 % (4/40) à 20 % (3/15).

Des complications graves de la cicatrisation des plaies, incluant des complications anastomotiques, ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale.

Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de grade 3 – 5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par bévacicumab comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras témoins (NCI-CTCAE v.3).

Au cours des essais cliniques dans le cancer de l'ovaire, des complications de la cicatrisation des plaies de grade 3 – 5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,8 % des patientes dans le bras bévacicumab par rapport à 0,1 % des patientes dans le bras témoin (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)

Dans les essais cliniques, à l'exception de l'étude JO25567, l'incidence globale de l'hypertension artérielle (tous grades) allait jusqu'à 42,1 % dans les bras contenant du bévacicumab comparé à une incidence globale allant jusqu'à 14 % dans les bras témoins. L'incidence globale d'hypertension artérielle de grade 3 et 4 (NCI-CTC) a varié de 0,4 % à 17,9 % chez les patients recevant du bévacicumab. Une hypertension artérielle de grade 4 (crise hypertensive) est survenue chez jusqu'à 1,0 % des patients traités par bévacicumab + chimiothérapie comparé à une incidence chez jusqu'à 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule.

Dans l'étude JO25567, une hypertension tous grades confondus a été observée chez 77,3 % des patients ayant reçu le bévacicumab en association à l'erlotinib, en traitement de première ligne pour un CBNPC non épidermoïde présentant des mutations activatrices de l'EGFR, comparé à 14,3 % chez les patients traités par l'erlotinib seul. Une hypertension de grade 3 a été observée chez 60 % des patients traités par le bévacicumab en association à l'erlotinib, comparé à 11,7 % chez les patients traités par l'erlotinib seul. Aucun événement d'hypertension de grade 4 ou 5 n'a été observé.

L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme

des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par bévacizumab ou à une hospitalisation.

De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés, dont certains ont été fatals.

Il n'y a pas eu de corrélation entre le risque d'hypertension artérielle lié à l'utilisation du bévacizumab et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique 4.4)

Il a été rarement rapporté que des patients traités par bévacizumab développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure crises convulsives, céphalées, altération de l'état mental, perturbation visuelle, ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le tableau clinique d'un SEPR est souvent non spécifique et, par conséquent, le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une IRM.

Chez les patients qui développent un SEPR, outre l'arrêt du bévacizumab, une reconnaissance précoce des symptômes avec un traitement rapide des symptômes spécifiques, incluant le contrôle de l'hypertension (si associé à une hypertension artérielle sévère non contrôlée), est recommandée. Les symptômes, habituellement, se dissipent ou s'améliorent dans les jours suivant l'arrêt du traitement, bien que certains patients aient développé quelques séquelles neurologiques. Les conséquences en termes de tolérance d'une reprise du traitement par bévacizumab chez les patients ayant développé un SEPR ne sont pas connues.

Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'ont pas eu de confirmation radiologique par IRM.

Protéinurie (voir rubrique 4.4)

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 54,7 % des patients traités par bévacizumab.

La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique, cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas (NCI-CTCAE v.3). Une protéinurie de grade 3 a été rapportée chez jusqu'à 10,9 % des patients traités. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez jusqu'à 1,4 % des patients traités. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par Zirabev. Dans la plupart des essais cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par bévacizumab jusqu'au retour à des valeurs < 2 g/24 h.

Hémorragies (voir rubrique 4.4)

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des effets hémorragiques de grade 3 – 5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,9 % chez les patients traités par bévacizumab comparé à un maximum de 4,5 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie.

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des effets hémorragiques de grade 3 – 5 ont été rapportés chez jusqu'à 8,3 % des patientes traitées par bévacizumab en association au paclitaxel et au topotécan comparé à jusqu'à 4,6 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le topotécan.

Les effets hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéomuqueux mineurs (par ex., épistaxis).

Hémorragie associée à la tumeur (voir rubrique 4.4)

Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives, ont été observées principalement dans les essais menés chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les facteurs de risque possibles incluent les histologies de type épidermoïde, un traitement par produit antirhumatismal/anti-inflammatoire, un traitement anticoagulant, une radiothérapie préalable, un traitement par bévacizumab, des antécédents d'athérosclérose, une localisation centrale de la tumeur et une cavitation de la tumeur avant ou au cours du traitement. Les seules variables ayant été corrélées de façon statistiquement significative à ces hémorragies ont été le traitement par bévacizumab et l'histologie de type épidermoïde. Les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde connue ou mixte à prédominance épidermoïde, ont été exclus des essais de phase III ultérieurs, alors que les patients atteints d'une tumeur de type histologique inconnu étaient inclus.

Chez les patients atteints de CBNPC, à l'exclusion de ceux ayant une histologie épidermoïde prédominante, les effets indésirables de tous grades ont été observés avec une fréquence allant jusqu'à 9,3 % chez les patients traités par bévacizumab plus chimiothérapie, comparé à jusqu'à 5 % chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets de grade 3 – 5 ont été observés jusqu'à 2,3 % des patients traités par bévacizumab plus chimiothérapie comparés à < 1 % chez ceux traités par chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives peuvent survenir de manière soudaine : jusqu'à deux tiers des hémorragies pulmonaires graves ont été fatales.

Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, notamment rectorragies et méléna, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal et ont été considérés comme des hémorragies associées à la tumeur.

Une hémorragie associée à la tumeur (y compris des cas d'hémorragies du système nerveux central [SNC] chez des patients atteints de métastases du SNC) a également été observée dans de rares cas, dans d'autres types de tumeurs et dans d'autres localisations (voir rubrique 4.4).

L'incidence des hémorragies du SNC chez les patients traités par bévacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective au cours d'essais cliniques randomisés. Dans une analyse exploratoire rétrospective, portant sur les résultats finaux de 13 essais cliniques randomisés menés dans différents types de tumeurs, 3 patients sur 91 (3,3 %), traités par bévacizumab et atteints de métastases cérébrales ont présenté une hémorragie du SNC (toutes de grade 4), comparé à 1 patient (grade 5) sur 96 (1 %), non traité par bévacizumab. Dans deux études ultérieures menées chez des patients présentant des métastases cérébrales traitées (incluant environ 800 patients), au moment de l'analyse intermédiaire de tolérance, 1 patient sur 83 (1,2 %), traité par bévacizumab, a présenté une hémorragie du SNC de grade 2 (NCI-CTCAE v.3).

Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été observée chez jusqu'à 50 % des patients traités par bévacizumab. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE v.3 d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par bévacizumab. Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéomuqueuses (par ex., épistaxis) serait dose-dépendante.

Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations, tels que des saignements gingivaux ou vaginaux.

Thromboembolies (voir rubrique 4.4)

Thromboembolies artérielles

Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par bévacizumab, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires

cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels.

Dans des essais cliniques, l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les bras contenant bévacizumab comparé à jusqu'à 2,1 % dans les bras témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces événements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant le bévacizumab comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés chez jusqu'à 2,7 % des patients traités par bévacizumab associé à une chimiothérapie comparé à jusqu'à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez jusqu'à 1,4 % des patients traités par bévacizumab associé à une chimiothérapie comparé à jusqu'à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule.

Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g, évaluant le bévacizumab en association au 5-fluorouracile/acide folinique. Dans cet essai, des effets thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe bévacizumab comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule.

Thromboembolies veineuses

L'incidence des effets thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant le bévacizumab en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces effets ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite.

Au cours des essais cliniques toutes indications confondues, l'incidence globale des effets thromboemboliques veineux était de 2,8 % à 17,3 % chez les patients traités par bévacizumab comparé à 3,2 % à 15,6 % chez les patients des bras témoins.

Des effets thromboemboliques veineux de grade 3 – 5 (NCI-CTCAE v.3) ont été rapportés chez jusqu'à 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bévacizumab, contre jusqu'à 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule (dans toutes les indications, excepté pour le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique).

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des événements thromboemboliques veineux de grade 3 – 5 ont été rapportés chez jusqu'à 15,6 % des patientes traitées par bévacizumab en association au paclitaxel et au cisplatine, comparé à jusqu'à 7,0 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le cisplatine.

Les patients ayant des antécédents d'effets thromboemboliques veineux peuvent être exposés à un risque plus élevé de récurrence s'ils reçoivent le bévacizumab en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Dans les essais cliniques conduits avec le bévacizumab, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans quatre études de phase III (AVF2119g, E2100, BO17708 et AVF3694g) dans le cancer du sein métastatique, une ICC de grade 3 (NCI-CTCAE v.3) ou plus a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par bévacizumab en association à une chimiothérapie comparé à un maximum de 0,9 % dans les bras témoins. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités de façon concomitante par des anthracyclines en association au bévacizumab, les incidences d'ICC de grade 3 ou plus, dans les bras avec bévacizumab et dans les bras témoin, étaient similaires à celles observées dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique : 2,9 % dans le bras anthracycline + bévacizumab et 0 % dans le bras anthracycline + placebo. De plus, dans l'étude AVF3694g, les

incidences d'ICC de tous grades étaient similaires entre le bras anthracycline + bévacicumab (6,2 %) et le bras anthracycline + placebo (6,0 %).

La plupart des patients ayant développé une ICC au cours des essais cliniques conduits dans le cancer du sein métastatique ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié.

Dans la majorité des études avec le bévacicumab, les patients ayant une ICC préexistante (grades II à IV de la classification du *New York Heart Association* [NYHA]) étaient exclus. De ce fait, aucune information n'est disponible quant au risque de manifestations d'ICC dans cette population.

Des antécédents de traitement par anthracycline et/ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC.

Une augmentation de l'incidence d'ICC a été observée dans un essai clinique chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bévacicumab en association à une dose cumulée de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cet essai clinique de phase III comparait l'association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) avec bévacicumab à R-CHOP sans bévacicumab. Alors que l'incidence d'ICC était, dans les deux bras, supérieure à celle observée précédemment pour le traitement par doxorubicine, le taux était supérieur dans le bras R-CHOP plus bévacicumab. Ces résultats suggèrent qu'un suivi clinique étroit comprenant des évaluations cardiaques appropriées doit être envisagé chez des patients exposés à des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m², lorsque associée au bévacicumab.

