ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼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

Onbevzi 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab*.
Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de bevacizumab.
Chaque flacon de 16 ml contient 400 mg de bevacizumab.
Pour la dilution et autres recommandations de manipulation, voir rubrique 6.6.

* Le bevacizumab 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

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

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

Onbevzi en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Onbevzi en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1.

Onbevzi, 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.

Onbevzi, en association à l'erlotinib, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable,

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (voir rubrique 5.1).

Onbevzi, 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.

Onbevzi, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes (voir rubrique 5.1).

Onbevzi, en association au carboplatine et à la gemcitabine ou en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

Onbevzi, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique 5.1).

Onbevzi, 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

Ne pas agiter le flacon.

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

Posologie

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

Onbevzi est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.
Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Cancer du sein métastatique (CSm)

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

Onbevzi est recommandé à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré 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 la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde présentant des mutations activatrices de l'EGFR, en association à l'erlotinib

La recherche de la mutation de l'EGFR doit être réalisée avant l'initiation du traitement par l'association Onbevzi et erlotinib. Il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou faux positifs.

Onbevzi est recommandé, en association à l'erlotinib, à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Onbevzi en association à l'erlotinib jusqu'à progression de la maladie.

Pour la posologie et le mode d'administration de l'erlotinib, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'erlotinib.

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

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

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

Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif

Traitement de première ligne
Onbevzi est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Onbevzi en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier. Onbevzi est recommandé à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Traitement de la maladie récidivante sensible aux sels de platine
Onbevzi est administré en association soit au carboplatine et à la gemcitabine pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles ou soit en association au carboplatine et paclitaxel pendant 6 cycles, et jusqu'à 8 cycles, suivis d'Onbevzi en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie. Onbevzi est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Ce médicament n'est plus autorisé

Traitement de la maladie récidivante résistante aux sels de platine
Onbevzi est administré en association avec l'un des agents suivants - paclitaxel, topotécan (administré chaque semaine) ou doxorubicine liposomale pégylée. Onbevzi est recommandé à la dose de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. Lorsque Onbevzi est administré en association avec le topotécan (administré aux jours 1-5, toutes les 3 semaines), Onbevzi est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1, étude MO22224).

Cancer du col de l'utérus

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

Onbevzi est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré 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 les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients en insuffisance rénale
La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Patients en insuffisance hépatique
La tolérance 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 bevacizumab 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 aucune utilisation pertinente du bevacizumab au sein de 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

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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 d'Onbevzi ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté 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 et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Perforations gastro-intestinales (GI) et fistules (voir rubrique 4.8)
Les patients traités par le bevacizumab 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 le bevacizumab 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 radiothérapies préalables. 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 le bevacizumab pour un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique ont un risque plus élevé de développer des fistules entre le vagin et toute partie du tractus GI (fistules GI-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 récidive 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 le bevacizumab peuvent être exposés à un risque accru de survenue de fistule. Onbevzi 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* - Critères de terminologie communs pour les événements indésirables [NCI-CTCAE v.3]). Les données disponibles sont limitées quant à la poursuite du traitement par le bevacizumab chez les patients présentant d'autres types de fistule. En cas de fistule interne autre que celles du tractus gastro-intestinal, l'arrêt du traitement par Onbevzi doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Complications de la cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.8)
Le bevacizumab 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 initié 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 le bevacizumab. Cette condition 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 Onbevzi 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 le bevacizumab. 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 Onbevzi. Aucune information n'est disponible quant à l'effet du bevacizumab chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée à l'instauration du traitement.

La surveillance de la pression artérielle est 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. Onbevzi 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 le bevacizumab développent des signes et symptômes compatibles avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entres autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, 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 d'Onbevzi. Les conséquences en termes de tolérance d'une reprise du traitement par le bevacizumab 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 le bevacizumab. Certaines données suggèrent que l'apparition d'une protéinurie de tout grade (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 le bevacizumab. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de syndrome néphrotique (NCI-CTCAE v.3).

Thromboembolies artérielles (voir rubrique 4.8)
Dans les études cliniques, l'incidence des effets thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des infarctus du

Ce médicament n'est plus autorisé

myocarde (IM), a été plus élevée chez les patients recevant le bevacizumab en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule.

Les patients recevant le bevacizumab 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 Onbevzi.

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

Thromboembolies veineuses (voir rubrique 4.8)
Les patients recevant le bevacizumab sont susceptibles de présenter des réactions thromboemboliques veineuses, y compris une embolie pulmonaire.

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

Onbevzi 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 le bevacizumab ont 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 impose l'arrêt définitif du traitement par Onbevzi (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 du système nerveux central (SNC) non traitées étaient systématiquement exclus des études cliniques avec le bevacizumab. De ce fait, chez ces patients, le risque d'hémorragie du SNC n'a pas été évalué de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes d'hémorragie du système nerveux central. Le traitement par Onbevzi doit être arrêté en cas d'hémorragie cérébrale.

Aucune information n'est disponible quant au profil de tolérance du bevacizumab 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 le bevacizumab. En effet, ces patients étaient exclus des études 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 le bevacizumab 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 le bevacizumab peuvent être exposés à un risque d'hémorragie pulmonaire/hémoptysie grave et dans certains cas, fatal. Les patients ayant récemment présenté une hémorragie pulmonaire/hémoptysie (> 2,5 ml de sang rouge) ne doivent pas être traités par le bevacizumab.

Anévrisme et dissections artérielles
L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration d'Onbevzi, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Ce médicament n'est plus autorisé

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) (voir rubrique 4.8)
Des effets compatibles avec une ICC ont été rapportés dans les études 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 le bevacizumab 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 bevacizumab + anthracycline comparé au groupe traité par anthracyclines seules. Les ICC de grade 3 ou plus étaient toutefois plus fréquentes parmi les patients traités par bevacizumab en association à une chimiothérapie que parmi les patients traités par chimiothérapie uniquement. 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 bevacizumab, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule. Cela a principalement été observé en association aux dérivés du platine ou aux chimiothérapies à base 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 (dont le choc anaphylactique) / 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 (dont le choc anaphylactique). Comme avec toute perfusion d'un anticorps monoclonal humanisé, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration du bevacizumab. 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 (voir rubrique 4.8)
Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités avec le bevacizumab, dont la majorité avait reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, lesquels ont un risque connu d'ostéonécroses de la mâchoire. Une attention particulière est recommandée en cas d'administration antérieure ou concomitante de bevacizumab 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 Onbevzi. 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
Onbevzi n'est pas formulé pour une utilisation intravitréenne.

Ce médicament n'est plus autorisé

Affections oculaires
Des cas isolés et des séries d'effets indésirables oculaires graves ont été rapportés à la suite d'une utilisation intravitréenne non autorisée de bevacizumab, 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 de l'épithélium pigmentaire de la rétine ; 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 intravitréenne
Une réduction de la concentration en VEGF circulant a été démontrée suite à un traitement par anti-VEGF en intravitréen. Des effets systémiques dont des hémorragies non oculaires et des effets thromboemboliques artériels ont été rapportés suite à une injection intravitréenne d'un inhibiteur du VEGF.

Insuffisance ovarienne / Fertilité
Le bevacizumab 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 le bevacizumab.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Effet du bevacizumab sur la pharmacocinétique des autres agents antinéoplasiques
Aucune interaction cliniquement pertinente du bevacizumab 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. Les conclusions sur l'impact du bevacizumab sur la pharmacocinétique de la gemcitabine ne peuvent être tirées.

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

La 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 bevacizumab et du malate de sunitinib (voir Hypertension, Protéinurie, SEPR 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

Ce médicament n'est plus autorisé

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 tolérance et l'efficacité de l'administration concomitante de bevacizumab et d'une radiothérapie n'ont pas été établies.

Anticorps monoclonaux anti-EGFR en association à des traitements de chimiothérapie contenant du bevacizumab
Aucune étude d'interaction n'a été conduite. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ne doivent pas être administrés en association à un traitement de chimiothérapie contenant du bevacizumab dans le cadre d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats des études randomisées de phase III, PACCE et CAIRO-2, menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, suggèrent que l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-EGFR panitumumab et cetuximab, respectivement, en association au bevacizumab 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 à la chimiothérapie plus bevacizumab seul.

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 bevacizumab 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 bevacizumab 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 bevacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques (voir rubrique 4.8). Le bevacizumab est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement
L'excretion du bevacizumab dans le lait maternel n'est pas connue. Puisque les IgG maternelles passent dans le lait et que le bevacizumab 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 bevacizumab.

Fertilité
Des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé que le bevacizumab pourrait avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes (voir rubrique 5.3). Dans un essai de phase III 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 bevacizumab comparé au groupe contrôle. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie pour la majorité des patientes concernées. Les effets à long terme d'un traitement par bevacizumab 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 bevacizumab n'a aucun effet ou qu'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 bevacizumab (voir tableau 1 rubrique 4.8). Si les patients présentent des symptômes altérant leur

Ce médicament n'est plus autorisé

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 bevacizumab est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 5 700 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par le bevacizumab 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 études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant le bevacizumab 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 le bevacizumab 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent : (≥ 1/1 000, < 1/100), rare : (≥ 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 présentent les effets indésirables associés à l'utilisation du bevacizumab en association à différents protocoles de chimiothérapie dans diverses indications, selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes.

Le tableau 1 présente, selon leur fréquence, tous les effets indésirables définis comme ayant une relation causale avec la prise de bevacizumab 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 groupe témoin pour les effets de grades 1 à 5 selon les critères NCI-CTCAE ou une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au groupe 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 graves sont considérés en tant que tel, lorsque qu'une différence d'au moins 2 % est observée par rapport au groupe témoin pour les effets de grades 3 à 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.

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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 bevacizumab, 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 sensitive périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine, des troubles unguéaux ou une alopécie 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, Abcès[b,d], Cellulite, Infection, Infection urinaire		Fasciite nécrosante[a]		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie[b], Thrombo-cytopénie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire		Hypersensibi-lité, réactions liées à la perfusion [a,b,d]		Choc anaphylactiqu e		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, Hypomagné-sémie, Hyponatrémie	Déshydra-tation				
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique[b], Dysarthrie, Céphalées, Dysgueusie	Accident vasculaire cérébral, Syncope, Somnolence		Syndrome d'encéphalo-pathie postérieure réversible[a,b,d]	Encéphalo-pathie hypertensive[a]	
Affections oculaires	Affection oculaire, Augmentation du larmoiement					
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive[b,d], Tachycardie supraven-triculaire				
Affections vasculaires	Hypertension[b,d], Thrombo-embolie (veineuse)[b,d]	Thrombo-embolie (artérielle)[b,d], Hémorragie[b,d], Thrombose veineuse profonde				Microangio-pathie thrombotique rénale[a,b], Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Rhinite, Epistaxis, Toux	Hémorragie pulmonaire/ Hémoptysie[b,d], Embolie pulmonaire, Hypoxie,				Hypertension pulmonaire[a], Perforation de la cloison nasale[a]

Ce médicament n'est plus autorisé

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		Dysphonie[a]				
Affections gastro-intestinales	Rectorragie, Stomatite, Constipation, Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale	Perforation gastro-intestinale[b,d], Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistules recto-vaginales[d,e], Troubles gastro-intestinaux, 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,] Dermatite exfoliante, Sécheresse cutanée, Décoloration de la peau	Syndrome d'érythrodyses thésie 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 des muqueuses	Léthargie				
Investigations	Perte de poids					

Lorsque les événements ont été notifiés à la fois en tant qu'effets indésirables de tout grade et de grades 3 à 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 merci de 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 condition particulière ou terme préférentiel MedDRA (*Medical Dictionnay for Regulatory Activitie*s - Dictionnaire médical pour les activités réglementaires). Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (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.

Ce médicament n'est plus autorisé

[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, Abcès[a,b], Infection, Infection urinaire				Fasciite nécrosante[c]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie[a], Thrombocytopénie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, réactions liées à la perfusion [a,b,c]		Choc anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation, Hyponatrémie				
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique[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 supraventriculaire				
Affections vasculaires	Hypertension[a,b]	Thromboembolie (artérielle)[a,b], Hémorragie[a,b], Thromboembolie (veineuse)[a,b] Thrombose veineuse profonde				Microangiopathie thrombotique rénale[b,c], Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémorragie pulmonaire/ Hémoptysie[a,b], Embolie pulmonaire, Epistaxis, Dyspnée, Hypoxie				Hypertension pulmonaire[c], Perforation de la cloison nasale[c]

Ce médicament n'est plus autorisé

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale	Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistules recto-vaginales[c,d], Troubles gastro-intestinaux, 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'erythrodys-esthésie 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'administra-tion	Asthénie, Fatigue	Douleur, Léthargie, Inflammation muqueuse				

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirable graves. Les effets indésirables graves sont considérés en tant que tel, lorsque qu'une différence d'au moins 2 % est observée par rapport au groupe témoin pour les effets de grades 3 à 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 grades 3 à 5 n'ont pas atteint le seuil d'une différence d'au moins 2 % par rapport au groupe 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'évènements indésirables décrivant un concept médical plutôt qu'une condition particulière ou terme privilégié MedDRA. Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (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 des informations complémentaires, se reporter 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Description de certains des effets indésirables graves :

Perforations gastro-intestinales (GI) et fistules (voir rubrique 4.4)
Le bevacizumab a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % ou 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 gastro-intestinales et des abcès) 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 un antécédent de radiothérapie pelvienne.

La survenue de ces évènements 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 le bevacizumab.

Au cours des essais cliniques du bevacizumab, 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 le bevacizumab et de 0,9 % chez les patientes témoins ; toutes ayant un antécédent de radiothérapie pelvienne. La fréquence d'apparition des fistules GI-vaginales dans le groupe traité par bevacizumab + chimiothérapie a été plus élevée chez les patientes présentant une récidive 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 récidive 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 du bevacizumab 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 qu'1,8 % des patientes traitées par le bevacizumab 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 (ex. : fistule broncho- pleurale ou biliaire) ont été peu fréquemment (≥ 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'initiation du traitement par le bevacizumab, la majorité des effets apparaissant dans les 6 premiers mois de traitement.

Ce médicament n'est plus autorisé

Cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.4)
Le bevacizumab 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 études 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 le bevacizumab. 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 le bevacizumab 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 grades 3 à 5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par le bevacizumab comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

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

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)
Dans les études 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 le bevacizumab comparé à une incidence globale allant jusqu'à 14 % dans les bras contrôle. L'incidence globale d'hypertension artérielle de grades 3 et 4 (NCI-CTC) a varié de 0,4 % à 17,9 % chez les patients recevant le bevacizumab. Une hypertension artérielle de grade 4 (crise hypertensive) est survenue chez jusqu'à 1,0 % des patients traités par bevacizumab + 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 bevacizumab 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 bevacizumab en association à l'erlotinib, comparé à 11,7 % chez les patients traités par l'erlotinib seul. Aucun événement d'hypertension de grades 4 et 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 le bevacizumab 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 bevacizumab et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir rubrique 4.4)
Il a été rarement rapporté que des patients traités par le bevacizumab développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure des attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Chez les patients qui développent un SEPR, outre l'arrêt du bevacizumab, 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 ont développé quelques séquelles neurologiques. Les conséquences en terme de tolérance d'une reprise du traitement par le bevacizumab chez les patients ayant préalablement développé un SEPR ne sont pas connues.

Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'avaient 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 le bevacizumab.

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 jusqu'à 1,4 % des patients traités. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par le bevacizumab. Dans la plupart des études cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par le bevacizumab 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 grades 3 à 5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,9 % des patients traités par le bevacizumab 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 grades 3 à 5 ont été rapportés chez jusqu'à 8,3 % des patientes traitées par le bevacizumab en association au paclitaxel et au topotécan en comparaison chez 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 cutanéo-muqueux mineurs (ex : épistaxis).

Hémorragie associée à la tumeur (voir rubrique 4.4)
Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives ont été observées principalement dans les études menées 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 le bevacizumab, 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 le bevacizumab 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 études de phase III ultérieures, 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 bevacizumab plus chimiothérapie, comparé à jusqu'à 5 % chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets de grades 3 à 5 ont été observés jusqu'à 2,3 % des patients traités par bevacizumab plus chimiothérapie comparés à < 1 % chez ceux traités par chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou

Ce médicament n'est plus autorisé

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 bevacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées. Dans une analyse exploratoire rétrospective, portant sur les résultats finaux de 13 études cliniques randomisées menées dans différents types de tumeurs, 3 patients sur 91 (3,3 %), traités par bevacizumab 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 bevacizumab. 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 bevacizumab, a présenté une hémorragie du SNC de grade 2 (NCI-CTCAE v.3).

Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéo-muqueuse a été observée jusqu'à 50 % des patients traités par bevacizumab. 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 le bevacizumab. Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéo-muqueuses (ex : épistaxis) serait dose-dépendante.

Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéo-muqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles 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 le bevacizumab, 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 groupes contenant le bevacizumab comparé à 2,1 % maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces évènements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant le bevacizumab comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,7 % des patients traités par le bevacizumab 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 le bevacizumab 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 bevacizumab en association au 5-fluorouracile en bolus/acide folinique. Dans cette étude, des effets thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe bevacizumab 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 bevacizumab 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Des effets thromboemboliques veineux de grades 3 à 5 (NCI-CTCAE v.3) ont été rapportés chez jusqu'à 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, 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 évènements thromboemboliques veineux de grades 3 à 5 ont été rapportés chez jusqu'à 15,6 % des patientes traitées par le bevacizumab en association au paclitaxel et au cisplatine, en comparaison chez 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 récidive s'ils reçoivent le bevacizumab en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)
Dans les essais cliniques conduits avec le bevacizumab, 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 le bevacizumab en association à une chimiothérapie comparé à un maximum de 0,9 % dans les groupes témoins. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités en concomitant par des anthracyclines en association au bevacizumab, les incidences d'ICC de grade 3 ou plus, dans les groupes avec bevacizumab et dans les groupes témoin, étaient similaires à celles observées dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique : 2,9 % dans le groupe anthracycline + bevacizumab et 0 % dans le groupe anthracycline + placebo. De plus, dans l'étude AVF3694g, les incidences d'ICC de tout grade étaient similaires entre le groupe anthracycline + bevacizumab (6,2 %) et le groupe anthracycline + placebo (6,0 %).

La plupart des patients ayant développé une ICC au cours des études cliniques conduites 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 du bevacizumab, 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 bevacizumab en association à une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cette étude clinique de phase III comparait l'association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) avec bevacizumab à R-CHOP sans bevacizumab. Alors que l'incidence d'ICC était, dans les deux bras, au-dessus de celle observée précédemment pour le traitement par doxorubicine, le taux était supérieur dans le bras R-CHOP plus bevacizumab. Ces résultats suggèrent qu'un suivi clinique rapproché comprenant des évaluations cardiaques appropriées doit être considéré chez des patients exposés à des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m², lorsque associée au bevacizumab.

Ce médicament n'est plus autorisé

Réactions d'hypersensibilité (dont le choc anaphylactique) / réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4 et ci-dessous *expérience depuis la commercialisation*)
Lors de certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïdes ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant le bevacizumab en association à une chimiothérapie que chez ceux traités uniquement par chimiothérapie. L'incidence de ces réactions a été fréquente (jusqu'à 5 % de patients traités par bevacizumab) au cours de certains essais cliniques menés avec le bevacizumab.

Infections
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 infections de grades 3 à 5 ont été rapportées chez jusqu'à 24 % des patientes traitées par le bevacizumab 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 bevacizumab 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 ≥ 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 patients dans le groupe mFOLFOX-6 comparé à 39 % dans le groupe mFOLFOX-6 + bevacizumab. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2 % des femmes évaluables. Les effets à long terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

Anomalies des paramètres biologiques
Une diminution du nombre de neutrophiles, une diminution du nombre de globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à un traitement par le bevacizumab.

Dans les études cliniques, les anomalies des paramètres biologiques de grades 3 et 4 (NCI-CTCAE v.3) suivantes sont survenues chez les patients traités par le bevacizumab avec au minimum 2 % de différence comparé à ceux des groupes témoins : hyperglycémie, diminution de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, diminution du nombre de 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 bevacizumab. L'augmentation observée de taux de créatinine sérique n'était pas associée à une incidence plus élevée de manifestations cliniques d'insuffisance rénale chez des patients traités par le bevacizumab.

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. Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par bevacizumab, chez les patients > 65 ans par rapport à un âge ≤ 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de grades 3 et 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 récidive, résistant aux sels de platine, une alopécie, une inflammation des muqueuses, une neuropathie sensitive périphérique, 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 bevacizumab, comparée aux patientes < 65 ans, traitées par bevacizumab.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 bevacizumab.

Population pédiatrique
La tolérance et l'efficacité du bevacizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

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

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

Le bevacizumab 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 bevacizumab.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience depuis la commercialisation :

Tableau 3. Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Système organe-classe (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 (fréquentes), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices/érythème/éruption, hypotension ou hypertension, désaturation de l'oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/ vomissements (voir également rubrique 4.4 et ci-dessus *Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion)*. Choc anaphylactique (rare) (voir également rubrique 4.4).
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 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 ont été rapportés chez des patients traités avec le bevacizumab, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou un antécédent 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 bevacizumab (voir rubrique 4.8, *Population pédiatrique*)
Affections congénitales, familiales et génétiques	Des cas d'anomalies fœtales chez des femmes traitées par bevacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques ont été observées (voir rubrique 4.6).