Réactions d'hypersensibilité/Réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4 et « Expérience depuis la commercialisation » ci-dessous)

Lors de certains essais cliniques, des réactions de type anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant le bévacicumab en association à une chimiothérapie que chez ceux traités par la chimiothérapie seule. L'incidence de ces réactions a été fréquente (jusqu'à 5 % des patients traités par bévacicumab) au cours de certains essais cliniques menés avec le bévacicumab.

Infections

Au cours d'un essai clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des infections de grade 3 – 5 ont été rapportées chez jusqu'à 24 % des patientes traitées par le bévacicumab en association au paclitaxel et au topotécan en comparaison chez jusqu'à 13 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le topotécan.

Insuffisance ovarienne/Fertilité (voir rubriques 4.4 et 4.6)

Dans l'étude NSABP C-08, un essai de phase III avec le bévacicumab utilisé en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon, l'incidence des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie par une aménorrhée de 3 mois ou plus, un taux de FSH \geq 30 mUI/ml et un test de grossesse β -HCG négatif, a été évalué chez 295 femmes non ménopausées. Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été rapportés chez 2,6 % des patientes dans le groupe mFOLFOX-6 comparé à 39 % dans le groupe mFOLFOX-6 + bévacicumab. Après arrêt du traitement par le bévacicumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2 % des femmes évaluables. Les effets à long-terme d'un traitement par bévacicumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

Anomalies des paramètres biologiques

Une diminution du nombre des neutrophiles, une diminution du nombre des globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à un traitement par bévacizumab.

Dans les études cliniques, les anomalies des paramètres biologiques de grade 3 et 4 (NCI-CTCAE v.3) suivantes sont survenues chez les patients traités par bévacizumab avec au minimum 2 % de différence comparé à ceux des groupes témoins : hyperglycémie, diminution de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, diminution du nombre des globules blancs, augmentation de l'INR.

Des essais cliniques ont montré que des augmentations transitoires de taux de créatinine sérique (allant de 1,5 à 1,9 fois le taux de référence), que ce soit avec ou sans protéinurie, sont associées à l'utilisation de bévacizumab. L'augmentation observée du taux de créatinine sérique n'était pas associée à une incidence plus élevée de manifestations cliniques d'insuffisance rénale chez des patients traités par bévacizumab.

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'effets thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde (IM). Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par bévacizumab, chez les patients > 65 ans par rapport à un âge ≤ 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de grade 3 – 4 (NCI-CTCAE v.3), des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une fatigue (voir rubriques 4.4 et 4.8 dans « Thromboembolies »). Dans un essai clinique, l'incidence de l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 a été deux fois plus élevée chez les patients > 65 ans que chez des groupes d'âge plus jeune (< 65 ans). Dans une étude chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en récurrence, résistant aux sels de platine, une alopécie, une inflammation muqueuse, une neuropathie périphérique sensitive, une protéinurie et une hypertension ont également été rapportées et sont survenues à une fréquence d'au moins 5 % supérieure dans le bras CT + BV pour les patientes ≥ 65 ans, traitées par bévacizumab, comparée aux patientes < 65 ans, traitées par bévacizumab.

Aucune augmentation de l'incidence des autres effets, dont les perforations gastro-intestinales, les complications de la cicatrisation des plaies, l'insuffisance cardiaque congestive et les hémorragies, n'a été observée chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à ceux ≤ 65 ans traités par bévacizumab.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bévacizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Dans l'étude BO25041 étudiant l'adjonction du bévacizumab à la radiothérapie postopératoire en association concomitante au témozolomide en adjuvant, chez des patients pédiatriques atteints d'un gliome de haut grade sus-tentorial, sous-tentorial cérébelleux ou pédonculaire nouvellement diagnostiqué, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes traités par bévacizumab dans d'autres types tumoraux.

Dans l'étude BO20924 du bévacizumab associé au traitement de référence dans les sarcomes des tissus mous de type rhabdomyosarcome et non-rhabdomyosarcome métastatiques, le profil de tolérance du bévacizumab chez les enfants traités était comparable à celui observé chez les adultes traités par bévacizumab.

Le bévacizumab n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans. Dans les rapports publiés

dans la littérature, des cas d'ostéonécrose non mandibulaire ont été observés chez les patients de moins de 18 ans, traités par bévacicumab.

Expérience depuis la commercialisation

Tableau 3 Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets (fréquence*)
Infections et infestations	Fasciite nécrosante, généralement secondaire à des complications de la cicatrisation des plaies, à une perforation gastro-intestinale ou à une formation de fistules (rare) (voir également rubrique 4.4).
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion (fréquence indéterminée), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées congestives/rougeur/rash, hypotension ou hypertension, désaturation en oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/vomissements (voir également rubrique 4.4 et « Réactions d'hypersensibilité/Réactions liées à la perfusion » ci-dessus).
Affections du système nerveux	Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique 4.4 et « Hypertension », rubrique 4.8) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (rare) (voir également rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Microangiopathie thrombotique rénale, qui pourrait se manifester cliniquement par une protéinurie (fréquence indéterminée) avec ou sans l'utilisation concomitante du sunitinib. Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique 4.4 et « Protéinurie », rubrique 4.8.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Perforation de la cloison nasale (fréquence indéterminée) Hypertension pulmonaire (fréquence indéterminée) Dysphonie (fréquent)
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastro-intestinal (fréquence indéterminée)
Affections hépatobiliaires	Perforation de la vésicule biliaire (fréquence indéterminée)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été rapportés chez des patients traités par bévacicumab, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ONM, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou des antécédents d'affection dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).
	Des cas d'ostéonécrose non mandibulaire ont été observés chez des patients pédiatriques traités par bévacicumab (voir rubrique 4.8, « Population pédiatrique »).
Affections congénitales, familiales et génétiques	Des cas d'anomalies fœtales chez des femmes traitées par bévacicumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques ont été observés (voir rubrique 4.6).

* la fréquence, si spécifiée, est issue des données des essais cliniques

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration de la dose la plus élevée étudiée chez l'Homme (20 mg/kg de poids corporel, voie intraveineuse, toutes les 2 semaines) s'est accompagnée d'une migraine sévère chez plusieurs patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs ; agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01X C07

Zirabev est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Mécanisme d'action

Le bévacicumab se lie au VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Effets pharmacodynamiques

L'administration de bévacicumab ou de son anticorps murin parent dans des modèles de cancers réalisés chez des souris « nudes » porteuses de xénogreffes a résulté en une importante activité antitumorale sur des cancers humains, dont les cancers du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate. La progression de la maladie métastatique a été inhibée et la perméabilité microvasculaire réduite.

Efficacité clinique

Cancer colorectal métastatique (CCRM)

La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans trois essais cliniques randomisés, contrôlés contre comparateur actif, associant le bévacicumab à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine. Le bévacicumab était associé à deux protocoles de chimiothérapie :

- AVF2107g : administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines (protocole Saltz).
- AVF0780g : association au 5-fluorouracile en bolus/acide folinique (5-FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park).

- AVF2192g : association au 5-FU/AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale.

Trois études supplémentaires ont été conduites avec du bévacizumab chez des patients atteints d'un CCRm : en traitement de première ligne (NO16966), de seconde ligne chez des patients n'ayant pas été traités au préalable avec du bévacizumab (E3200) et de seconde ligne chez des patients ayant été traités au préalable avec du bévacizumab en première ligne et chez lesquels la maladie a progressé (ML18147). Dans ces études, le bévacizumab a été administré en association au FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatine), au XELOX (capécitabine/oxaliplatine) et à une association de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou de fluoropyrimidine/oxaliplatine.

- NO16966 : le bévacizumab à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines en association à la capécitabine par voie orale et à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (XELOX) ou le bévacizumab à la dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines en association à la leucovorine + 5-fluorouracile en bolus, suivi de 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4).
- E3200 : le bévacizumab à la dose de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4) chez des patients naïfs de traitement par bévacizumab.
- ML18147 : le bévacizumab à la dose de 5 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines ou à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou de fluoropyrimidine/oxaliplatine chez des patients dont la maladie a progressé après une première ligne de traitement avec du bévacizumab. L'utilisation d'une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine dépendait du traitement reçu en 1^{re} ligne, respectivement soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine soit à base d'irinotécan.

AVF2107g

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, évaluant le bévacizumab en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Huit cent treize patients ont été randomisés pour recevoir soit IFL + placebo (bras 1), soit IFL + bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines, bras 2). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU en bolus/AF + bévacizumab (bras 3). L'inclusion dans le bras 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole, lorsque la tolérance du bévacizumab associé au schéma IFL a été établie et jugée acceptable. Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'âge moyen des patients était de 59,4 ans et l'indice de performance ECOG était de 0 chez 56,6 %, de 1 chez 43 % et de 2 chez 0,4 % des patients. 15,5 % des patients avaient reçu précédemment une radiothérapie et 28,4 % une chimiothérapie.

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la survie globale. L'association bévacizumab + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale (voir tableau 4). Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous-populations de patients prédéfinies en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique.

Les résultats d'efficacité du bévacizumab en association à la chimiothérapie IFL sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Étude AVF2107g : résultats d'efficacité

	AVF2107g	
	Bras 1 IFL + placebo	Bras 2 IFL + bévacicumab ^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Durée médiane (mois)	15,6	20,3
IC à 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Rapport de risques ^b	0,660 (valeur de $p = 0,00004$)	
Survie sans progression		
Durée médiane (mois)	6,2	10,6
Rapport de risques	0,54 (valeur de $p < 0,0001$)	
Taux de réponse globale		
Taux (%)	34,8	44,8
	(valeur de $p = 0,0036$)	

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b Par rapport au bras témoin.

Chez les 110 patients randomisés dans le bras 3 (5-FU/AF + bévacicumab) avant l'arrêt de ce bras, la médiane de survie globale a été de 18,3 mois et la médiane de survie sans progression de 8,8 mois.

AVF2192g

Cet essai clinique de phase II randomisé, contrôlé contre comparateur actif et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du bévacicumab en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par l'irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Cent cinq patients ont été randomisés dans le bras 5-FU/AF + placebo et 104 dans le bras 5-FU/AF + bévacicumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'association de bévacicumab (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit à des taux de réponse objective plus élevés, à une prolongation significative de la survie sans progression et à une tendance à une survie plus longue comparé à la chimiothérapie 5-FU/AF seule.