* La fréquence, si spécifiée, est issue des données des études cliniques.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 plus forte dose 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs; agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués, Code ATC : L01F G01

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

Mécanisme d'action
Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, 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 bevacizumab 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 et sécurité cliniques

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 études cliniques randomisées, contrôlées, associant le bevacizumab à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine. Le bevacizumab 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 : administration hebdomadaire de 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 : administration hebdomadaire de 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Trois études supplémentaires ont été conduites avec du bevacizumab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : en traitement de première ligne (NO16966), de seconde ligne chez des patients n'ayant pas été traité au préalable avec du bevacizumab (E3200) et de seconde ligne chez des patients ayant été traités au préalable avec du bevacizumab en première ligne et chez lesquels la maladie a progressé (ML18147). Dans ces études, le bevacizumab 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 aux posologies suivantes :

- NO16966 : bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines en association à la capécitabine par voie orale et à l'oxaliplatine (XELOX) par voie intraveineuse ou bevacizumab à la dose de 5 mg/kg toutes les deux semaines en association à la leucovorine + 5-flurouracile en bolus, suivi de 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4).
- E3200 : bevacizumab à la dose de 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-flurorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4) chez des patients naïfs de traitement par bevacizumab.
- ML18147 : bevacizumab à la dose de 5 mg/kg de poids corporel toutes les deux 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 bevacizumab. L'utilisation d'une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine dépendait du traitement reçu en 1re 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, évaluant le bevacizumab 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 (groupe 1), soit IFL + bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU en bolus/AF + bevacizumab (groupe 3). L'inclusion dans le groupe 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole, lorsque la tolérance du bevacizumab 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 SG. L'association bevacizumab + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la SG, de la SSP et du taux de réponse globale (voir tableau 4). Le bénéfice clinique, évalué par la SG, 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 bevacizumab en association à la chimiothérapie IFL sont présentés dans le tableau 4.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 4. Étude AVF2107g : résultats d'efficacité

	AVF2107g	
	Groupe 1 **IFL + placebo**	**Groupe 2** **IFL + bevacizumab[a]**
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
IC à 95 %	14,29 ; 16,99	18,46 ; 24,18
Risque relatif[b]	0,660 (p = 0,00004)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif	0,54 (p < 0,0001)	
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
	p = 0,0036	

[a] 5 mg/kg toutes les 2 semaines.
[b] Par rapport au groupe témoin.

Chez les 110 patients randomisés dans le groupe 3 (5-FU/AF + bevacizumab) avant l'arrêt de ce bras, la médiane de SG a été de 18,3 mois et la médiane de SSP de 8,8 mois.

AVF2192g
Cette étude clinique de phase II randomisée, contrôlée et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab 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 groupe 5-FU/AF + placebo et 104 dans le groupe 5-FU/AF + bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'association du bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit à des taux de réponse objective plus élevés, à une prolongation significative de la SSP et à une tendance à une survie plus longue comparé à la chimiothérapie 5-FU/AF seule.

AVF0780g
Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, contrôlée, ouverte, évaluant le bevacizumab en association à une chimiothérapie 5-FU/AF comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'âge médian était 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 en bolus/AF + bevacizumab(5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu 5-FU en bolus/AF + bevacizumab(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 SSP. L'association du bevacizumab (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 du taux de réponse objective, à l'allongement de la SSP, 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'étude AVF2107g.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 5. Résultats d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	**5-FU/AF + bevacizumab [a]**	**5-FU/AF + bevacizumab [b]**	**5-FU/AF + placebo**	**5-FU/AF + bevacizumab**
Nombre de patients	36	35	33	105	104
Survie globale					
Temps médian (mois)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC à 95 %				10,35 - 16,95	13,63 – 19,32
Risque relatif [c]	-	0,52	1,01		0,79
p		0,073	0,978		0,16
Survie sans progression					
Temps médian (mois)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Risque relatif		0,44	0,69		0,5
p	-	0,0049	0,217		0,0002
Réponse globale					
Taux (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95 %	7,0 ; 33,5	24,4 ; 57,8	11,7 ; 42,6	9,2 ; 23,9	18,1 ; 35,6
p		0,029	0,43		0,055
Durée de réponse					
Durée médiane (mois)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
25e–75e 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 groupe témoin.
NA = non atteinte.

NO16966
Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle (pour le bevacizumab), évaluant le bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg en association à la capécitabine orale et à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (XELOX), administré selon un schéma toutes les trois semaines ou le bevacizumab 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 selon un schéma toutes les deux semaines. L'étude comportait deux parties : une partie initiale (Partie I) au cours de laquelle les patients ont été randomisés, en ouvert, en deux bras 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 + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Dans la partie II, le bevacizumab a été administré en double aveugle.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 6. Schéma thérapeutique de l'étude NO16966 (CCRm)

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 h	Oxaliplatine au jour 1
	Leucovorine	200 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 h	Leucovorine au jour 1 et au jour 2
	5-fluorouracile	400 mg/m^2 en injection intraveineuse en bolus, 600 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 22 h	5-fluorouracile en injection en bolus/perfusion intraveineuse, chacun au jour 1 et au jour 2
	Placebo ou bevacizumab	5 mg/kg en perfusion intraveineuse de 30 à 90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, toutes les 2 semaines
XELOX ou XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 h	Oxaliplatine au jour 1
	Capécitabine	1000 mg/m^2 par voie orale 2 fois par jour	Capécitabine par voie orale (en 2 prises par jour) pendant 2 semaines (suivi d'une semaine sans traitement)
	Placebo ou bevacizumab	7,5 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 30 à 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'étude a été la durée de SSP. 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 bevacizumab 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 SSP et de SG dans la population éligible per-protocole.

- La supériorité des bras contenant le bevacizumab *versus* les bras traités par chimiothérapie seule a été démontrée en termes de SSP dans la population ITT (Tableau 7).

Les analyses secondaires de SSP, basées sur l'évaluation d'un Comité de Revue Indépendant (CRI) et sur les évaluations de la réponse « sous traitement », ont confirmé la supériorité significative du bénéfice clinique pour les patients traités avec le bevacizumab (voir analyses de sous-groupe du Tableau 7), comme observé lors de l'analyse poolée.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Critères (mois)	**FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)**	**FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumab (n = 699)**	p
Critère principal			
Survie sans progression médiane**	8,0	9,4	0,0023
Risque relatif (IC à 97,5 %)[a]	0,83 (0,72 ; 0,95)		
Critères secondaires			
Survie sans progression médiane (sous traitement) **	7,9	10,4	<0,0001
Risque relatif (IC à 97,5 %)	0,63 (0,52 ; 0,75)		
Taux de réponse globale (revue des investigateurs) **	49,2 %	46,5 %	
Survie globale médiane*	19,9	21,2	0,0769
Risque relatif (IC à 97,5 %)	0,89 (0,76 ; 1,03)		

* Analyse de la SG avec un cut-off au 31 janvier 2007.
** Analyse primaire avec un cut-off au 31 janvier 2006.
[a] Par rapport au bras contrôle.

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

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

ECOG E3200
Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée en ouvert, évaluant le bevacizumab 10 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus puis 5FU 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 décrit précédemment dans le Tableau 6 de l'étude NO16966.

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la SG, définie entre le temps de la randomisation et celui du décès quelle que soit sa cause. 829 patients ont été randomisés (292 sous FOLFOX-4, 293 sous bevacizumab + FOLFOX-4 et 244 sous bevacizumab en monothérapie). L'ajout du bevacizumab à FOLFOX-4 a prolongé la survie de manière significative. Une augmentation significative de la SSP et du taux de réponse objective ont également été observés (voir Tableau 8).

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 8. Résultats d'efficacité de l'étude E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacizumab[a]**
Nombre de patients	292	293
Survie globale		
Temps médian (mois)	10,8	13,0
IC à 95 %	10,12 ; 11,86	12,09 ; 14,03
Risque relatif [b]	0,751 (p = 0,0012)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	4,5	7,5
Risque relatif	0,518 (p < 0,0001)	
Taux de réponse objective		
Taux	8,6 %	22,2 %
	(p < 0,0001)	

[a] 10 mg/kg toutes les 2 semaines.
[b] relatif au groupe contrôle.

Aucune différence significative n'a été observée en terme de durée de SG entre les patients qui ont reçu le bevacizumab en monothérapie comparés à ceux qui ont été traités avec FOLFOX-4. La SSP et le taux de réponse objective ont été inférieurs dans le groupe avec le bevacizumab en monothérapie comparé à celui avec FOLFOX-4.

ML18147
Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert évaluant le bevacizumab 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 cancer colorectal métastatique ayant progressé après un traitement de 1re ligne contenant du bevacizumab.
Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, histologiquement confirmé et dont la maladie avait progressé, étaient randomisés en proportion égale (1:1) dans les 3 mois après l'arrêt du bevacizumab utilisé en 1re 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 bevacizumab. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal était la SG définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

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

ce médicament n'est plus autorisé

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

	ML18147	
	Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine	**Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine + bevacizumab[a]**
Nombre de patients	410	409
Survie globale		
Médiane (mois)	9,8	11,2
Risque relatif (IC à 95 %)	0,81 (0,69 ; 0,94) (p = 0,0062)	
Survie sans progression		
Médiane (mois)	4,1	5,7
Risque relatif (IC à 95 %)	0,68 (0,59 ; 0,78) (p < 0,0001)	
Taux de réponse objective (ORR)		
Nombre de patients inclus dans l'analyse	406	404
Taux	3,9 %	5,4 %
	(p = 0,3113)	

[a] 5 mg/kg toutes les 2 semaines or 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Des améliorations statistiquement significatives de la SSP ont 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 bevacizumab équivalente à 5 mg/kg par semaine chez les patients naïfs de bevacizumab, alors que l'étude ML18147 a utilisé une dose de bevacizumab équivalente à 2,5 mg/kg par semaine chez des patients prétraités par bevacizumab. Une comparaison croisée des études 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 bevacizumab et les traitements de chimiothérapie. Les posologies de bevacizumab de 5 mg/kg par semaine et de 2,5 mg/kg par semaine ont chacune apporté un bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne la survie globale (RR = 0,751 dans l'étude E3200 ; RR = 0,81 dans l'étude ML18147) et la survie sans progression (RR = 0,518 dans l'étude E3200 ; RR = 0,68 dans l'étude ML18147). En termes de tolérance, l'incidence globale des effets indésirables de grades 3 à 5 a été plus élevée dans l'étude E3200 que dans l'étude ML18147.

Cancer du sein métastatique (CSm)

Deux larges études de phase III avaient pour objectif d'évaluer l'effet du bevacizumab en association à deux chimiothérapies distinctes, avec comme critère principal la SSP. Une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SSP a été observée dans chacune des deux études.

Les résultats de SSP pour chaque chimiothérapie de l'indication sont résumés ci-dessous :

- Étude E2100 (paclitaxel)
  - Augmentation de la médiane de SSP de 5,6 mois, risque relatif 0,421 (p < 0,0001, IC à 95 % : [0,343 ; 0,516])
- Étude AVF3694g (capécitabine)
  - Augmentation de la médiane de SSP 2,9 mois, risque relatif 0,69 (p = 0,0002, IC à 95 % : [0,56 ; 0,84])

Ce médicament n'est plus autorisé

Des informations complémentaires sur chaque étude sont présentées ci-dessous.

ECOG E2100
L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant le bevacizumab 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 d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association à le bevacizumab (10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 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'étude. Parmi les 722 patients de l'étude, 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 traités par trastuzumab ou considérés comme non éligibles 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 du système nerveux central, y compris celles antérieurement traitées ou opérées étaient exclus.

Dans l'étude 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 bevacizumab en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'objectif principal de l'étude était la SSP, selon une évaluation de la progression de la maladie faite par les investigateurs de l'étude. De plus, une revue indépendante du critère principal a également été réalisée. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 10.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 10. Résultats d'efficacité dans l'étude E2100

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

* Analyse primaire.

Survie globale		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Survie globale médiane (mois)	24,8	26,5
Risque relatif (IC à 95 %)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valeur du p	0,1374	

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

Étude AVF3694g
L'étude AVF3694g était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association à une chimiothérapie comparé à une chimiothérapie seule, en traitement de 1ère ligne, chez des patients présentant un cancer du sein métastatique HER-2 négatif ou localement récidivant.