AVF0780g

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en ouvert, visant à évaluer le bévacicumab en association à une chimiothérapie 5-FU/AF comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'âge médian était de 64 ans. 19 % des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie et 14 % une radiothérapie. Soixante et onze patients ont été randomisés pour recevoir 5-FU en bolus/AF ou 5-FU/AF + bévacicumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu 5-FU en bolus/AF + bévacicumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie. Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression de la maladie. L'association de bévacicumab (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit, par comparaison à la chimiothérapie 5-FU/AF seule, à l'augmentation des taux de réponse objective, à l'allongement de la survie sans progression, ainsi qu'à une tendance à la prolongation de la survie (voir tableau 5). Ces résultats d'efficacité sont en adéquation avec ceux de l'essai

AVF2107g.

Les données d'efficacité des essais AVF0780g et AVF2192g évaluant le bévacicumab en association à la chimiothérapie 5-FU/AF sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité des essais AVF0780g et AVF2192g

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

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

^c Par rapport au bras témoin.

NA = non atteint.

NO16966

Il s'agissait d'un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle (pour le bévacicumab), évaluant le bévacicumab à la dose de 7,5 mg/kg en association à la capécitabine orale et à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (XELOX), administré sur un schéma toutes les 3 semaines ou le bévacicumab à la dose de 5 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4), administré sur un schéma toutes les 2 semaines. L'étude comportait deux parties : une partie initiale (partie I) au cours de laquelle les patients ont été randomisés, en ouvert, en deux groupes de traitements différents (XELOX et FOLFOX-4) et une autre partie (partie II) au cours de laquelle les patients ont été randomisés selon un plan factoriel 2x2 avec 4 bras de traitements (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bévacicumab, FOLFOX-4 + bévacicumab). Dans la partie II, le bévacicumab a été administré en double aveugle.

Dans la partie II de l'étude, environ 350 patients ont été randomisés dans chacun des 4 bras.

Tableau 6 Schéma thérapeutique de l'essai NO16966 (CCRm)

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + bévacicumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² par voie intraveineuse 2h	Oxaliplatine au jour 1
	Leucovorine		Leucovorine au jour 1 et au jour 2
	5-Fluorouracile	200 mg/m ² par voie intraveineuse 2h 400 mg/m ² par voie intraveineuse en bolus, 600 mg/m ² par voie intraveineuse 22h	5-fluorouracile par voie intraveineuse bolus/perfusion, chacun au jour 1 et au jour 2
	Placebo ou bévacicumab	5 mg/kg par voie intraveineuse 30 – 90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, toutes les 2 semaines
XELOX ou XELOX + bévacicumab	Oxaliplatine	130 mg/m ² par voie intraveineuse 2h	Oxaliplatine au jour 1
	Capécitabine	1 000 mg/m ² voie orale 2 fois par jour	Capécitabine par voie orale (en 2 prises par jour) pendant 2 semaines (suivi de 1 semaine sans traitement)
	Placebo ou bévacicumab	7,5 mg/kg par voie intraveineuse 30 – 90 min	Jour 1, avant XELOX, pendant 3 semaines
5-Fluorouracile : injection intraveineuse en bolus immédiatement après la leucovorine			

Le critère principal d'efficacité de l'essai a été la durée de survie sans progression. Dans cette étude, il y avait deux objectifs principaux : démontrer la non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 et démontrer la supériorité du bévacicumab associé à la chimiothérapie (FOLFOX-4 ou XELOX) comparé à la chimiothérapie seule. Ces deux objectifs principaux ont été atteints :

- La non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population éligible per protocole.
- La supériorité des bras contenant le bévacicumab *versus* les bras traités par chimiothérapie seule a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population en ITT (tableau 7).

Les analyses secondaires de SSP, basées sur les évaluations de la réponse « sous traitement », ont confirmé la supériorité significative du bénéfice clinique pour les patients traités par bévacicumab (voir analyses présentées dans le tableau 7), comme observé lors de l'analyse combinée.

Tableau 7 Résultats d'efficacité clés pour l'analyse de la supériorité (Population en ITT, essai NO16966)

Critère d'évaluation (mois)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bévacicumab (n = 699)	Valeur de <i>p</i>
Critère d'évaluation principal			
SSP médiane**	8,0	9,4	0,0023

Critère d'évaluation (mois)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bévacicumab (n = 699)	Valeur de <i>p</i>
Rapport de risques (IC à 97,5 %) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Critères d'évaluation secondaires			
SSP médiane (sous traitement)**	7,9	10,4	< 0,0001
Rapport de risques (IC à 97,5 %)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur)**	49,2 %	46,5 %	
Survie globale médiane*	19,9	21,2	0,0769
Rapport de risques (IC à 97,5%)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* Analyse de la survie globale à la date de gel des données du 31 janvier 2007

** Analyse primaire à la date de gel des données du 31 janvier 2006

^a par rapport au bras témoin

Dans le sous-groupe de traitement par FOLFOX, la SSP médiane était de 8,6 mois pour le bras placebo et de 9,4 mois pour le bras bévacicumab (RR = 0,89 ; IC à 97,5 % = [0,73 ; 1,08] ; valeur de *p* = 0,1871), les résultats correspondant dans le sous-groupe de traitement par XELOX étant de 7,4 vs. 9,3 mois (RR = 0,77 ; IC à 97,5 % = [0,63 ; 0,94] ; valeur de *p* = 0,0026).

Dans le sous-groupe de traitement par FOLFOX, la médiane de survie globale était de 20,3 mois pour le bras placebo et 21,2 mois chez les patients traités par bévacicumab (RR = 0,94 ; IC à 97,5 % = [0,75 ; 1,16] ; valeur de *p* = 0,4937), les résultats correspondant dans le sous-groupe de traitement par XELOX étant de 19,2 vs. 21,4 mois (RR = 0,84 ; IC à 97,5 % = [0,68 ; 1,04] ; valeur de *p* = 0,0698).

ECOG E3200

Il s'agissait d'un essai de phase III, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en ouvert, visant à évaluer le bévacicumab 10 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus puis 5-FU en perfusion, avec l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4), administrés selon un schéma toutes les 2 semaines chez les patients ayant déjà été traités précédemment (en seconde ligne) pour un cancer colorectal avancé. Dans les bras sous chimiothérapie, le groupe avec FOLFOX-4 a reçu les mêmes doses, selon le même schéma comme décrit précédemment dans le tableau 6 de l'essai NO16966.

Le critère principal d'efficacité de l'essai a été la survie globale, définie entre le temps de la randomisation et celui du décès quelle que soit sa cause. Huit cent vingt-neuf patients ont été randomisés (292 sous FOLFOX-4, 293 sous bévacicumab + FOLFOX-4 et 244 sous bévacicumab en monothérapie). L'ajout de bévacicumab à FOLFOX-4 a prolongé la survie de manière significative. Des augmentations statistiquement significatives de la survie sans progression et du taux de réponse objective ont également été observées (voir tableau 8).

Tableau 8 Essai E3200 : résultats d'efficacité

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bévacizumab ^a
Nombre de patients	292	293
Survie globale		
Médiane (mois)	10,8	13,0
IC à 95 %	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Rapport de risques ^b	0,751 (valeur de $p = 0,0012$)	
Survie sans progression		
Médiane (mois)	4,5	7,5
Rapport de risques	0,518 (valeur de $p < 0,0001$)	
Taux de réponse objective		
Taux	8,6 %	22,2 %
	(valeur de $p < 0,0001$)	

^a 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^b Relatif au bras témoin

Aucune différence significative n'a été observée en termes de durée de survie globale entre les patients qui ont reçu le bévacizumab en monothérapie comparés à ceux qui ont été traités avec FOLFOX-4. La survie sans progression et le taux de réponse objective ont été inférieurs dans le bras avec bévacizumab en monothérapie comparé à celui avec FOLFOX-4.

ML18147

Il s'agissait d'un essai de phase III, randomisé, contrôlé, en ouvert évaluant le bévacizumab 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine *versus* chimiothérapie à base de fluoropyrimidine seule, chez des patients atteints d'un CCRm ayant progressé après un traitement de 1^{ère} ligne contenant du bévacizumab.

Les patients atteints d'un CCRm, histologiquement confirmé et dont la maladie avait progressé, étaient randomisés en proportion égale (1/1) dans les 3 mois après l'arrêt du bévacizumab utilisé en 1^{ère} ligne de traitement, pour recevoir une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/oxaliplatine ou fluoropyrimidine/irinotécan (la chimiothérapie avait été modifiée en fonction de celle utilisée en première ligne de traitement) avec ou sans bévacizumab. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal était la survie globale définie comme le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause.

Un total de 820 patients a été randomisé. L'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine a montré un allongement statistiquement significatif de la survie chez des patients atteints d'un CCRm ayant progressé après une première ligne de traitement contenant du bévacizumab (ITT = 819) (voir tableau 9).

Tableau 9 Résultats d'efficacité de l'étude ML18147 (population en ITT)

	ML18147	
	Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine	Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine + bévacicumab ^a
Nombre de patients	410	409
Survie globale		
Médiane (mois)	9,8	11,2
Rapport de risques (intervalle de confiance à 95 %)	0,81 (0,69 ; 0,94) (valeur de $p = 0,0062$)	
Survie sans progression		
Médiane (mois)	4,1	5,7
Rapport de risques (intervalle de confiance à 95 %)	0,68 (0,59 ; 0,78) (valeur de $p < 0,0001$)	
Taux de réponse objective (TRO)		
Nombre de patients inclus dans l'analyse	406	404
Taux	3,9 %	5,4 %
	(valeur de $p = 0,3113$)	

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines

Des améliorations statistiquement significatives de la survie sans progression ont également été observées. Le taux de réponse objective était faible dans les deux bras de traitement et la différence n'était pas significative.

L'étude E3200 a utilisé une dose de bévacicumab équivalente à 5 mg/kg par semaine chez les patients naïfs de bévacicumab, alors que l'étude ML18147 a utilisé une dose de bévacicumab équivalente à 2,5 mg/kg par semaine chez des patients pré-traités par bévacicumab. Une comparaison croisée des essais sur les données d'efficacité et de tolérance est limitée en raison de différences entre ces études, plus particulièrement sur les populations de patients, l'exposition préalable au bévacicumab et les protocoles de chimiothérapie. Les posologies de bévacicumab de 5 mg/kg/semaine et de 2,5 mg/kg/semaine ont chacune apporté un bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne la SG (RR = 0,751 dans l'étude E3200 ; RR = 0,81 dans l'étude ML18147) et la SSP (RR = 0,518 dans l'étude E3200 ; RR = 0,68 dans l'étude ML18147). En termes de tolérance, l'incidence globale des effets indésirables (EI) de grades 3 à 5 a été plus élevée dans l'étude E3200 que dans l'étude ML18147.

Cancer du sein métastatique (CSm)

ECOG E2100

L'essai E2100 était un essai en ouvert, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, multicentrique, évaluant le bévacicumab en association au paclitaxel en première ligne de traitement des patients atteints de cancers du sein métastatique ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique ou en rechute locale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure une fois par semaine, trois semaines sur quatre) soit du paclitaxel en association au bévacicumab (10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines). Un traitement antérieur de la maladie métastatique par hormonothérapie était autorisé. Un traitement adjuvant antérieur par taxane était autorisé, uniquement s'il avait été terminé au moins 12 mois avant l'entrée dans l'essai. Parmi les 722 patients de l'essai, la majorité (90 %) avait un statut HER2-négatif. Un petit nombre de patients avait un statut inconnu (8 %) ou un statut HER2-positif confirmé (2 %) et avait été précédemment traité par trastuzumab ou

considéré comme non éligible au trastuzumab. Par ailleurs, 65 % des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante comportant des taxanes (19 %) et des anthracyclines (49 %). Les patients avec des métastases au niveau du système nerveux central, y compris celles antérieurement traitées ou opérées étaient exclus.

Dans l'essai E2100, les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Dans les cas où un arrêt prématuré de la chimiothérapie était nécessaire, le traitement par bévacizumab en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), selon une évaluation de la progression de la maladie faite par les investigateurs de l'essai. De plus, une revue indépendante du critère principal a également été réalisée. Les résultats de cet essai sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 Résultats d'efficacité dans l'essai E2100

Survie sans progression				
	Évaluation par l'investigateur*		Évaluation de la revue indépendante	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bévacizumab (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bévacizumab (n = 368)
SSP médiane (mois)	5,8	11,4	5,8	11,3
RR (IC à 95 %)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de réponse (chez les patients ayant une maladie mesurable)				
	Évaluation par l'investigateur		Évaluation de la revue indépendante	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel/bévacizumab (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel/bévacizumab (n = 229)
% de patients avec une réponse objective	23,4	48,0	22,2	49,8
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001	

* Analyse primaire

Survie globale		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/bévacizumab (n = 368)
SG médiane (mois)	24,8	26,5
RR (IC à 95 %)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valeur de <i>p</i>	0,1374	

Le bénéfice clinique du bévacizumab évalué par la SSP a été retrouvé dans tous les sous-groupes testés prévus au protocole (y compris l'intervalle libre sans récurrence, le nombre de sites métastatiques, un traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante et le statut des récepteurs aux œstrogènes [RE]).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

La tolérance et l'efficacité du bévacicumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, ont été étudiées dans les essais E4599 et BO17704. Un bénéfice sur la survie globale a été démontré dans l'essai E4599 avec le bévacicumab à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. L'essai BO17704 a démontré que les posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines augmentent la survie sans progression et le taux de réponse.

E4599

L'essai E4599 était un essai en ouvert, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, multicentrique, évaluant le bévacicumab en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé (stade IIIb avec épanchement pleural malin), métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (perfusion intraveineuse de paclitaxel 200 mg/m² et de carboplatine ASC = 6,0) (PC) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant 6 cycles maximum de PC, en association avec le bévacicumab à la dose de 15 mg/kg en perfusion intraveineuse le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. A l'issue de 6 cycles complets de chimiothérapie carboplatine/paclitaxel ou en cas d'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bévacicumab + carboplatine/paclitaxel ont continué à recevoir le bévacicumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. 878 patients ont été randomisés dans les deux bras.

Pendant l'essai, parmi les patients ayant reçu le traitement à l'étude, 32,2 % (136/422) ont reçu entre 7 et 12 administrations de bévacicumab et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu 13 administrations ou plus de bévacicumab.

Le critère d'évaluation principal était la durée de survie. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 Essai E4599 : résultats d'efficacité

	Bras 1 Carboplatine/Paclitaxel	Bras 2 Carboplatine/Paclitaxel + bévacicumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Médiane (mois)	10,3	12,3
Rapport de risques	0,80 ($p = 0,003$) IC à 95 % (0,69 ; 0,93)	
Survie sans progression		
Médiane (mois)	4,8	6,4
Rapport de risques	0,65 ($p < 0,0001$) IC à 95 % (0,56 ; 0,76)	
Taux de réponse globale		
Taux (%)	12,9	29,0 ($p < 0,0001$)

Dans une analyse exploratoire, l'amplitude du bénéfice en survie globale était moins prononcée dans le sous-groupe des patients dont l'histologie était autre qu'un adénocarcinome.

BO17704

L'essai BO17704 était un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, évaluant le bévacicumab en association au cisplatine et à la gemcitabine *versus* placebo en association au cisplatine et à la

gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade IIIb avec métastases ganglionnaires supraclaviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression, les critères secondaires comprenaient la durée de la survie globale.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie à base de sels de platine (CG) : 80 mg/m² de cisplatine en perfusion intraveineuse à J1 et 1 250 mg/m² de gemcitabine par perfusion intraveineuse à J1 et J8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à 6 cycles associé au placebo, soit CG en association au bévécizumab à la dose de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg en perfusion intraveineuse à J1 de chaque cycle de 3 semaines. Dans le bras bévécizumab, les patients pouvaient recevoir le bévécizumab en monothérapie une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité non acceptable. Les résultats de l'essai montrent que 94 % des patients éligibles (277/296) ont reçu le bévécizumab en monothérapie au cycle 7. Une proportion élevée de patients (environ 62 %) a reçu différents types de traitements anticancéreux non spécifiés par le protocole, ce qui a pu avoir un impact sur l'analyse de la survie globale.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 Essai BO17704 : résultats d'efficacité

	Cisplatine/Gemcitabine + placebo	Cisplatine/Gemcitabine + bévécizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines	Cisplatine/Gemcitabine + bévécizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	347	345	351
Survie sans progression			
Médiane (mois)	6,1	6,7 (<i>p</i> = 0,0026)	6,5 (<i>p</i> = 0,0301)
Rapport de risques		0,75 [0,62 ; 0,91]	0,82 [0,68 ; 0,98]
Meilleur taux de réponse globale ^a	20,1 %	34,1 % (<i>p</i> < 0,0001)	30,4 % (<i>p</i> = 0,0023)

^a patients dont la maladie était mesurable à l'inclusion.

Survie globale			
Médiane (mois)	13,1	13,6 (<i>p</i> = 0,4203)	13,4 (<i>p</i> = 0,7613)
Rapport de risques		0,93 [0,78 ; 1,11]	1,03 [0,86 ; 1,23]

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

Le bévécizumab en association à l'interféron alfa-2a en traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique (BO17705)

Il s'agissait d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du bévécizumab en association à l'interféron (IFN) alfa-2a comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du CRm. Les 649 patients randomisés (641 traités) présentaient un score de performance KPS (*Karnofsky Performance Status*) ≥ 70 %, et ne présentaient aucune métastase au niveau du SNC, ni dysfonctionnement organique. Les patients ont subi une néphrectomie pour un carcinome rénal primitif. Le bévécizumab à la posologie de 10 mg/kg toutes

les 2 semaines était administré jusqu'à progression de la maladie. L'IFN alfa-2a était administré pendant 52 semaines ou jusqu'à progression de la maladie à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, avec une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine autorisée en 2 paliers. Les patients ont été stratifiés en fonction du pays et du score de Motzer et les groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs pronostiques.

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la survie globale et les critères secondaires incluaient la survie sans progression. L'ajout de bévaccizumab à l'IFN alpha-2a a significativement augmenté la SSP et le taux de réponse tumorale objective. Ces résultats ont été confirmés par une revue radiologique indépendante. Toutefois, l'augmentation de 2 mois du critère d'évaluation principal, la survie globale, n'a pas été cliniquement significative (RR = 0,91). Une proportion importante de patients (approximativement 63 % IFN/placebo ; 55 % bévaccizumab/IFN) ont reçu après l'essai des traitements anticancéreux non spécifiés initialement dans le protocole, dont des agents antinéoplasiques, ce qui peut avoir eu un impact sur l'analyse de la survie globale.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 Essai BO17705 : résultats d'efficacité

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Nombre de patients	322	327
Survie sans progression		
Médiane (mois)	5,4	10,2
Rapport de risques		0,63
IC à 95 %		0,52 ; 0,75 (valeur de $p < 0,0001$)
Taux de réponse objective (%) chez les patients ayant une lésion mesurable		
N	289	306
Taux de réponse	12,8 %	31,4 % (valeur de $p < 0,0001$)

^a Interféron alfa-2a 9 MUI 3x/semaine

^b Bévaccizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines

Survie globale		
Médiane (mois)	21,3	23,3
Rapport de risques		0,91
IC à 95 %		0,76 ; 1,10 (valeur de $p = 0,3360$)

Un modèle exploratoire de régression multivariée de Cox utilisant une méthode de sélection pas à pas (*backward*) a identifié des facteurs pronostiques à l'inclusion qui étaient fortement associés à la survie indépendamment du traitement : sexe, nombre de leucocytes, plaquettes, perte de poids dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude, nombre de sites métastatiques, somme des plus grands diamètres des lésions cibles, score de Motzer. L'ajustement de ces facteurs à l'inclusion a conduit à un risque relatif pour le traitement de 0,78 (IC à 95 % [0,63 ; 0,96], $p = 0,0219$), indiquant une réduction du risque de décès de 22 % dans le bras bévaccizumab + IFN alpha-2a comparé au bras IFN alpha-2a.