La chimiothérapie était choisie à la discrétion de l'investigateur avant la randomisation selon un ratio 2:1, pour recevoir soit une chimiothérapie plus bevacizumab, soit une chimiothérapie plus placebo. Les choix de chimiothérapies comprenaient la capécitabine, un taxane (particules de protéines liées au paclitaxel, docetaxel), des traitements à base d'anthracyclines (doxorubicine/cyclophosphamide, epirubicin/cyclophosphamide, 5-fluorouracile /doxorubicine/cyclophosphamide, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) administrés toutes les 3 semaines.
Le bevacizumab ou le placebo était administré à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Cette étude comprenait une phase de traitement en aveugle, une phase optionnelle en ouvert après progression et une phase de suivi de la survie. Durant la phase de traitement en aveugle, les patients ont reçu une chimiothérapie en association au médicament (bevacizumab ou placebo) toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité limitant le traitement, ou décès. Après

Ce médicament n'est plus autorisé

progression documentée de la maladie, les patients qui entraient dans la phase optionnelle en ouvert pouvaient recevoir le bevacizumab en ouvert en association à un large choix de traitement de deuxième ligne.

Les analyses statistiques ont été réalisées indépendamment pour : 1) les patients traités par capécitabine en association au bevacizumab ou au placebo ; 2) les patients traités par une chimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines en association au bevacizumab ou au placebo. Le critère principal était la SSP basée sur l'évaluation de l'investigateur. Par ailleurs, le critère principal était également évalué par un Comité de Revue Indépendant.

Les résultats de cette étude, pour les analyses de SSP et de taux de réponses définies dans le protocole final, pour la cohorte capécitabine de l'étude AVF3694g, indépendante et de puissance nécessaire pour pouvoir conclure, sont présentés dans le tableau 11. Les résultats d'une étude exploratoire de la SG avec 7 mois supplémentaires de suivi (environ 46 % des patients étaient décédés) sont également présentés. Le pourcentage de patients ayant reçu le bevacizumab pendant la phase en ouvert était de 62,1 % dans le bras capécitabine + placebo et de 49,9 % dans le bras capécitabine + bevacizumab.

Tableau 11. Résultats d'efficacité de l'étude AVF3694g : capécitabine[a] et bevacizumab/Placebo (Cap + bevacizumab/Pl)

Survie sans progression[b]				
	Évaluation des investigateurs		Évaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)	Cap + Pl (n = 206)	Cap + bevacizumab (n = 409)
Médiane de la survie sans progression (mois)	5,7	8,6	6,2	9,8
Risque relatif *vs* bras placebo (IC à 95 %)	0,69 (0,56 ; 0,84)		0,68 (0,54 ; 0,86)	
Valeur du p	0,0002		0,0011	
Taux de réponse (pour les patients avec une maladie mesurable)[b]				
	Cap + Pl (n = 161)		Cap + bevacizumab(n = 325)	
% de patients avec une réponse objective	23,6		35,4	
Valeur du p	0,0097			
Survie globale[b]				
Risque relatif *vs* bras placebo (IC à 95 %)	0,88 (0,69 ; 1,13)			
Valeur exploratoire du p	0,33			

[a] 1 000 mg/m² administré par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines.
[b] Cette analyse stratifiée incluait tous les évènements de progression ou de décès exceptés ceux liés à des traitements hors protocole initiés avant que la progression ne soit documentée ; les données de ces patients

Ce médicament n'est plus autorisé

étaient censurées au moment de la dernière évaluation tumorale avant le début du traitement hors protocole.

Une analyse non stratifiée de la SSP (évaluée par les investigateurs) a été réalisée sans censurer les traitements hors protocole avant progression de la maladie. Les résultats de ces analyses étaient très similaires à ceux de la survie sans progression du critère principal.

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 bevacizumab 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 études E4599 et BO17704. Un bénéfice sur la SG a été démontré dans l'étude E4599 avec bevacizumab à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. L'étude BO17704 a démontré que les posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines augmentent la SSP et le taux de réponse.

E4599
L'étude E4599 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant le bevacizumab 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/m^2 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 bevacizumab 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 bevacizumab+ carboplatine / paclitaxel ont continué à recevoir le bevacizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. 878 patients ont été randomisés dans les 2 groupes.

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 bevacizumab et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu 13 administrations ou plus de bevacizumab.

Le critère principal de l'étude était la durée de survie. Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 12. Résultats d'efficacité de l'étude E4599

	Groupe 1 **Carboplatine / paclitaxel**	**Groupe 2** **Carboplatine / paclitaxel + bevacizumab** **15 mg/kg toutes les 3 semaines**
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Temps médian (mois)	10,3	12,3
Risque relatif	0,80 (p = 0,003) IC à 95 % (0,69 ; 0,93)	
Survie sans progression (SSP)		
Temps médian (mois)	4,8	6,4
Risque relatif	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 du bevacizumab en termes de SG était moins prononcée dans le sous-groupe des patients dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome.

BO17704
L'étude BO17704 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant le bevacizumab 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. L'objectif principal de l'étude était la SSP, les objectifs secondaires comprenaient la durée de SG.

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 bevacizumab 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 bevacizumab, les patients pouvaient recevoir le bevacizumab 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'étude montrent que 94 % des patients éligibles (277/296) ont reçu le bevacizumab en monothérapie au cycle 7. Une proportion élevée de patients (environ 62 %) ont reçu différents types de traitements anticancéreux non spécifiés par le protocole, ce qui a pu impacter l'analyse de la SG.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude BO17704

	Cisplatine / gemcitabine/ placebo	Cisplatine / gemcitabine/ bevacizumab 7,5 mg/kg Toutes les 3 semaines	Cisplatine / gemcitabine/ bevacizumab 15 mg/kg Toutes les 3 semaines
Nombre de patients	347	345	351
Survie sans progression (SSP) Temps médian (mois) Risque relatif	6,1	6,7 (p = 0,0026) 0,75 [0,62 ; 0,91]	6,5 (p = 0,0301) 0,82 [0,68 ; 0,98]
Meilleur taux de réponse globale [a]	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)
Survie globale			
Temps médian (mois) Risque relatif	13,1	13,6 (p = 0,4203) 0,93 [0,78 ; 1,11]	13,4 (p = 0,7613) 1,03 [0,86 ; 1,23]

[a] Patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude.

Traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde présentant des mutations activatrices de l'EGFR en association à l'erlotinib

JO25567
L'étude JO25567 était une étude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, conduite au Japon pour évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab utilisé en association à l'erlotinib, chez des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, présentant des mutations activatrices de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21), qui n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique à un stade IIIB/IV ou d'une maladie récidivante.

Le critère primaire était la SSP basée sur une évaluation indépendante. Les critères secondaires comprenaient la SG, le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la durée de la réponse et la tolérance.

Le statut de mutation de l'EGFR était déterminé pour chaque patient avant sa sélection et 154 patients ont été randomisés pour recevoir soit erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg par voie orale une fois par jour + bevacizumab [15 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines]) soit erlotinib en monothérapie (150 mg par voie orale une fois par jour) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. En l'absence de progression de la maladie, l'interruption d'un composant du traitement à l'étude dans le bras erlotinib + bevacizumab n'a pas conduit à l'interruption de l'autre composant du traitement à l'étude, tel que spécifié dans le protocole de l'étude.

Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans le tableau 14.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 14. Résultats d'efficacité de l'étude JO25567

	Erlotinib N = 77#	**Erlotinib + bevacizumab N = 75#**
Survie sans progression (SSP)^ (mois) Temps médian Risque relatif (RR) (IC à 95 %) Valeur du p	 9,7 0,54 (0,36 ; 0,79) 0,0015	 16,0
Taux de réponse globale Taux (n) Valeur du p	 63,6 % (49) 0,4951	 69,3 % (52)
Survie globale* (mois) Temps médian Risque relatif (RR) (IC à 95 %) Valeur du p	 47,4 0,81 (0,53 ; 1,23) 0,3267	 47,0

Un total de 154 patients (Indice de performance ECOG 0 ou 1) étaient randomisés. Cependant, deux des patients randomisés ont interrompu l'étude avant de recevoir un traitement à l'étude.
^ Revue à l'aveugle indépendante (analyse principale telle que définie par le protocole).
* Analyse exploratoire : analyse finale de la SG à la date de recueil des données du 31 octobre 2017, environ 59 % des patients étaient décédés
IC, intervalle de confiance ; RR, risque relatif à partir de l'analyse de régression Cox non stratifiée.

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

Bevacizumab 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'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance du bevacizumab 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) avaient un score de performance KPS (Karnofsky Performance Status) ≥ 70 %, et ne présentaient aucune métastase du SNC, ni dysfonctionnement organique. Les patients ont subi une néphrectomie pour un carcinome rénal primitif. Le bevacizumab 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 deux 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.

L'objectif principal de l'étude était la SG et les objectifs secondaires incluaient la SSP. L'addition du bevacizumab à l'IFN alpha-2a a significativement augmenté la survie sans progression 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 principal, la SG, n'a pas été cliniquement significative (RR = 0,91). Une proportion importante de patients (approximativement 63 % IFN/placebo ; 55 % bevacizumab/IFN) ont reçu après l'étude 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 SG.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 15.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 15. Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Nombre de patients	322	327
Survie sans progression		
Médiane (mois)	5,4	10,2
Risque relatif	0,63	
Intervalle de confiance à 95 %	0,52 ; 0,75	
	(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 du p < 0,0001)	

[a] Interféron alfa-2a 9 MUI 3x/semaine.

[b] Bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Survie globale		
Médiane (mois)	21,3	23,3
Risque relatif	0,91	
Intervalle de confiance à 95 %	0,76 ; 1,10	
	(valeur du 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 bevacizumab + 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 bevacizumab. D'après le taux de survie sans progression de la maladie 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 bevacizumab et IFN alpha-2a, comme démontré par l'analyse en sous-groupe. Les 131 patients du groupe bevacizumab + IFN alpha-2a ayant reçu une dose d'IFN alpha-2a réduite et maintenue à 6 ou 3 MUI, ont présenté un taux de survie sans progression de la maladie 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 bevacizumab + IFN alpha-2a.

Ce médicament n'est plus autorisé

AVF2938
Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, en double aveugle, comparant l'administration de bevacizumab à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et la même posologie de bevacizumab en association à 150 mg par jour d'erlotinib, chez les patients souffrant de cancer du rein métastatique à cellules claires. Un total de 104 patients a été randomisé pour recevoir le traitement : 53 patients ont reçu 10 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines plus placebo et 51 patients ont reçu 10 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines plus 150 mg par jour d'erlotinib. L'analyse du critère principal de l'étude n'a montré aucune différence entre le groupe bevacizumab + placebo et le groupe bevacizumab + erlotinib (survie sans progression médiane de 8,5 mois contre 9,9 mois). Sept patients de chaque groupe ont présenté une réponse objective. L'association de l'erlotinib au bevacizumab n'a pas entraîné d'augmentation de la survie globale (risque relatif, 1,764 ; p = 0,1789), de la durée de réponse objective (6,7 *vs* 9,1 mois) ou du temps de progression des symptômes (risque relatif, 1,172 ; p = 0,5076).