Comme pré-spécifié dans le protocole, la dose d'IFN alpha-2a a été réduite de 9 MUI à 6 MUI, ou

3 MUI trois fois par semaine chez 97 patients du groupe IFN alpha-2a et 131 patients du groupe bévacizumab. D'après le taux de SSP au cours du temps, cette réduction de la dose d'IFN alpha-2a ne semble pas avoir eu d'effet sur l'efficacité de l'association bévacizumab et IFN alpha-2a, comme démontré par l'analyse en sous-groupe. Les 131 patients du groupe bévacizumab + IFN alpha-2a ayant reçu une dose d'IFN alpha-2a réduite et maintenue à 6 ou 3 MUI, ont présenté un taux de SSP à 6, 12 et 18 mois de respectivement 73, 52 et 21 %, comparés à 61, 43 et 17 % dans la population totale des patients ayant été traités par bévacizumab + IFN alpha-2a.

AVF2938

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II, randomisé, en double aveugle, comparant l'administration de bévacizumab à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et la même posologie de bévacizumab en association à 150 mg par jour d'erlotinib, chez les patients souffrant de CR métastatique à cellules claires. Un total de 104 patients a été randomisé pour recevoir le traitement : 53 patients ont reçu 10 mg/kg de bévacizumab toutes les 2 semaines plus placebo et 51 patients ont reçu 10 mg/kg de bévacizumab toutes les 2 semaines plus 150 mg par jour d'erlotinib. L'analyse du critère d'évaluation principal n'a montré aucune différence entre le groupe bévacizumab + placebo et le groupe bévacizumab + erlotinib (SSP médiane de 8,5 mois *versus* 9,9 mois). Sept patients de chaque bras ont présenté une réponse objective. L'association de l'erlotinib au bévacizumab n'a pas entraîné d'augmentation de la SG (RR = 1,764 ; $p = 0,1789$), de la durée de réponse objective (6,7 *vs.* 9,1 mois) ou du temps de progression des symptômes (RR = 1,172 ; $p = 0,5076$).

AVF0890

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II, randomisé, comparant l'efficacité et la tolérance du bévacizumab *versus* placebo. Un total de 116 patients a été randomisé pour recevoir 3 mg/kg de bévacizumab toutes les 2 semaines ($n = 39$), 10 mg/kg de bévacizumab toutes les 2 semaines ($n = 37$) ou un placebo ($n = 40$). Une analyse intermédiaire a montré qu'il y avait une prolongation significative du temps jusqu'à progression de la maladie dans le groupe traité par 10 mg/kg de bévacizumab comparé au groupe placebo (rapport de risques, 2,55 ; $p < 0,001$). Il y avait une petite différence, à la limite de la significativité, dans le temps jusqu'à progression de la maladie entre le groupe traité par 3 mg/kg de bévacizumab et le groupe placebo (rapport de risques, 1,26 ; $p = 0,053$). Quatre patients ont présenté une réponse objective (partielle), et chacun d'entre eux avait reçu la dose de 10 mg/kg de bévacizumab ; le TRO pour la dose de 10 mg/kg était de 10 %.

Cancer du col de l'utérus

GOG-0240

L'efficacité et la sécurité du bévacizumab en association à une chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécán) dans le traitement des patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, ont été évaluées dans le cadre de l'essai GOG-0240, un essai de phase III, randomisé, à quatre-bras, en ouvert, multicentrique.

Un total de 452 patientes a été randomisé afin de recevoir soit :

- Paclitaxel 135 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 2, toutes les 3 semaines (1x/3 sem.) ou, Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 2, toutes les 3 semaines ou, Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 1, toutes les 3 semaines.
- Paclitaxel 135 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 2, plus bévacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au Jour 2, toutes les 3 semaines ou, Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 2, plus bévacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au Jour 2, toutes les 3 semaines ou,

Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et cisplatine 50 mg/m² en perfusion intraveineuse au Jour 1, plus bévacicumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au Jour 1, toutes les 3 semaines

- Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et topotécan 0,75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Jours 1 à 3, toutes les 3 semaines.
- Paclitaxel 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures au Jour 1 et topotécan 0,75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Jours 1 à 3, plus bévacicumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au Jour 1, toutes les 3 semaines.

Les patientes de l'essai étaient atteintes d'un carcinome épidermoïde, d'un carcinome adénoquameux, ou d'un adénocarcinome du col de l'utérus, persistant, en rechute ou métastatique, non éligibles au traitement curatif par chirurgie et/ou par radiothérapie, et n'ayant pas reçu un traitement préalable par bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

L'âge médian était de 46,0 ans (intervalle : 20 – 83 ans) dans le groupe traité par chimiothérapie seule et de 48,0 ans (intervalle : 22 – 85 ans) dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab ; 9,3 % des patientes dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 7,5 % des patientes dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab, avaient plus de 65 ans.

Parmi les 452 patientes randomisées à l'inclusion, la majorité des patientes était de type caucasien (80,0 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 75,3 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab) ; présentait un carcinome épidermoïde (67,1 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 69,6 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab) ; présentait une affection persistante/en rechute (83,6 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 82,8 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab) ; présentait 1 à 2 foyers métastatiques (72,0 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 76,2 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab) ; présentait une atteinte ganglionnaire (50,2 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 56,4 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab) ; et n'avait pas reçu de sels de platine depuis plus de 6 mois (72,5 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 64,4 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bévacicumab).

Le critère principal d'efficacité était la survie globale. Les critères secondaires d'efficacité incluaient la survie sans progression et le taux de réponse objective. Les résultats de l'analyse primaire et de l'analyse de suivi sont présentés respectivement en fonction de l'ajout de bévacicumab au traitement et en fonction du schéma de traitement dans les tableaux 14 et 15.

Tableau 14 Résultats d'efficacité de l'étude GOG-0240 en fonction de l'ajout de bévacicumab au traitement

	Chimiothérapie (n = 225)	Chimiothérapie + bévacicumab (n = 227)
<u>Critère d'évaluation principal</u>		
Survie globale – Analyse primaire⁶		
Médiane (mois) ¹	12,9	16,8
Rapport de risques [IC à 95 %]	0,74 [0,58 ; 0,94] (valeur de $p^5 = 0,0132$)	
Survie globale – Analyse de suivi⁷		
Médiane (mois) ¹	13,3	16,8

Rapport de risques [IC à 95 %]	0,76 [0,62 ; 0,94] (valeur de $p^{5,8} = 0,0126$)	
Critères d'évaluation secondaires		
Survie sans progression – Analyse primaire⁶		
SSP médiane (mois) ¹	6,0	8,3
Rapport de risques [IC à 95 %]	0,66 [0,54 ; 0,81] (valeur de $p^5 < 0,0001$)	
Meilleure réponse globale– Analyse primaire⁶		
Patientes répondant au traitement (Taux de réponse ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IC à 95% pour les taux de réponse ³	[27,6 % ; 40,4 %]	[38,8 % ; 52,1 %]
Différence entre les taux de réponse	11,60 %	
IC à 95 % pour les différences entre les taux de réponse ⁴	[2,4 % ; 20,8 %]	
Valeur de p (test du Chi-2)	0,0117	

¹ Estimations de Kaplan-Meier

² Patientes et pourcentage de patientes avec une RC ou une RP confirmées comme meilleure réponse globale ; pourcentage calculé chez les patientes avec maladie mesurable à l'inclusion

³ IC à 95 % pour un échantillon binomial utilisant la méthode de Pearson-Clopper

⁴ IC à 95 % approximatif pour la différence entre les deux taux utilisant la méthode d'Hauck-Anderson

⁵ Test du log-rank (ajusté)

⁶ L'analyse primaire des données a été réalisée avec une date de gel des données fixée au 12 décembre 2012 et est considérée comme l'analyse finale

⁷ L'analyse de suivi des données a été réalisée en fonction de la date de gel des données fixée au 7 mars 2014

⁸ La valeur de p a été donnée uniquement dans un but descriptif

Tableau 15 Résultats de la survie globale de l'étude GOG-0240 en fonction du schéma de traitement

Comparaison des traitements	Autres facteurs	Survie globale – Analyse primaire ¹ Rapport de risques (IC à 95 %)	Survie globale – Analyse de suivi ² Rapport de risques (IC à 95 %)
bévacizumab vs. sans bévacizumab	Cisplatine + Paclitaxel	0,72 (0,51 ; 1,02) (17,5 vs. 14,3 mois ; $p = 0,0609$)	0,75 (0,55 ; 1,01) (17,5 vs. 15,0 mois ; $p = 0,0584$)
	Topotécan + Paclitaxel	0,76 (0,55 ; 1,06) (14,9 vs. 11,9 mois ; $p = 0,1061$)	0,79 (0,59 ; 1,07) (16,2 vs. 12,0 mois ; $p = 0,1342$)
Topotécan + Paclitaxel vs. Cisplatine + Paclitaxel	bévacizumab	1,15 (0,82 ; 1,61) (14,9 vs. 17,5 mois ; $p = 0,4146$)	1,15 (0,85 ; 1,56) (16,2 vs. 17,5 mois ; $p = 0,3769$)
	Sans bévacizumab	1,13 (0,81 ; 1,57) (11,9 vs. 14,3 mois ; $p = 0,4825$)	1,08 (0,80 ; 1,45) (12,0 vs. 15,0 mois ; $p = 0,6267$)

¹ L'analyse primaire des données a été réalisée en fonction de la date limite de recueil des données fixée au 12 décembre 2012 et est considérée comme l'analyse finale

² L'analyse de suivi des données a été réalisée avec une date limite de recueil des données fixée au 7 mars 2014, toutes les valeurs de p ont été données dans un but descriptif uniquement

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bévacizumab dans tous les sous-groupes de la population

pédiatrique, dans le carcinome mammaire, l'adénocarcinome du côlon et du rectum, le carcinome bronchique (carcinomes à petites cellules et non à petites cellules), le carcinome du rein et le carcinome urothélial (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein, du carcinome et de la tumeur rhabdoïde du rein), le carcinome ovarien (à l'exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs à cellules germinales), le carcinome des trompes de Fallope (à l'exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs à cellules germinales), le carcinome péritonéal (à l'exclusion des blastomes et des sarcomes) et le carcinome du col et du corps utérin.

Gliome de haut grade

Aucune activité anti-tumorale n'a été observée dans le cadre de deux précédentes études parmi un total de 30 enfants âgés de plus de 3 ans, atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression, traités par du bévacizumab et de l'irinotécan (CPT-11). Il n'y a pas assez d'informations permettant de déterminer la tolérance et l'efficacité du bévacizumab chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué.