AVF0890
Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab *versus* placebo. Un total de 116 patients a été randomisé pour recevoir 3 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines (n = 39), 10 mg/kg de bevacizumab 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 bevacizumab comparé au groupe placebo (risque relatif, 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 bevacizumab et le groupe placebo (risque relatif, 1,26 ; p = 0,053). Cinq patients ont présenté une réponse objective (partielle), et chacun d'entre eux avait reçu la dose de 10 mg/kg de bevacizumab ; le taux de réponse objective pour la dose de 10 mg/kg était de 10 %.

Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif

Traitement de première ligne du cancer de l'ovaire

La tolérance et l'efficacité du bevacizumab, en traitement de première ligne chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, ont été étudiées dans deux essais de phase III (GOG-0218 et BO17707) qui évaluaient l'effet de l'ajout du bevacizumab au carboplatine et au paclitaxel comparé à un traitement de chimiothérapie seul.

GOG-0218
L'étude GOG-0218 était une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, à trois bras, évaluant l'effet de l'ajout du bevacizumab à un traitement de chimiothérapie approuvé (carboplatine et paclitaxel) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés (stades III B, III C et IV selon la version datée de 1988 de la classification FIGO).

Les patientes ayant préalablement reçu pour un cancer de l'ovaire un traitement avec du bevacizumab, ou un traitement systémique anticancéreux (par exemple : chimiothérapie, traitement avec un anticorps monoclonal, traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ou traitement hormonal) ou une radiothérapie abdominale ou pelvienne étaient exclues de l'étude.

Un total de 1 873 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les trois bras suivants :

- Bras CPP : Cinq cycles de placebo (à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivi du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.
- Bras CPB15 : Cinq cycles de bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Bras CPB15+ : Cinq cycles de bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du bevacizumab en monothérapie (15 mg/kg toutes les 3 semaines) pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

La majorité des patientes inclues dans l'étude était de type caucasien (87 % dans les 3 bras) ; l'âge médian était de 60 ans dans les bras CPP et CPB15 et de 59 ans dans le bras CPB15+ ; 29 % des patientes des bras CPP et CPB15 et 26 % des patientes du bras CPB15+ avaient plus de 65 ans. Globalement, environ 50 % des patientes avaient un indice de performance GOG de 0 à l'inclusion, 43 % un indice de performance GOG de 1 et 7 % un indice de performance GOG de 2. La plupart des patientes étaient atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (82 % dans les bras CPP et CPB15, 85 % dans le bras CPB15+) ; viennent ensuite celles atteintes d'un cancer péritonéal primitif (16 % dans le bras CPP, 15 % dans le bras CPB15, 13 % dans le bras CPB15+), puis enfin celles atteintes d'un cancer des trompes de Fallope (1 % dans le bras CPP, 3 % dans le bras CPB15, 2 % dans le bras CPB15+). La majorité des patientes avait un adénocarcinome de type histologique séreux (85 % dans les bras CPP et CPB15, 86 % dans le bras CPB15+). Globalement, environ 34 % des patientes avaient une maladie résiduelle macroscopique de stade FIGO III après exérèse optimale, 40 % des patientes avaient une maladie résiduelle macroscopique de stade FIGO III après exérèse suboptimale et 26 % étaient de stade IV.

Le critère principal était la SSP basée sur l'évaluation de la progression de la maladie par les investigateurs, à partir de scanners, du taux du marqueur CA 125 ou d'une détérioration symptomatique durant le protocole. Par ailleurs, une analyse pré-définie des données censurant les événements de progression définis sur la base de l'augmentation du CA 125 a été conduite, ainsi qu'une revue indépendante de la SSP déterminée par les scanners.

L'objectif principal d'amélioration de la SSP a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul (CPB15+), ont eu une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SSP, comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule (carboplatine et paclitaxel) en première ligne.

Aucun bénéfice cliniquement pertinent en SSP n'a été observé chez les patientes ayant reçu du bevacizumab en association à la chimiothérapie et n'ayant pas continué à recevoir du bevacizumab seul (CPB15).

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 16.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 16. Résultats d'efficacité de l'étude GOG-0218

Survie sans progression (SSP) [1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,6	11,6	14,7
Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) [2]		0,89 (0,78 ; 1.02)	0,70 (0.61 ; 0.81)
Valeur du p [3, 4]		0,0437	< 0,0001
Taux de réponse objective [5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% de patientes avec une réponse objective	63,4	66,2	66,0
Valeur du p		0,2341	0,2041
Survie globale [6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Médiane de survie globale (mois)	40,6	38,8	43,8
Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) [2]		1,07 (0,91 ; 1,25)	0,88 (0,75 ; 1,04)
Valeur du p [3]		0,2197	0,0641

[1] Les investigateurs ont évalué l'analyse de la SSP spécifiée au protocole GOG (données de progression du CA 125 et traitements hors protocole avant progression de la maladie non censurés) à la date du 25 février 2010 (cut-off).
[2] Relatif au bras contrôle. Valeur du p (test du log-rank unilatéral).
[3] Test du log-rank unilatéral.
[4] Soumis à une valeur seuil de p de 0,0116.
[5] Patiente ayant une maladie mesurable initialement.
[6] Analyse de la SG finale évaluée au moment où 46,9 % des patientes étaient décédées.

Des analyses prédéfinies de la SSP ont été conduites, toutes avec un cut-off au 29 septembre 2009. Les résultats de ces analyses prédéfinies sont comme suit :

- L'analyse prévue au protocole de la SSP évaluée par les investigateurs (données de progression du CA 125 et traitements hors protocole non censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,71 (IC à 95 % : 0,61-0,83, valeur de p du test du log-rank unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de SSP de 10,4 mois dans le bras CPP et de 14,1 mois dans le bras CPB15+.
- L'analyse primaire de la SSP évaluée par les investigateurs (données de progression du CA 125 et traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,62 (IC à 95 % : 0,52-0,75, valeur de p du test du log-rank unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de SSP de 12,0 mois dans le bras CPP et de 18,2 mois dans le bras CPB15+.
- L'analyse de la SSP déterminée par le comité de revue indépendant (traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,62 (IC à 95 % : 0,50-0,77, valeur de p du test du log-rank unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de SSP de 13,1 mois dans le bras CPP et de 19,1 mois dans le bras CPB15+.

Des analyses de la SSP en sous-groupe, par stade de la maladie et statut de l'exérèse, sont résumées dans le Tableau 17. Ces résultats démontrent une robustesse de l'analyse de la SSP telle que présentée dans le Tableau 16.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 17. Résultats de la SSP[1] par stade de la maladie et statut de l'exérèse de l'étude GOG-0218

Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse optimale[2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Médiane de la survie sans progression (mois)	12,4	14,3	17,5
Risque relatif (IC à 95 %)[4]		0,81 (0,62 ; 1,05)	0,66 (0,50 ; 0,86)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse suboptimale [3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	10,9	13,9
Risque relatif (IC 95 %)[4]		0,93 (0,77 ; 1,14)	0,78 (0,63 ; 0,96)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Médiane de la survie sans progression (mois)	9,5	10,4	12,8
Risque relatif (IC à 95 %)[4]		0,90 (0,70 ; 1,16)	0,64 (0,49 ; 0,82)

[1] Les investigateurs ont évalué l'analyse de la SSP spécifiée au protocole GOG (données de progression du CA 125 et traitements hors protocole avant progression de la maladie non censurés) à la date du 25 février 2010 (cut-off).
[2] Avec une maladie résiduelle macroscopique.
[3] 3,7 % de la population globale de patientes randomisées avaient une maladie de stade IIIB.
[4] Relatif au bras contrôle.

BO17707 (ICON7)
L'étude BO17707 était une étude de phase III, à deux bras, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert comparant l'effet de l'ajout du bevacizumab à l'association carboplatine plus paclitaxel chez des patientes, atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de stade FIGO I ou IIA (grade 3 ou histologie à cellules claires uniquement ; n = 142), ou de stade de FIGO IIB – IV (tous les grades et tous les types histologiques ; n = 1 386), après chirurgie (NCI-CTCAE v.3). La version datée de 1988 de la classification FIGO était utilisée dans cette étude.

Les patientes ayant préalablement reçu pour un cancer de l'ovaire un traitement avec du bevacizumab, ou un traitement systémique anticancéreux (par exemple : chimiothérapie, traitement avec un anticorps monoclonal, traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ou un traitement hormonal) ou une radiothérapie abdominale ou pelvienne, étaient exclues de l'étude.

Un total de 1 528 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les deux bras suivants :

- Bras CP : carboplatine (ASC 6) et paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles d'une durée de 3 semaines.
- Bras CPB 7,5+ : carboplatine (ASC 6) et paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles d'une durée de 3 semaines plus bevacizumab (7,5 mg/kg toutes les 3 semaines) pendant 12 mois maximum (le traitement par bevacizumab démarrait au cycle 2 de la chimiothérapie si le traitement avait été initié dans les 4 semaines suivant la chirurgie ou au cycle 1 si le traitement avait été initié plus de 4 semaines après la chirurgie).

La majorité des patientes incluses dans l'étude était de type caucasien (96 %) ; l'âge médian était de 57 ans dans les deux bras de traitement, 25 % des patientes de chaque bras avaient 65 ans ou plus et environ 50 % des patientes avaient un indice de performance ECOG de 1 ; 7 % des patientes de chaque bras avaient un indice de performance ECOG de 2. La majorité des patientes était atteinte d'un

Ce medicament n'est plus autorise

cancer épithélial de l'ovaire (87,7 %) ; viennent ensuite celles atteintes d'un cancer péritonéal primitif (6,9 %), puis celles atteintes d'un cancer des trompes de Fallope (3,7 %) ou celles ayant un mixte des 3 origines (1,7 %). La plupart des patientes étaient de stade FIGO III (68 % dans les deux bras), puis 13 % et 14 % de stade FIGO IV, 10 % et 11 % de stade FIGO II et 9 % et 7 % de stade FIGO I. La majorité des patientes de chaque bras de traitement (74 % et 71 %) avaient des tumeurs primaires peu différenciées (grade 3) lors de la randomisation. L'incidence de chaque sous-type histologique du cancer épithélial de l'ovaire était similaire entre les deux bras de traitement ; 69 % des patientes dans chaque bras de traitement avaient un adénocarcinome de type histologique séreux.

Le critère principal était la SSP, évaluée par les investigateurs selon RECIST.

L'objectif principal d'amélioration de la SSP a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul pendant 18 cycles au maximum, ont eu une amélioration de la SSP statistiquement significative comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule (carboplatine et paclitaxel) en première ligne.

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18. Résultats d'efficacité de l'étude BO17707 (ICON7)

Survie sans progression (SSP)		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Médiane de la survie sans progression SSP (mois) [2]	16,9	19,3
Risque relatif [intervalle de confiance à 95 %] [2]	0,86 [0,75 ; 0,98] (valeur du p = 0,0185)	
Taux de réponse objective [1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taux de réponse	54,9%	64,7%
	(valeur du p = 0,0188)	
Survie globale [3]		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Médiane (mois)	58,0	57,4
Risque relatif [intervalle de confiance à 95 %]	0,99 [0,85 ; 1,15] (valeur du p = 0,8910)	

[1] Chez les patientes ayant une maladie mesurable au moment de la randomisation.
[2] Analyse de la SSP évaluée par les investigateurs à la date du 30 novembre 2010 (cut-off).
[3] Analyse de la SG finale évaluée au moment où 46,7% des patients étaient décédés à la date du 31 mars 2013 (cut-off).