- Dans une étude à un seul bras (PBTC-022), 18 enfants atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression autre que pontique (dont 8 patients atteints d'un glioblastome [de grade IV selon la classification de l'OMS], 9 d'un astrocytome anaplasique [grade III] et 1 d'un oligodendrogliome anaplasique [grade III]) ont été traités par du bévacizumab (10 mg/kg) à deux semaines d'intervalle puis par du bévacizumab en association au CPT-11 (125 – 350 mg/m²) une fois toutes les deux semaines jusqu'à progression. Aucune réponse radiologique objective (partielle ou complète) (selon les critères de MacDonald) n'a été observée. La toxicité et les effets indésirables comprenaient l'hypertension artérielle, la fatigue ainsi que des ischémies du SNC avec déficit neurologique aigu.
- Dans une série rétrospective monocentrique, 12 enfants atteints d'un gliome de haut grade en rechute ou en progression (3 de grade IV selon la classification de l'OMS, 9 de grade III), ont été traités de manière consécutive (de 2005 à 2008) par du bévacizumab (10 mg/kg) et de l'irinotécan (125 mg/m²) toutes les 2 semaines. Il n'y a eu aucune réponse complète et 2 réponses partielles (selon les critères de MacDonald).

Dans une étude randomisée de phase II (BO25041), 121 patients âgés de ≥ 3 ans à < 18 ans, atteints d'un gliome de haut grade (GHG) sus-tentorial, sous-tentorial cérébelleux ou pédonculaire nouvellement diagnostiqué, ont été traités par radiothérapie (RT) post-opératoire associée au témozolomide (T) en adjuvant avec ou sans bévacizumab : 10 mg/kg toutes les 2 semaines en intraveineuse.

L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal consistant à démontrer une amélioration significative de la survie sans événement (SSE) (évaluée par le Comité Central d'Examen de Radiologie [CRRC]) lorsque le bévacizumab était associé au bras RT/T comparé au bras RT/T seul (RR = 1,44 ; IC à 95 % : 0,90 ; 2,30). Ces résultats étaient cohérents avec ceux issus de nombreuses analyses de sensibilité et dans des sous-groupes cliniquement pertinents. Les résultats pour tous les critères d'évaluation secondaires (la SSE évaluée par l'investigateur, le TRO et la SG) étaient cohérents en ne montrant aucune amélioration associée à l'ajout du bévacizumab au bras RT/T comparé au bras RT/T seul.

L'association du bévacizumab au RT/T n'a pas démontré de bénéfice clinique dans l'étude BO25041 portant sur 60 patients pédiatriques évaluable, atteints d'un gliome de haut grade (GHG) sus-tentorial, sous-tentorial cérébelleux ou pédonculaire nouvellement diagnostiqué (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sarcome des tissus mous

Dans une étude randomisée de phase II (BO20924) un total de 154 patients âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans, nouvellement diagnostiqués atteints de sarcome des tissus mous de type

rhabdomyosarcome et non-rhabdomyosarcome métastatiques, a été traité par le traitement de référence (induction IVADO/IVA +/- thérapie locale suivi de vinorelbine en entretien et de cyclophosphamide) avec ou sans bévacicumab (2,5 mg/kg/semaine) pour une durée totale de traitement d'environ 18 mois. Au moment de l'analyse primaire finale, le critère principal de SSE basé sur une revue centrale indépendante n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement, avec un RR de 0,93 (IC à 95 % : 0,61 – 1,41 ; valeur de $p = 0,72$).

La différence de TRO par revue centrale indépendante était de 18 % (IC : 0,6 % – 35,3 %) entre les deux bras de traitement chez les quelques patients ayant une tumeur évaluable à l'inclusion et une réponse confirmée avant de recevoir une thérapie locale : 27 patients sur 75 (36,0 %, IC à 95 % : 25,2 % – 47,9 %) dans le bras chimiothérapie et 34 patients sur 63 (54,0 %, IC à 95 % : 40,9 % – 66,6 %) dans le bras bévacicumab + chimiothérapie. Le critère secondaire de la survie globale (SG) n'était pas mature. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant le rapport bénéfice/risque.

L'association de bévacicumab au traitement de référence n'a pas démontré de bénéfice clinique dans l'essai clinique BO20924, chez 71 patients pédiatriques évaluable (âgés de 6 mois à moins de 18 ans) atteints de sarcome des tissus mous de type rhabdomyosarcome et non-rhabdomyosarcome métastatiques.
(Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'incidence des EI, dont des EI de grade ≥ 3 et des effets indésirables graves (EIG), était similaire entre les deux bras de traitement. Aucun EI d'évolution fatale n'a eu lieu dans l'un ou l'autre des bras de traitement, tous les décès étant liés à la progression de la maladie. Le bévacicumab en association avec le traitement multimodal standard semble avoir été toléré dans cette population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques disponibles pour le bévacicumab proviennent de dix essais cliniques réalisés chez des patients atteints de tumeurs solides. Dans tous les essais cliniques, le bévacicumab était administré par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion était ajustée en fonction de la tolérance, la durée de la perfusion initiale étant de 90 minutes. La pharmacocinétique du bévacicumab était linéaire aux doses allant de 1 à 10 mg/kg.

Distribution

La valeur caractéristique du volume du compartiment central (V_c) des patients était de 2,73 l pour les femmes et de 3,28 l pour les hommes, ce qui est dans l'intervalle des valeurs rapportées pour les IgG et les autres anticorps monoclonaux. La valeur caractéristique du volume du compartiment périphérique (V_p) était de 1,69 l pour les femmes et de 2,35 l pour les hommes lorsque le bévacicumab est co-administré avec des agents antinéoplasiques. Après correction selon le poids corporel, le V_c était plus important (+ 20 %) chez les hommes que chez les femmes.

Biotransformation

L'évaluation du métabolisme du bévacicumab chez le lapin après administration intraveineuse unique de ^{125}I -bévacizumab indiquait que le profil métabolique était similaire à celui attendu pour une molécule d'IgG native ne se liant pas au VEGF. Le métabolisme et l'élimination du bévacicumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, y compris les cellules endothéliales, et ne sont pas intrinsèquement liés à une élimination rénale et hépatique. La liaison de l'IgG au récepteur FcRn conduit à la protection vis-à-vis du métabolisme cellulaire et à la longue demi-vie terminale.

Élimination

La valeur de la clairance des patients est, en moyenne, égale à 0,188 l/jour chez la femme et à

0,220 l/jour chez l'homme. Après correction selon le poids corporel, la clairance du bévacizumab était plus importante (+ 17 %) chez les hommes que chez les femmes. Selon un modèle à deux compartiments, la demi-vie d'élimination de référence est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme.

Une albuminémie basse et une charge tumorale élevée sont généralement indicateurs d'une sévérité de la maladie. La clairance du bévacizumab était accélérée d'environ 30 % chez les patients avec un taux bas d'albumine et de 7 % chez les patients avec charge tumorale élevée comparés à des patients typiques avec des valeurs médianes d'albuminémie et de charge tumorale.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

La pharmacocinétique de population a été analysée chez des patients adultes et pédiatriques afin d'évaluer les effets de caractéristiques démographiques. Chez les adultes, les résultats obtenus n'ont révélé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du bévacizumab en fonction de l'âge.

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique du bévacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal, puisque le rein n'est pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion du bévacizumab.

Insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique du bévacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique, puisque le foie n'est pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion du bévacizumab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bévacizumab a été évaluée chez 152 enfants, adolescents et jeunes adultes (7 mois à 21 ans, pesant entre 5,9 et 125 kg) au cours de 4 études cliniques utilisant un modèle de population pharmacocinétique. Les résultats pharmacocinétiques montrent que la clairance et le volume de distribution du bévacizumab étaient comparables entre les patients pédiatriques et les jeunes adultes lorsqu'ils étaient normalisés vis-à-vis du poids corporel, avec une exposition à la baisse lorsque le poids corporel diminuait. L'âge n'était pas associé avec la pharmacocinétique du bévacizumab lorsque le poids corporel était pris en compte.

La pharmacocinétique du bévacizumab a bien été caractérisée par le modèle pharmacocinétique de la population pédiatrique chez 70 patients dans l'étude BO20924 (de 1,4 à 17,6 ans ; avec un poids compris entre 11,6 et 77,5 kg) et chez 59 patients dans l'étude BO25041 (de 1 à 17 ans ; avec un poids compris entre 11,2 et 82,3 kg). Dans l'étude BO20924, l'exposition au bévacizumab était généralement moindre, comparativement à un patient adulte typique à la même dose. Dans l'étude BO25041, l'exposition au bévacizumab était généralement similaire, comparativement à un patient adulte typique à la même dose. Dans les deux études, l'exposition au bévacizumab avait une tendance à la baisse lorsque le poids corporel diminuait.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études d'une durée atteignant 26 semaines chez le singe cynomolgus, à des concentrations sériques moyennes en bévacizumab inférieures aux concentrations thérapeutiques moyennes attendues en clinique, une dysplasie physique a été observée chez les jeunes animaux dont les cartilages de conjugaison n'étaient pas soudés. Chez les lapins, le bévacizumab a inhibé la cicatrisation de plaies à des doses inférieures à celles proposées en clinique. Ces effets sur la cicatrisation des plaies se sont avérés totalement réversibles.

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel mutagène et carcinogène du bévacizumab.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fertilité. Un effet indésirable sur la fertilité féminine est cependant prévisible, car des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé une inhibition de la maturation des follicules ovariens, une raréfaction ou absence des corps jaunes et une diminution associée du poids des ovaires et de l'utérus ainsi qu'une réduction du nombre de cycles menstruels.

Le bévacizumab s'est révélé embryotoxique et tératogène après administration chez le lapin. Les effets observés incluaient des diminutions du poids corporel maternel et fœtal, un nombre accru de résorptions fœtales et une majoration de l'incidence d'altérations fœtales squelettiques et macroscopiques spécifiques. Une issue fœtale défavorable a été observée à toutes les doses examinées, dont la plus basse a résulté en des concentrations sériques moyennes près de 3 fois plus élevées que chez des patients recevant 5 mg/kg toutes les 2 semaines. Des informations relatives aux malformations fœtales observées après commercialisation figurent en rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement et 4.8 Effets indésirables.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Acide succinique
Édétate disodique
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Un profil de dégradation concentration-dépendant a été observé pour le bévacizumab après dilution dans des solutions de glucose (5 %).

6.3 Durée de conservation

Flacon (non ouvert)

3 ans.

Médicament dilué

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 30 °C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle), contenant 100 mg de bévacizumab. 16 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle), contenant 400 mg de bévacizumab.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Zirabev doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie afin d'assurer la stérilité de la solution préparée.

Une fois le flacon ouvert, la dilution doit être effectuée immédiatement. Le volume de bévacizumab nécessaire doit être prélevé et dilué dans le volume d'administration requis avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution finale de bévacizumab doit être maintenue entre 1,4 mg/ml et 16,5 mg/ml. Dans la majorité des cas, le volume de Zirabev nécessaire peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % dans un volume total de 100 ml.

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent être contrôlés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.

Aucune incompatibilité entre Zirabev et les poches ou les dispositifs de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine n'a été observée.

Zirabev est à usage unique compte tenu du fait qu'il ne contient aucun conservateur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1344/001 flacon 100 mg/4 ml
EU/1/18/1344/002 flacon 400 mg/16 ml

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 février 2019.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burtt Road
Andover
Massachusetts
01810
ETATS-UNIS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
IRLANDE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
bévacizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de bévacizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, acide succinique, édétate disodique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 4 ml
100 mg/4 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Par voie intraveineuse après
dilution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1344/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer stérile
bévacizumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/4 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
bévacizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg de bévacizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, acide succinique, édétate disodique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 16 ml
400 mg/16 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Par voie intraveineuse après
dilution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1344/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer stérile
bévacizumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg/16 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zirabev 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion bévacizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zirabev et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zirabev
3. Comment utiliser Zirabev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zirabev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zirabev et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Zirabev est un anticorps monoclonal humanisé (qui est un type de protéine normalement fabriqué par le système immunitaire pour aider l'organisme à se défendre contre les infections et les cancers), le bévacizumab. Le bévacizumab se lie sélectivement à une protéine appelée facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGF) qui est présente dans le revêtement intérieur des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La protéine VEGF induit la croissance des vaisseaux sanguins dans les tumeurs. Ces vaisseaux apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires aux tumeurs. Dès que le bévacizumab se lie au VEGF, la croissance des tumeurs est inhibée par le blocage de la formation de néo-vaisseaux qui alimentent la tumeur en nutriments et en oxygène.

Zirabev est un médicament utilisé chez des patients adultes pour le traitement de cancers avancés du gros intestin, par exemple du côlon ou du rectum. Zirabev sera administré en association avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine.

Zirabev est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement de cancers du sein métastatiques. Dans le cancer du sein, il sera administré avec un médicament de chimiothérapie appelé paclitaxel.

Zirabev est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé. Zirabev sera administré avec une chimiothérapie contenant un sel de platine.

Zirabev est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement du cancer du rein avancé. Dans le cancer du rein, il sera administré avec un autre type de médicament appelé interféron.

Zirabev est également utilisé pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. Zirabev sera administré en association au paclitaxel et au cisplatine, ou au paclitaxel et au topotécan pour les patientes ne pouvant recevoir de chimiothérapie à base de sels de platine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zirabev

N'utilisez jamais Zirabev si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au bévacizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- vous êtes allergique (hypersensible) à un produit obtenu à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à un autre anticorps recombinant humain ou humanisé ;
- vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Zirabev :

- Votre médecin doit noter le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.
- Il est primordial que vous et votre médecin conserviez le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.
- Il est possible que Zirabev puisse accroître le risque de perforation de l'intestin. Si vous avez des maladies pouvant être à l'origine d'une inflammation abdominale (par exemple, diverticulite, ulcère de l'estomac, colite associée à une chimiothérapie), parlez-en à votre médecin.
- Zirabev pourrait augmenter le risque de développer une communication anormale ou un passage entre deux organes et entre des vaisseaux. Le risque de développer des communications entre le vagin et une partie de l'intestin peut augmenter si vous avez un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.
- Ce médicament peut augmenter le risque de saignement ou perturber la cicatrisation des plaies après une intervention chirurgicale. Si une opération est planifiée, si vous avez eu une intervention chirurgicale majeure au cours des derniers 28 jours ou si vous avez encore une plaie chirurgicale non cicatrisée, vous ne devez pas recevoir ce médicament.
- Zirabev pourrait augmenter le risque de développer des infections graves de la peau ou des couches plus profondes sous la peau, en particulier si vous avez eu une perforation de l'intestin ou des problèmes de cicatrisation des plaies.
- Zirabev peut accroître l'incidence de l'hypertension artérielle. Si vous avez une hypertension artérielle mal contrôlée par les médicaments anti-hypertenseurs, parlez-en à votre médecin car il est important de s'assurer que votre tension artérielle est bien contrôlée avant de débuter un traitement par Zirabev.
- Ce médicament augmente le risque de présence de protéines dans vos urines, particulièrement si vous avez déjà une hypertension artérielle.
- Le risque de développer des caillots sanguins dans vos artères (un type de vaisseau sanguin) peut augmenter si vous avez plus de 65 ans, si vous êtes atteint de diabète ou si vous avez eu précédemment des caillots sanguins dans vos artères. Parlez-en à votre médecin, les caillots sanguins pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Zirabev peut également augmenter le risque de développer des caillots sanguins dans vos veines (un type de vaisseau sanguin).

- Ce médicament peut entraîner des saignements, particulièrement des saignements liés à la tumeur. Consultez votre médecin si vous ou votre famille avez tendance à souffrir de problèmes hémorragiques ou si vous prenez des médicaments fluidifiant le sang pour n'importe quelle raison.
- Il est possible que Zirabev puisse entraîner un saignement dans votre cerveau et autour. Si vous avez un cancer métastatique affectant le cerveau, parlez-en à votre médecin.
- Il est possible que Zirabev augmente le risque d'un saignement dans vos poumons, comprenant une toux ou un crachat de sang. Si vous avez déjà identifié cela, parlez-en à votre médecin.
- Zirabev peut augmenter le risque de développer une insuffisance cardiaque. Il est important que votre médecin sache si vous avez déjà reçu des anthracyclines (par exemple de la doxorubicine, un type spécifique de chimiothérapie utilisé pour traiter certains cancers) ou une radiothérapie du thorax, ou si vous avez une maladie cardiaque.
- Ce médicament pourrait entraîner des infections et une diminution du nombre des neutrophiles (un type de cellules sanguines importantes pour la protection contre les bactéries).
- Il est possible que Zirabev entraîne une hypersensibilité et/ou une réaction à la perfusion (réaction liée à injection de votre médicament). Parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez déjà rencontré après les injections un problème, tel qu'une sensation vertigineuse/sensation d'évanouissement, un essoufflement, un œdème ou une éruption cutanée.
- Un effet indésirable neurologique rare appelé syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été associé au traitement par bévacizumab. Si vous avez mal à la tête, des troubles de la vision, une confusion ou une crise convulsive avec ou sans hypertension artérielle, consultez votre médecin.

Veillez consulter votre médecin, même si l'un des cas mentionnés ci-dessus ne vous a concerné que dans le passé.

Avant de recevoir Zirabev ou pendant le traitement par Zirabev :

- Si vous avez ou avez eu des douleurs au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, des gonflements ou des plaies dans la bouche, des engourdissements ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou la perte d'une dent, parlez-en à votre médecin et à votre dentiste immédiatement.
- Si vous devez subir un traitement dentaire invasif ou une chirurgie dentaire, prévenez votre dentiste que vous êtes traité par Zirabev, en particulier si vous recevez ou avez reçu une injection de bisphosphonates dans votre sang.

Il peut vous être demandé de faire un bilan dentaire avant de commencer le traitement par Zirabev.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Zirabev n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez ces populations de patients.

Des cas de mort tissulaire osseuse (ostéonécrose) dans les os autres que la mâchoire ont été observés chez des patients âgés de moins de 18 ans traités par bévacizumab.

Autres médicaments et Zirabev

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Des associations de Zirabev avec un autre médicament, appelé le malate de sunitinib (prescrit dans les cancers du rein et gastro-intestinal) peuvent entraîner des effets indésirables sévères. Parlez-en à votre médecin pour vous assurer que vous ne prenez pas ce médicament en même temps que Zirabev.

Informez votre médecin si vous utilisez des traitements à base de sels de platine ou à base de taxane pour un cancer du poumon ou du sein métastatique. Ces traitements en association à Zirabev peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sévères.

Si vous avez récemment reçu ou recevez actuellement une radiothérapie, veuillez en informer votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes enceinte. Zirabev peut être nocif pour l'enfant à naître parce qu'il arrête la formation des nouveaux vaisseaux sanguins. Votre médecin doit vous conseiller une méthode de contraception à suivre au cours du traitement par Zirabev et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Si vous êtes enceinte, si vous démarrez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, ou si vous planifiez une grossesse dans un avenir proche, informez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant au cours du traitement par Zirabev et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci en raison de risques d'effets nocifs sur la croissance et le développement de votre nourrisson.

Zirabev peut entraîner une altération de la fertilité chez la femme. Contactez votre médecin pour plus d'informations.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'a pas été démontré que le bévacizumab puisse diminuer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Toutefois, des cas de somnolence et d'évanouissement ont été rapportés sous bévacizumab. Si vous présentez des symptômes altérant votre vision, votre concentration ou votre aptitude à réagir, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines, jusqu'à disparition des symptômes.

3. Comment utiliser Zirabev

Dose et fréquence d'administration

La dose de Zirabev dépend de votre poids corporel et du type de cancer à traiter. La dose recommandée est de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg par kilogramme de poids corporel. Votre médecin vous prescrira la dose de Zirabev adaptée à votre cas. Vous recevrez une perfusion de Zirabev toutes les 2 ou 3 semaines. Le nombre total des perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement ; vous devez continuer à recevoir ce médicament jusqu'à ce que Zirabev ne puisse plus stopper la croissance de votre tumeur. Votre médecin s'entretiendra de ces points avec vous.

Mode et voie d'administration

Zirabev est une solution à diluer pour perfusion. En fonction de la dose qui vous est prescrite, la totalité ou une partie du contenu d'un flacon de Zirabev sera diluée dans une solution de chlorure de sodium avant utilisation. Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera cette solution diluée de Zirabev par perfusion intraveineuse (un goutte-à-goutte dans vos veines). La durée de la première perfusion sera de 90 minutes. Si la tolérance est bonne, celle de la seconde perfusion

pourra être de 60 minutes. Les perfusions suivantes seront administrées en 30 minutes.

L'administration de Zirabev doit être temporairement suspendue

- si vous développez une hypertension artérielle sévère, nécessitant un traitement par des médicaments anti-hypertenseurs,
- si vous avez des problèmes de cicatrisation post-opératoire,
- si vous subissez une opération chirurgicale.

L'administration de Zirabev doit être définitivement arrêtée si vous développez

- une hypertension artérielle sévère non contrôlée par les médicaments anti-hypertenseurs ; ou une augmentation sévère et soudaine de la pression artérielle,
- la présence de protéines dans votre urine accompagnée d'œdème corporel,
- une perforation dans la paroi de votre intestin,
- une communication anormale entre la trachée et l'œsophage, entre des organes internes et la peau, entre le vagin et une partie de l'intestin ou entre d'autres tissus qui normalement ne sont pas reliés (fistule), et qui est jugée sévère par votre médecin,
- des infections graves de la peau ou des couches plus profondes sous la peau,
- un caillot sanguin dans vos artères,
- un caillot sanguin dans les vaisseaux sanguins de vos poumons,
- toute hémorragie sévère.

Si vous avez utilisé plus de Zirabev que vous n'auriez dû

- Vous pouvez développer une migraine sévère. Dans ce cas, prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si une perfusion de Zirabev n'a pas pu être réalisée

- Votre médecin décidera de la date de la prochaine perfusion de Zirabev et s'en entretiendra avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Zirabev

L'arrêt du traitement par Zirabev peut interrompre l'effet sur la croissance de la tumeur. N'arrêtez pas le traitement par Zirabev sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés lors de traitements par bévacizumab en association à une chimiothérapie. Ces effets indésirables n'ont donc pas été nécessairement causés uniquement par le bévacizumab.

Réactions allergiques

Si vous présentez une réaction allergique, informez-en immédiatement votre médecin ou un membre de l'équipe médicale. Les signes peuvent inclure : une difficulté à respirer ou une douleur thoracique. Vous pouvez également présenter des rougeurs de la peau, des bouffées de chaleur ou une éruption cutanée, des frissons et tremblements, des nausées ou des vomissements.

Demandez immédiatement de l'aide si vous souffrez de l'un des effets indésirables mentionnés

ci-dessous.

Les effets indésirables sévères pouvant être **très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) comprennent :

- hypertension artérielle,
- sensation d'engourdissement ou fourmillements dans les mains ou les pieds,
- diminution du nombre des cellules dans le sang, y compris des globules blancs qui aident à lutter contre les infections (cela peut être accompagné de fièvre) et des cellules qui aident le sang à coaguler,
- sensation de faiblesse et de manque d'énergie,
- fatigue,
- diarrhées, nausées, vomissements et douleur abdominale.

Les effets indésirables sévères pouvant être **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) comprennent :

- perforation intestinale,
- saignements, y compris les saignements dans les poumons chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules,
- obstruction d'une artère par un caillot sanguin,
- obstruction d'une veine par un caillot sanguin,
- obstruction de vaisseaux sanguins des poumons par un caillot sanguin,
- obstruction d'une veine des jambes par un caillot sanguin,
- insuffisance cardiaque,
- troubles de la cicatrisation des plaies après une intervention chirurgicale,
- rougeurs, desquamation, sensibilité, douleur ou cloques sur les doigts ou les pieds,
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang,
- manque d'énergie,
- troubles des intestins et de l'estomac,
- douleur musculaire et articulaire, faiblesse musculaire,
- sécheresse de la bouche associée à une sensation de soif et/ou urines foncées ou en moins grande quantité,
- inflammation des muqueuses de la bouche et des intestins, des poumons, des voies respiratoires, des voies urinaires et de la reproduction,
- plaies dans la bouche et le tube partant de la bouche vers l'estomac (œsophage), pouvant être douloureuses et entraîner des difficultés à avaler,
- douleurs, incluant des maux de tête, des dorsalgies et des douleurs au niveau du bassin et de la région anale,
- collection de pus localisé,
- infection, et en particulier infection sanguine ou urinaire,
- diminution de l'afflux de sang dans le cerveau ou attaque cérébrale,
- somnolence,
- saignement de nez,
- augmentation de la fréquence cardiaque (pouls),
- occlusion intestinale,
- bilan urinaire anormal (protéines dans l'urine),
- souffle court ou faible taux d'oxygène dans le sang,
- infections de la peau ou dans les couches plus profondes sous la peau,
- fistule : communication anormale entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus qui ne sont normalement pas reliés, incluant des communications entre le vagin et l'intestin chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.

Les effets indésirables sévères et de **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) comprennent :

- infections graves de la peau ou des couches plus profondes sous la peau, particulièrement si vous avez eu une perforation de l'intestin ou des problèmes de cicatrisation des plaies,
- réactions allergiques (les signes peuvent inclure une difficulté à respirer, des rougeurs au visage, des éruptions cutanées, une hypotension ou une hypertension, un faible taux

- d'oxygène dans votre sang, une douleur thoracique, ou des nausées/vomissements),
- un effet négatif sur la capacité des femmes à avoir des enfants (voir paragraphe qui suit la liste des effets indésirables pour plus d'informations),
- un trouble cérébral avec des symptômes comprenant des crises convulsives (convulsions), des maux de tête, une confusion et des troubles de la vision (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou SEPR),
- symptômes qui suggèrent des changements dans le fonctionnement normal du cerveau (maux de tête, troubles de la vision, confusion, ou crises convulsives) et hypertension artérielle,
- obstruction de très petits vaisseaux sanguins dans les reins,
- pression sanguine anormalement élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons, ce qui fait travailler davantage la partie droite du cœur,
- perforation dans le cartilage qui sépare les deux narines du nez,
- perforation de l'estomac ou des intestins,
- une plaie ouverte ou une perforation des parois de l'estomac ou de l'intestin grêle (les signes peuvent inclure une douleur abdominale, une sensation de gonflement, des selles noires goudroneuses, du sang dans vos selles (fèces) ou du sang dans vos vomissements),
- saignement de la partie basse du gros intestin,
- lésions des gencives avec atteinte de l'os de la mâchoire, qui ne guérissent pas et qui peuvent être associées à une douleur ou une inflammation du tissu environnant (voir paragraphe qui suit la liste des effets indésirables pour plus d'informations),
- perforation de la vésicule biliaire (les signes et symptômes peuvent inclure une douleur abdominale, de la fièvre et des nausées/vomissements).

Demandez de l'aide dès que possible si vous souffrez de l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) non sévères comprennent :

- constipation,
- perte d'appétit,
- fièvre,
- problèmes oculaires (dont larmoiement),
- modification du langage,
- modification du goût,
- écoulement nasal,
- sécheresse cutanée, desquamation et inflammation de la peau, modification de la couleur de peau,
- perte de poids,
- saignement de nez.

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) non sévères comprennent :

- modifications de la voix et enrouement.

Les patients âgés de plus de 65 ans ont un risque accru de présenter les effets indésirables suivants :

- caillots sanguins dans les artères, pouvant conduire à une attaque cérébrale ou à une attaque cardiaque,
- diminution du nombre de globules blancs dans le sang, et de cellules qui aident le sang à coaguler,
- diarrhée,
- malaise,
- mal de tête,
- fatigue,
- hypertension artérielle.

Zirabev peut également modifier les résultats d'analyses demandées par votre médecin. Cela inclut

une diminution du nombre de globules blancs dans le sang, en particulier des neutrophiles (un type de globules blancs qui aident à se protéger des infections), la présence de protéines dans l'urine, une diminution du taux de potassium, du taux de sodium, du taux de phosphore (un minéral) dans le sang, une augmentation du taux de sucre dans le sang ou des phosphatases alcalines (une enzyme) dans le sang, une augmentation de taux de créatinine sérique (une protéine mesurée par test sanguin pour voir si vos reins fonctionnent normalement), une diminution du taux d'hémoglobine (qui transporte l'oxygène dans le sang) qui peuvent être sévères.

Des douleurs au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, des gonflements ou des plaies à l'intérieur de la bouche, des engourdissements ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou la perte d'une dent, peuvent être des signes et symptômes de lésions osseuses dans la mâchoire (ostéonécrose). Si vous ressentez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin et à votre dentiste.

Une irrégularité voire absence des règles ainsi qu'une altération de la fertilité peuvent être observées chez les femmes non ménopausées (qui ont un cycle menstruel). Aussi, si vous envisagez d'avoir des enfants, vous devez en discuter avec votre médecin, avant de démarrer le traitement.

Zirabev a été développé et fabriqué pour traiter le cancer par injection dans la circulation sanguine. Il n'a pas été développé ni fabriqué pour une injection dans l'œil. Son utilisation par cette voie d'administration n'est, par conséquent, pas autorisée. Lorsque Zirabev est injecté directement dans l'œil (utilisation non autorisée), les effets indésirables suivants peuvent apparaître :

- Infection ou inflammation du globe oculaire,
- Rougeur des yeux, présence de petites particules ou de taches dans la vision (corps flottants), douleur oculaire,
- Vision de flashes de lumière avec corps flottants, progressant vers une perte d'une partie de votre vision,
- Augmentation de la pression intraoculaire,
- Saignements dans les yeux.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zirabev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après l'abréviation EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les solutions pour perfusion doivent être utilisées immédiatement après la dilution. N'utilisez pas Zirabev si vous remarquez la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à

protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zirabev

- La substance active est le bévacizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bévacizumab.
Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de bévacizumab.
Chaque flacon de 16 ml contient 400 mg de bévacizumab.
- Les autres composants sont : saccharose, acide succinique, édétate disodique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Zirabev et contenu de l'emballage extérieur

Zirabev est une solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle et est contenue dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc. Chaque flacon contient 100 mg de bévacizumab dans 4 ml de solution ou 400 mg de bévacizumab dans 16 ml de solution. Chaque boîte de Zirabev contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

Fabricant

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>