L'analyse primaire de la SSP évaluée par les investigateurs à la date du 28 février 2010 (cut-off) montre un risque relatif non stratifié de 0,79 (IC à 95 % : 0,68 ; 0,91, valeur du p du test du log-rank bilatéral 0,0010) avec une médiane de SSP de 16,0 mois dans le bras CP et de 18,3 mois dans le bras CPB 7,5+.

Des analyses de la SSP en sous-groupe, par stade de la maladie et statut de l'exérèse, sont résumées dans le Tableau 19. Ces résultats démontrent une robustesse de l'analyse primaire de la SSP telle que présentée dans le Tableau 18.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 19. Résultats de la SSP[1] par stade de la maladie et statut de l'exérèse de l'étude BO17707 (ICON7)

Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse optimale [2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Médiane de la survie sans progression (mois)	17,7	19,3
Risque relatif (IC à 95 %)[4]		0,89 (0,74 ; 1,07)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse suboptimale [3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	16,9
Risque relatif (IC à 95 %)[4]		0,67 (0,52 ; 0,87)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	13,5
Risque relatif (IC à 95 %)[4]		0,74 (0,55 ; 1,01)

[1] Les investigateurs ont évalué l'analyse de la SSP à la date du 30 novembre 2010 (cut-off).
[2] Avec ou sans maladie résiduelle macroscopique.
[3] 5,8 % de la population globale de patientes randomisées avaient une maladie de stade IIIB.
[4] Relatif au bras contrôle.

Cancer de l'ovaire en rechute

La tolérance et l'efficacité du bevacizumab dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, ont été étudiées dans trois essais de phase III (AVF4095g, MO22224 et GOG-0213) chez différentes populations de patientes et avec différents protocoles de chimiothérapie.

- AVF4095g a évalué l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association au carboplatine et à la gemcitabine, suivis du bevacizumab en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute sensible aux sels de platine.
- GOG-0213 a évalué l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association au carboplatine et au paclitaxel, suivis du bevacizumab en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute sensible aux sels de platine.
- MO22224 a évalué l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute résistant aux sels de platine.

AVF4095g
La tolérance et l'efficacité du bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant sensible aux sels de platine, qui n'avaient pas reçu précédemment de chimiothérapie dans le cadre de leur récidive ou de traitement antérieur par bevacizumab, ont été étudiées dans un essai de phase III randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo (AVF4095g). L'étude comparait l'effet de l'ajout du bevacizumab à la

Ce médicament n'est plus autorisé

chimiothérapie carboplatine et gemcitabine, suivies du bevacizumab en monothérapie jusqu'à progression, à un traitement de chimiothérapie carboplatine et gemcitabine seul.

Seules ont été inclues dans cette étude, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, histologiquement documenté et ayant récidivé plus de 6 mois après le traitement de chimiothérapie à base de sels de platine, qui n'avaient pas reçu préalablement de chimiothérapie dans le cadre de leur récidive et qui n'ont pas été traitées préalablement par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

Un total de 484 patientes atteintes d'une maladie mesurable a été randomisé, en proportion égale (1:1), dans les deux bras suivants :

- Carboplatine (ASC 4, Jour 1) et gemcitabine (1 000 mg/m², Jours 1 et 8) suivis du placebo toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis du placebo (toutes les 3 semaines) seul jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
- Carboplatine (ASC 4, Jour 1) et gemcitabine (1 000 mg/m², Jours 1 et 8) suivis du bevacizumab (15 mg/kg, Jour 1) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) seul jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère principal était la SSP, évaluée par les investigateurs selon RECIST 1.0 mis à jour. Les critères supplémentaires comprenaient la réponse objective, la durée de la réponse, la SG et la tolérance.
Une revue indépendante de critère principal a également été conduite.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 20.

Tableau 20. Résultats d'efficacité de l'étude AVF4095

Survie sans progression				
	Évaluation des investigateurs		Évaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Traitements hors protocole non censurés				
Médiane de la survie sans progression (mois)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risque relatif (IC à 95 %)	0,524 [0,425 ; 0,645]		0,480 [0,377 ; 0,613]	
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Traitements hors protocole censurés				
Médiane de la survie sans progression (mois)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risque relatif (IC à 95 %)	0,484 [0,388 ; 0,605]		0,451 [0,351 ; 0,580]	
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de réponse objective				
	Évaluation des investigateurs		Évaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% de patientes avec une réponse objective	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale				
	Placebo + C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Médiane de la survie globale (mois)	32,9		33,6	
Risque relatif (IC à 95 %)	0,952 [0,771 ; 1,176]			
Valeur du p	0,6479			

Les analyses de la SSP en sous-groupe en fonction du moment de la rechute après le dernier traitement à base de sels de platine sont résumées dans le tableau 21.

Tableau 21. Survie sans progression entre le dernier traitement à base de sels de platine et la rechute

	Évaluation des investigateurs	
Temps depuis le dernier traitement à base de sels de platine et la rechute	**Placebo+ C/G (n = 242)**	**Bevacizumab + C/G (n = 242)**
6-12 mois (n = 202)		
Médiane	8,0	11,9
Risque relatif (IC à 95 %)	0,41 (0,29 ; 0,58)	
> 12 mois (n = 282)		
Médiane	9,7	12,4
Risque relatif (IC à 95 %)	0,55 (0,41 ; 0,73)	

Ce médicament n'est plus autorisé

GOG-0213
GOG-0213, essai de phase III randomisé, contrôlé et ouvert, a évalué la tolérance et l'efficacité du bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant sensible aux sels de platine, qui n'avaient pas reçu précédemment de chimiothérapie dans le cadre de leur récidive. Il n'y avait pas de critère d'exclusion pour un traitement antérieur par anti-angiogénique. L'étude a évalué l'effet de l'ajout du bevacizumab au carboplatine et au paclitaxel suivis du bevacizumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable comparé à un traitement par carboplatine et paclitaxel seul.

Un total de 673 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les deux bras suivants :

- Bras CP : carboplatine (ASC 5) et paclitaxel (175 mg/m^2 par voie intraveineuse) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 8 cycles.
- Bras CPB : carboplatine (ASC 5) et paclitaxel (175 mg/m^2 par voie intraveineuse) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 8 cycles, suivis du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

La majorité des patientes du bras CP (80,4 %) et du bras CPB (78,9 %) était de type caucasien. L'âge médian était de 60,0 ans dans le bras CP et de 59,0 ans dans le bras CPB. La majorité des patientes (CP : 64,6 % ; CPB : 68,8 %) était âgée de moins de 65 ans. A l'inclusion, la majorité des patientes dans chaque bras de traitement avait un indice de performance GOG de 0 (CP : 82,4 % ; CPB : 80,7 %) ou de 1 (CP : 16,7 % ; CPB : 18,1 %). Un indice de performance GOG de 2 à l'inclusion a été rapporté chez 0,9 % des patientes dans le bras CP et chez 1,2 % des patientes dans le bras CPB.

Le critère principal d'efficacité était la SG. Le critère secondaire principal d'efficacité était la SSP. Les résultats sont présentés dans le tableau 22.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 22. Résultats d'efficacité[1,2] de l'étude GOG-0213

Critère principal		
Survie globale (SG)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Médiane de la survie globale (mois)	37,3	42,6
Risque relatif (IC à 95%) (eCRF)[a]	0,823 [IC : 0,680 ; 0,996]	
Valeur du p	0,0447	
Risque relatif (IC à 95%) (formulaire d'inscription)[b]	0,838 [IC : 0,693 ; 1,014]	
Valeur du p	0,0683	
Critère secondaire		
Survie sans progression (SSP)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,2	13,8
Risque relatif (IC à 95%)	0,613 [IC : 0,521 ; 0,721]	
Valeur du p	< 0,0001	

[1] Analyse finale.
[2] L'analyse des tumeurs et les évaluations des réponses étaient déterminées par les investigateurs selon les critères GOG RECIST (directive RECIST révisée (version 1.1) Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

[a] Le risque relatif était estimé selon les modèles de risques proportionnels de Cox stratifiés par la durée de l'intervalle sans sel de platine avant son inclusion dans cette étude par eCFR (formulaire de rapport électronique) et le statut de la réduction tumorale chirurgicale secondaire Oui/Non (Oui = randomisé pour subir une cytoréduction ou randomisée pour ne pas subir une cytoréduction ; Non = n'est pas candidate ou ne consent pas à la cytoréduction).
[b] Stratifiées par la durée de l'intervalle sans traitement avant son inclusion dans cette étude par le formulaire d'inscription et le statut de la réduction tumorale chirurgicale secondaire Oui/Non.

L'essai a atteint son objectif principal d'amélioration de la SG. Les données issues des eCRF montrent que le traitement par bevacizumab à 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) pendant 6 cycles, et jusqu'à 8 cycles, suivis du bevacizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SG comparé au traitement par carboplatine et paclitaxel seul.

MO22224
L'étude MO22224 a évalué l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association à une chimiothérapie dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine. Il s'agit d'une étude de phase III, en ouvert, randomisée, à deux bras, évaluant le bevacizumab plus la chimiothérapie (CT+BV) contre la chimiothérapie seule (CT).

Un total de 361 patientes a été inclus dans cette étude. Il leur a été administré soit une chimiothérapie seule (paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée (PLD)) soit une chimiothérapie en association au bevacizumab :

- Bras CT (chimiothérapie seule) :
  - Paclitaxel 80 mg/m2 en perfusion intraveineuse d'1 heure aux jours 1, 8, 15 et 22 toutes les 4 semaines.
  - Topotécan 4 mg/m2 en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 toutes les 4 semaines. En alternative, une dose de 1,25 mg/m2 pouvait être administrée sur 30 minutes aux jours 1-5 toutes les 3 semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Doxorubicine liposomale pégylée (PLD) 40 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 mg/min au jour 1 uniquement toutes les 4 semaines. Après le cycle 1, le médicament pouvait être administré en perfusion d'1 heure.

- Bras CT+BV (chimiothérapie plus bevacizumab) :
  - La chimiothérapie choisie était associée au bevacizumab 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (ou bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines s'il était utilisé en association au topotécan 1,25 mg/m^2 aux jours 1-5 toutes les 3 semaines).

Les patientes éligibles étaient atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif ayant progressé dans les 6 mois après un précédent traitement à base de sels de platine composé d'un minimum de 4 cycles de traitement à base de sels de platine. Les patientes devaient avoir une espérance de vie de 12 semaines au moins et ne pas avoir reçu précédemment de radiothérapie pelvienne ou abdominale. La plupart des patientes était de stade FIGO IIIC ou IV. La majorité des patientes, dans les deux bras, avait un indice de performance ECOG de 0 (bras CT : 56,4 % *vs* bras CT + BV : 61,2 %). Le pourcentage des patientes avec un indice de performance ECOG de 1 ou ≥ 2 était de 38,7 % et de 5,0 % dans le bras CT et de 29,8 % et 9,0 % dans le bras CT + BV.
L'origine ethnique était connue dans 29,3 % des cas et la majorité des patientes était de type caucasien. L'âge médian des patientes était de 61,0 ans (amplitude : 25-84 ans). Un total de 16 patientes (4,4 %) était âgé de plus de 75 ans. Les taux globaux d'interruption en raison de survenue d'effets indésirables étaient de 8,8 % dans le bras CT et de 43,6 % dans le bras CT+BV (majoritairement en raison d'effets indésirables de grade 2-3) et le temps médian jusqu'à interruption était de 5,2 mois dans le bras CT+BV comparé à 2,4 mois dans le bras CT. Le taux d'interruption en raison de survenue d'effets indésirables chez les patientes âgées de plus de 65 ans était de 8,8 % dans le bras CT comparé à 50,0 % dans le bras CT+BV. Le risque relatif pour la survie sans progression dans les sous-groupes < 65 ans et ≥ 65 ans était respectivement de 0,47 (IC à 95% : 0,35 ; 0,62) et de 0,45 (IC à 95% : 0,31 ; 0,67).
Le critère principal était la SSP et les critères secondaires incluaient le taux de réponse objective et la SG. Les résultats sont présentés dans le tableau 23.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 23. Résultats d'efficacité de l'étude MO22224

Critère principal		
Survie sans progression (SSP)*		
	CT (n = 182)	CT+BV (n =1 79)
Médiane (mois)	3,4	6,7
Risque relatif (RR) (IC à 95%)	0,379 [0,296 ; 0,485]	
Valeur du p	<0,0001	
Critères secondaires		
Taux de réponse objective**		
	CT (n = 144)	CT+BV (n = 142)
% de patientes avec une réponse objective	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
Valeur du p	0,0007	
Survie globale (analyse finale)***		
	CT (n = 182)	CT+BV (n = 179)
Médiane de la survie globale (mois)	13,3	16,6
Risque relatif (IC à 95%)	0,870 [0,678 ; 1,116]	
Valeur du p	0,2711	

Toutes les analyses présentées dans ce tableau sont des analyses stratifiées.
* L'analyse primaire a été réalisée le 14 novembre 2011 (cut-off).
**Patientes randomisées dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude.
***L'analyse finale de la SG a été réalisée après que la survenue de 266 décès, représentant 73,7 % des patients inclus, ait été observée.

L'essai a atteint son objectif principal d'amélioration de la SSP. Comparé aux patientes traitées par chimiothérapie seule (paclitaxel, topotécan ou PLD), en situation de rechute résistante aux sels de platine, les patientes traitées par le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines s'il était utilisé en association avec 1,25 mg/m^2 de topotécan aux jours 1-5 toutes les 3 semaines) en association à la chimiothérapie et qui ont continué à recevoir le bevacizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, avaient une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression. Les analyses exploratoires de la survie sans progression et de la survie globale par cohorte de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan et PLD) sont résumées dans le tableau 24.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 24. Analyses exploratoire de la survie sans progression et de la survie globale par cohorte de chimiothérapie

	CT	**CT+BV**
Paclitaxel	n = 115	
Médiane de la survie sans progression (mois)	3,9	9,2
Risque Relatif (IC à 95%)	0,47 [0,31 ; 0,72]	
Médiane de la survie globale (mois)	13,2	22,4
Risque relatif (IC à 95%)	0,64 [0,41 ; 0,99]	
Topotécan	n = 120	
Médiane de la survie sans progression (mois)	2,1	6,2
Risque relatif (IC à 95%)	0,28 [0,18 ; 0,44]	
Médiane de la survie globale (mois)	13,3	13,8
Risque relatif (IC à 95%)	1,07 [0,70 ; 1,63]	
Doxorubicine liposomale pégylée (PLD)	n = 126	
Médiane de la survie sans progression (mois)	3,5	5,1
Risque relatif (IC à 95%)	0,53 [0,36 ; 0,77]	
Médiane de la survie globale (mois)	14,1	13,7
Risque relatif (IC à 95%)	0,91 [0,61 ; 1,35]	

Ce médicament n'est plus autorisé

Cancer du col de l'utérus

GOG-0240

L'efficacité et la sécurité du bevacizumab en association à une chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécan) 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'étude 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 trois 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, toutes les trois 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 trois 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 bevacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au jour 2, toutes les trois 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 bevacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au jour 2, toutes les trois 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 bevacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au jour 1, toutes les trois 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 trois 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 bevacizumab 15 mg/kg en perfusion intraveineuse au jour 1, toutes les trois semaines.

Les patientes de l'essai étaient atteintes d'un carcinome épidermoïde, d'un carcinome adénosquameux, 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 bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

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

Parmi les 452 patientes randomisées initialement, 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 + bevacizumab) ; présentait un carcinome épidermoïde (67,1 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 69,6 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bevacizumab) ; présentait une affection persistante / en rechute (83,6 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 82,8 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bevacizumab) ; présentait 1 à 2 foyers métastatiques (72,0 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 76,2 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bevacizumab) ; présentait une atteinte ganglionnaire (50,2 % dans le groupe traité par chimiothérapie seule et 56,4 % dans le groupe traité par chimiothérapie + bevacizumab) ; 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 + bevacizumab).

Le critère principal d'efficacité était la SG. Les critères secondaires d'efficacité incluaient la SSP 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 du bevacizumab au traitement et en fonction du schéma de traitement dans les tableaux 25 et 26.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 25. Résultats d'efficacité de l'étude GOG-0240 en fonction de l'ajout du bevacizumab au traitement

	Chimiothérapie (n = 225)	**Chimiothérapie + bevacizumab (n = 227)**
Critère principal		
Survie globale – Analyse primaire[6]		
Médiane (mois)[1]	12,9	16,8
Risque relatif [IC à 95%]	0,74 [0,58 ; 0,94] (p^5 = 0,0132)	
Survie globale – Analyse de suivi[7]		
Médiane (mois)[1]	13,3	16,8
Risque relatif [IC à 95%]	0,76 [0,62 ; 0,94] ($p^{5, 8}$ = 0,0126)	
Critères secondaires		
Survie sans progression – Analyse primaire[6]		
Médiane de la survie sans progression (mois)[1]	6,0	8,3
Risque relatif [IC à 95%]	0,66 [0,54 ; 0,81] (p < 0,0001)	
Meilleure réponse globale– Analyse primaire[6]		
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 %]	
p (test du Chi-2)	0,0117	

[1] Estimations de Kaplan-Meier.
[2] Patientes et pourcentage de patientes avec une Réponse Complète ou une Réponse Partielle 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 limite de 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 limite de recueil des données fixée au 7 mars 2014.
[8] La valeur du *p* a été donnée uniquement dans un but descriptif.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 26. 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] Risque relatif (IC à 95%)	Survie globale – Analyse de suivi[2] Risque relatif (IC à 95%)
Bevacizumab *vs* Sans bevacizumab	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	Bevacizumab	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 bevacizumab	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 du p ont été données dans un but descriptif uniquement.

Population pédiatrique
L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bevacizumab 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 récidive ou en progression, traités par du bevacizumab et de l'irinotécan (CPT-11). Il n'y a pas assez d'informations permettant de déterminer la tolérance et l'efficacité du bevacizumab 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 récidive 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 bevacizumab (10 mg/kg) à deux semaines d'intervalle puis par du bevacizumab 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 bevacizumab (10 mg/kg) et de l'irinotécan (125 mg/m²) toutes les deux semaines. Il n'y a eu aucune réponse complète et deux 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 sus-tentoriel, sous-tentoriel cérébelleux ou pédonculaire nouvellement diagnostiqué, ont été traités par radiothérapie post-opératoire associée au témozolomide en adjuvant avec ou sans bevacizumab : 10 mg/kg toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse.

L'étude n'a pas atteint son critère de jugement 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 bevacizumab était associé au bras radiothérapie + temozolomide comparé au bras radiothérapie + temozolomide 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 secondaires (la survie sans événement évaluée par l'investigateur, le taux de réponse global et la survie globale) étaient cohérents en ne montrant aucune amélioration associée à l'adjonction du bevacizumab au bras radiothérapie + temozolomide comparé au bras radiothérapie + temozolomide seul.

L'association du bevacizumab à la radiothérapie + témozolomide n'a pas démontré de bénéfice clinique dans l'étude BO25041 portant sur 60 patients pédiatriques évaluables, atteints d'un gliome de haut grade sus-tentoriel, sous-tentoriel 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 rhabdomyosarcome et de sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcome métastatiques, a été traité par le traitement de référence (induction IVADO/IVA +/- thérapie locale suivi de vinorelbine en maintenance et de cyclophosphamide) avec ou sans bevacizumab (2,5 mg/kg/semaine) pour une durée de traitement d'environ 18 mois. Au moment de l'analyse primaire finale, le critère principal de survie sans évènements basée 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 ; p = 0,72). La différence de taux de réponse objective 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 bevacizumab + chimiothérapie. Les analyses des résultats finaux du critère de SG n'ont pas montré de bénéfice clinique significatif avec l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie dans cette population de patients.

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

L'incidence des effets indésirables, dont des effets indésirables de grade ≥ 3 et des effets indésirables graves, était similaire entre les deux bras de traitement. Aucun effet indésirable 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 bevacizumab en association avec le traitement multimodal standard semble avoir été toléré dans cette population pédiatrique.

Ce médicament n'est plus autorisé

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques disponibles pour le bevacizumab proviennent de dix études cliniques réalisées chez des patients atteints de tumeurs solides. Dans toutes les études cliniques, le bevacizumab 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 bevacizumab 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 IgGs 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 bevacizumab est 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 bevacizumab chez le lapin après administration intraveineuse unique de ^{125}I-bevacizumab 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 bevacizumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble de l'organisme, 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 finale.

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 bevacizumab 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 la femme et de 20 jours pour l' homme.

Une albuminémie basse et une charge tumorale élevée sont généralement indicateurs de la sévérité de la maladie. La clairance du bevacizumab 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 des caractéristiques démographiques. Chez les adultes, les résultats obtenus n'ont révélé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du bevacizumab en fonction de l'âge.

Insuffisants rénaux
La pharmacocinétique du bevacizumab 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 bevacizumab.

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

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du bevacizumab 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 bevacizumab étaient comparables entre les patients pédiatriques et les jeunes adultes lorsqu'ils étaient normalisés au poids corporel, avec une exposition à la baisse lorsque

Ce médicament n'est plus autorisé

le poids corporel diminuait. L'âge n'était pas associé à la pharmacocinétique du bevacizumab lorsque le poids corporel était pris en compte.

La pharmacocinétique du bevacizumab 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 bevacizumab était généralement moindre, comparativement à un patient adulte typique à la même dose. Dans l'étude BO25041, l'exposition au bevacizumab était généralement similaire, comparativement à un patient adulte typique à la même dose. Dans les deux études, l'exposition au bevacizumab avait une tendance à la baisse lorsque le poids corporel diminuait.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études des études de 26 semaines chez le singe cynomolgus, une dysplasie physaire a été observée chez les jeunes animaux dont les cartilages de conjugaison n'étaient pas soudés et ce à des concentrations sériques moyennes en bevacizumab inférieures aux concentrations thérapeutiques moyennes attendues en clinique. Chez les lapins, le bevacizumab 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 bevacizumab.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fertilité. Un effet indésirable sur la fértilité féminine est cependant prévisible, car des études de la toxicité par administration réitérée 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 bevacizumab 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. Des atteintes fœtales ont été observées 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 rubriques 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement et 4.8 Effets indésirables.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrate de tréhalose
Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique
Polysorbate 20
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 bevacizumab après dilution dans des solutions de glucose (5 %).

Ce médicament n'est plus autorisé

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Médicament dilué

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures 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, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A 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 butylé), contenant 100 mg de bevacizumab.
16 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butylé), contenant 400 mg de bevacizumab.
Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter le flacon.

Onbevzi doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie afin d'assurer la stérilité de la solution préparée. Une seringue et une aiguille stériles doivent être utilisées pour la préparation d'Onbevzi.

Le volume de bevacizumab 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 bevacizumab doit être maintenue entre 1,4 mg/ml et 16,5 mg/ml. Dans la majorité des cas, le volume d'Onbevzi nécessaire peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% dans un volume total de 100 ml.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter des particules et des décolorations avant leur administration.

Aucune incompatibilité entre Onbevzi et les poches ou les dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine n'a été observée.

Onbevzi est à usage unique compte tenu qu'il ne contient pas de conservateur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas
bioepis.mi@medinformation.co.uk

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/20/1499/001 – Flacon de 100 mg/4 ml
EU/1/20/1499/002 – Flacon de 400 mg/16 ml

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

Date de première autorisation : 11 Janvier 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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 LIBERATION DES LOTS

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

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE 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 MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 d 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onbevzi 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion
bevacizumab

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

Chaque flacon contient 100 mg de bevacizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrate de tréhalose, acétate de sodium trihydraté, acide acétique, polysorbate 20, 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

Voie intraveineuse après dilution
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/20/1499/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Onbevzi 25 mg/ml solution à diluer stérile
bevacizumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 mg/4 ml

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onbevzi 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion
bevacizumab

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

Chaque flacon contient 400 mg de bevacizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrate de tréhalose, acétate de sodium trihydraté, acide acétique, polysorbate 20, 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

Voie intraveineuse après dilution
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Ce médicament n'est plus autorisé

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/20/1499/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Onbevzi 25 mg/ml solution à diluer stérile
bevacizumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

400 mg/16 ml

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Onbevzi 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
bevacizumab

▼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.

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

1. Qu'est-ce qu'Onbevzi et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Onbevzi 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 bevacizumab. Le bevacizumab 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 bevacizumab se lie au VEGF, la croissance des tumeurs est inhibée en bloquant la formation de néo-vaisseaux qui alimentent la tumeur en nutriments et en oxygène.

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

Onbevzi est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement de cancers métastatiques du sein. Dans le cancer du sein, Onbevzi sera administré avec une chimiothérapie de médicaments appelés paclitaxel ou capécitabine.

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

Onbevzi est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé lorsque les cellules cancéreuses présentent une mutation spécifique d'une protéine appelée EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).
Onbevzi sera administré en association à l'erlotinib.

Onbevzi est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement du cancer du rein avancé. Dans

Ce médicament n'est plus autorisé

le cancer du rein, Onbevzi sera administré avec un autre médicament appelé interféron.

Onbevzi est également utilisé chez des patients adultes pour le traitement des stades avancés du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. En cas d'utilisation chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, il sera administré en association avec du carboplatine et du paclitaxel.

Lorsqu'il est utilisé pour ces patientes adultes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à un stade avancé, dont la maladie est revenue après au moins 6 mois après qu'elles aient reçu leur dernier traitement de chimiothérapie contenant un sel de platine, Onbevzi sera administré en association au carboplatine et à la gemcitabine ou au carboplatine et au paclitaxel.

Lorsqu'il est utilisé pour ces patientes adultes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à un stade avancé, dont la maladie est revenue dans les 6 mois après qu'elles aient reçu leur dernier traitement de chimiothérapie contenant un sel de platine, Onbevzi sera administré en association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine liposomale pegylée.

Onbevzi est également utilisé pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. Onbevzi 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 Onbevzi

Ne prenez jamais Onbevzi

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au bevacizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionné dans la rubrique 6.
- Si 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.
- Si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

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

- Il est possible qu'Onbevzi 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.

- Onbevzi 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.

- Onbevzi 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.

- Onbevzi peut accroître l'incidence de l'hypertension artérielle. Si vous avez une hypertension artérielle mal contrôlée par les médicaments antihypertenseurs, 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 Onbevzi.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

- 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 atteints 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 insuffisance cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

- Onbevzi 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 qu'Onbevzi puisse entraîner un saignement dans votre cerveau et autour. Parlez-en à votre médecin si vous avez un cancer métastatique affectant le cerveau.

- Il est possible qu'Onbevzi augmente le risque d'un saignement dans vos poumons, comprenant une toux ou un crachat de sang. Parlez-en à votre médecin si vous avez déjà identifié cela.

- Onbevzi 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 de neutrophiles (un type de cellules sanguines importantes pour la protection contre les bactéries).

- Il est possible qu'Onbevzi entraîne une hypersensibilité (dont le choc anaphylactique) et/ou 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'un étourdissement/sensation d'évanouissement, un étouffement, un œdème ou une éruption cutanée.

- Un effet indésirable neurologique rare appelé syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été associé au traitement par Onbevzi. Si vous avez mal à la tête, des troubles de la vision, une confusion ou une attaque avec ou sans hypertension artérielle, consultez votre médecin.

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

Avant de recevoir Onbevzi ou pendant le traitement par Onbevzi :

- 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 Onbevzi, en particulier si vous recevez ou avez reçu une injection de bisphosphonates dans votre sang.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Enfants et adolescents
L'utilisation d'Onbevzi 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 Onbevzi.

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

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

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 Onbevzi 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. Onbevzi 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 Onbevzi et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Si vous êtes enceinte, si vous découvrez que vous êtes enceinte 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 Onbevzi 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.

Onbevzi peut entraîner une altération de la fertilité féminine. 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 montré qu'Onbevzi 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 Onbevzi. 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.

Information importante concernant certains composants d'Onbevzi
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament n'est plus autorisé

3. Comment utiliser Onbevzi

Dose et fréquence d'administration
La dose d'Onbevzi dépend de votre poids et du type de cancer à traiter. La dose recommandée d'Onbevzi est de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg par kg de poids corporel. Votre médecin vous prescrira la dose d'Onbevzi adaptée à votre cas. Vous recevrez une perfusion d'Onbevzi 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 Onbevzi jusqu'à ce qu'il ne puisse plus stopper la croissance de votre tumeur. Votre médecin s'entretiendra de ces points avec vous.

Mode et voie d'administration
Ne pas agiter le flacon. Onbevzi 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 d'Onbevzi sera diluée dans une solution de chlorure de sodium avant utilisation. Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera cette solution diluée d'Onbevzi 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 d'Onbevzi doit être temporairement suspendue :
- si vous développez une hypertension artérielle sévère, nécessitant un traitement par des médicaments antihypertenseurs,
- si vous avez des problèmes de cicatrisation post-opératoire,
- si vous subissez une opération chirurgicale.

L'administration d'Onbevzi doit être définitivement arrêtée si vous développez :
- une hypertension artérielle sévère non contrôlée par les médicaments antihypertenseurs ; 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 d'Onbevzi 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 d'Onbevzi n'a pas pu être réalisée
- Votre médecin décidera de la date de la prochaine perfusion et s'en entretiendra avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Onbevzi
L'arrêt du traitement par Onbevzi peut interrompre l'effet sur la croissance de la tumeur. N'arrêtez pas le traitement par Onbevzi 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, 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 Onbevzi en association à une chimiothérapie. Ces effets n'ont donc pas été nécessairement causés uniquement par Onbevzi.

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 ou des bouffées de chaleurs ou une éruption transitoire, des frissons et tremblements, des nausées ou des vomissements, un gonflement (œdème), des étourdissements, un pouls accéléré et une perte de connaissance.

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

Les évènements indésirables d'intensité sévère pouvant être **très fréquents** (peut affecter plus d'une 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 évènements indésirables d'intensité sévère pouvant être **fréquents** (peut affecter jusqu'à une 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 douleurs au dos 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,

Ce médicament n'est plus autorisé

- saignement de nez,
- augmentation du rythme 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.
- réactions allergiques (les signes peuvent inclure une difficulté à respirer, des rougeurs au visage, des éruptions, une hypotension ou une hypertension, un faible taux d'oxygène dans votre sang, une douleur thoracique, ou des nausées/vomissements).

Les évènements indésirables d'intensité sévère pouvant être **rare** (peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000) comprennent :
- réaction allergique soudaine et sévère avec une difficulté à respirer, un gonflement (œdème), des étourdissements, un pouls accéléré, une transpiration et une perte de connaissance (choc anaphylactique).

Les évènements indésirables d'intensité sévère et de **fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant 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,
- un effet négatif sur la capacité des femmes à avoir des enfants (voir le paragraphe qui suit la liste des effets indésirables pour plus d'informations),
- un trouble cérébral avec des symptômes comprenant des convulsions (crises), un mal 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 convulsions) et une hypertension artérielle,
- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles),
- 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 goudronneuses, 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 le 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 évènements indésirables **très fréquents** (peut affecter plus d'une personne sur 10) non sévères comprennent :
- constipation,
- perte d'appétit,
- fièvre,
- problèmes oculaires (dont larmoiement),
- modification du langage,

Ce médicament n'est plus autorisé

- 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 évènements indésirables **fréquents** (peut affecter jusqu'à une 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 évènements indésirables suivants :
- des 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.

Onbevzi 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). Parlez-en immédiatement à votre médecin et à votre dentiste si vous ressentez l'un de ces symptômes.

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.

Onbevzi 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. Il n'est par conséquent pas autorisé pour être utilisé selon cette voie d'administration. Lorsque Onbevzi 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 tâches dans la vision (corps flottants), douleur oculaire,
- Vision de flashs 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

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à 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 Onbevzi

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 et l'étiquette du flacon après l'abréviation utilisée pour la date d'expiration EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du 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 dilution. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si les solutions pour perfusion ont été préparées dans un environnement stérile.

N'utilisez pas Onbevzi 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 Onbevzi

- La substance active est le bevacizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab.
  Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 1,4 mg/ml après la dilution recommandée.
  Chaque flacon de 16 ml contient 400 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 16,5 mg/ml après la dilution recommandée.

- Les autres composants sont : dihydrate de tréhalose, acétate de sodium trihydraté, acide acétique, polysorbate 20, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Qu'est-ce qu'Onbevzi et contenu de l'emballage extérieur
Onbevzi est une solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle contenu dans un flacon avec un bouchon en caoutchouc. Chaque flacon contient 100 mg de bevacizumab dans 4 ml de solution ou 400 mg de bevacizumab dans 16 ml de solution. Chaque boîte d'Onbevzi contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
Pays-Bas
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ce médicament n'est plus autorisé

Fabricant
Biogen (Denmark) Manufact. ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400
Danemark

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
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

България
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Нидерландия
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Česká republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Danmark
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Deutschland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Eesti
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ελλάδα
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Lietuva
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland/Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Magyarország
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Malta
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Nederland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Norge
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Österreich
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Niederlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ce médicament n'est plus autorisé

España
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Bajos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

France
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Pays-Bas
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Hrvatska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ireland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Ísland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Italia
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Paesi Bassi
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Κύπρος
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Ολλανδία
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Latvija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nīderlande
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Polska
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Portugal
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos
bioepis.mi@medinformation.co.uk

România
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Olanda
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenija
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nizozemska
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Slovenská republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandsko
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Suomi/Finland
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Alankomaat/Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

Sverige
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederländerna
bioepis.mi@medinformation.co.uk

United Kingdom (Northern Ireland)
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
The Netherlands
bioepis.mi@medinformation.co.uk

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.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé