

# MONOGRAPHIE

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr**VEGZELMA™

bévacizumab pour injection

Flacons de 100 mg et de 400 mg (solution à 25 mg/ml pour injection)

Norme reconnue

Antinéoplasique

Fabriqué par :  
Celltrion Healthcare Co., Ltd.  
19, Academy-ro 51 beon-gil,  
Yeonsu-gu, Incheon  
République de Corée  
22014

Date d'approbation initiale :

Importé et distribué par :  
Celltrion Healthcare Canada Ltd.  
121 King St. West, Suite #1010, Toronto,  
Ontario M5H 3T9, Canada

Numéro de contrôle de la présentation :

## TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2. CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	7
4.3 Reconstitution .....	8
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée.....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes .....	19
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées .....	20
<b>8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>21</b>
8.1 Aperçu des réactions indésirables .....	21
8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques.....	22
8.3 Réactions indésirables moins fréquentes de l'essai clinique .....	61
8.4 Anomalies des examens de laboratoire : Résultats hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	64
8.5 Réactions indésirables observées après la mise sur le marché du médicament	65
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>66</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	66
9.4 Interactions médicament-médicament .....	66
9.5 Interactions médicament-aliment .....	67
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	67
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	67
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>67</b>
10.1 Mode d'action .....	67
10.2 Pharmacodynamie.....	67
10.3 Pharmacocinétique .....	68
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>69</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>69</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>70</b>

<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>70</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>71</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	71
14.2	Résultats de l'étude .....	72
14.3	Études de biodisponibilité comparatives. ....	72
14.4	Immunogénicité .....	74
14.5	Essais cliniques - Médicament biologique de référence .....	74
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>95</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>95</b>
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	97
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique .....	97
16.1.2	Toxicologie comparative .....	99
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>99</b>
	<b>EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.....</b>	<b>100</b>

VEGZELMA (bévacizumab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire de l'Avastin®.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications de ce médicament ont été fixées sur la base des similitudes entre VEGZELMA (bévacizumab pour injection) et Avastin, le médicament biologique de référence.

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm)**

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

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

Veillez consulter la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament** pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi de VEGZELMA en association avec l'irinotécan.

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

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

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

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

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

L'efficacité de bévacizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, en première récurrence et sensibles aux sels de platine, est basée sur l'amélioration du taux de survie sans progression, notée chez des patientes ayant présenté une première récurrence après 6 mois de chimiothérapie avec des sels de platine. Aucun avantage quant à la survie globale n'a été démontré avec bévacizumab.

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

VEGZELMA, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué dans le traitement des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire, d’un cancer des trompes de Fallope ou d’un cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine, qui n’avaient pas reçu plus de deux schémas de chimiothérapie. Ces patientes ne doivent pas avoir reçu de traitement préalable ciblant le VEGF, y compris VEGZELMA. L’efficacité de bévacizumab dans le cancer épithélial de l’ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine, est basée sur une étude menée chez des patientes dont la maladie avait progressé dans les 6 mois suivant le plus récent schéma de chimiothérapie avec des sels de platine comportant au moins 4 cycles complets de traitement par sels de platine. On a noté une amélioration significative sur le plan statistique de la survie sans progression. Aucun avantage quant à la survie globale n’a été démontré avec bévacizumab.

- **Gliome malin (grade IV de l’OMS) — glioblastome**

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

L’efficacité de bévacizumab contre le glioblastome récidivant se justifie par l’amélioration de la survie sans progression, mais l’amélioration de la survie globale n’a pas été démontrée lors de l’étude EORTC 26101 (voir **14.5 ESSAIS CLINIQUES - MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** pour de l’information à ce sujet).

### **1.1 Enfants**

L’innocuité et l’efficacité de VEGZELMA chez les patients pédiatriques n’ont pas été établies (voir la rubrique **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **7.1.3 Enfants**).

### **1.2 Personnes âgées**

Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **7.1.4 Personnes âgées**.

## **2. CONTRE-INDICATIONS**

VEGZELMA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »**.

VEGZELMA est contre-indiqué chez les patients présentant des métastases non traitées au niveau du système nerveux central (SNC) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Troubles oculaires

VEGZELMA n'est pas conçu pour un emploi intravitréen, et un tel emploi n'est pas autorisé. Des réactions indésirables locales et généralisées, liées à un emploi intravitréen non autorisé, ont été signalées après la mise sur le marché du produit (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

##### Perforations gastro-intestinales

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

##### Complications de la cicatrisation des plaies

L'administration de VEGZELMA peut entraîner une déhiscence de plaie, ayant mené dans certains cas au décès du patient. Le traitement par VEGZELMA doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale. VEGZELMA doit être arrêté au moins 28 jours avant une chirurgie électorale. Le traitement par VEGZELMA ne doit pas être instauré pendant au moins 28 jours après une chirurgie majeure ou jusqu'à la cicatrisation complète de la plaie chirurgicale (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conditions périopératoires, Cicatrisation de plaies**).

##### Hémorragie

Des cas d'hémorragie grave ou fatale, notamment des cas d'hémoptysie, de saignements gastro-intestinaux, d'hémorragie du système nerveux central (SNC), d'épistaxis et de saignements vaginaux sont survenus jusqu'à cinq fois plus fréquemment chez les patients recevant du bévacizumab. Ne pas administrer VEGZELMA aux patients présentant une hémorragie grave ou une hémoptysie récente (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

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

- Perforations gastro-intestinales (perforations et fistules gastro-intestinales, formation de fistules dans le tube digestif, abcès intra-abdominal);
- Fistule interne se formant ailleurs que dans le tube digestif, fistule œso-trachéale ou toute fistule de grade 4;
- Déhiscence de plaie et complications liées à une cicatrisation de plaie nécessitant une intervention médicale;
- Fasciite nécrosante;
- Hémorragie grave ou hémoptysie récente;
- Manifestations thromboemboliques graves d'origine artérielle;
- Accident thromboembolique veineux menaçant le pronostic vital (de grade 4), y compris une embolie pulmonaire;
- Hypertension grave non maîtrisée par des médicaments;
- Crise hypertensive ou encéphalopathie hypertensive;
- Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (SERP);
- Syndrome néphrotique.

Interrompre temporairement le traitement par VEGZELMA :

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

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **7.1.3 Enfants**).

#### **Cancer colorectal métastatique**

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

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

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

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

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

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

VEGZELMA est administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine sur 6 cycles et jusqu'à 10 cycles, suivi d'un traitement continu avec VEGZELMA en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.

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

La dose recommandée de VEGZELMA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse en association avec l'un des agents suivants : paclitaxel, topotécan (administration hebdomadaire) ou doxorubicine liposomale pégylée (voir **14.5 ESSAIS CLINIQUES - MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**, Étude MO22224 [AURELIA]) pour connaître les schémas de chimiothérapie).

Par ailleurs, la dose recommandée de VEGZELMA est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 3 semaines lorsqu'il est administré en association avec le topotécan, lui-même administré les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines (voir **14.5 ESSAIS CLINIQUES - MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**, Étude MO22224 [AURELIA]) pour connaître les schémas de chimiothérapie).

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

La dose recommandée de VEGZELMA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse en association avec la lomustine toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Une dose par voie orale de 90 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 160 mg) de lomustine est recommandée pour le premier cycle; en l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle, la dose peut être augmentée à 110 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale : 200 mg) à partir du deuxième cycle (voir aussi **14.5 ESSAIS CLINIQUES - MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

## **4.3 Reconstitution**

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

Jeter toute quantité non utilisée restant dans le flacon, car le produit ne contient aucun agent de conservation. Il faut inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou la présence d'une décoloration.

VEGZELMA n'est pas conçu pour un emploi intravitréen (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

#### 4.4 Administration

**Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ou en bolus.**

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

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

On n'a observé aucune incompatibilité entre VEGZELMA et les sacs en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

#### 4.5 Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de VEGZELMA, le médecin décidera quand le patient devra recevoir la dose suivante.

### 5 SURDOSAGE

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contactez votre centre antipoison régional.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour améliorer la traçabilité des produits biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de santé doivent reconnaître l'importance de consigner la marque nominative et le nom non-exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

#### Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologiques, concentrations, composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	100 mg (solution à 25 mg/ml pour injection) 400 mg (solution à 25 mg/ml pour injection)	$\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium et eau pour injection.

VEGZELMA est disponible en flacons de verre transparent à usage unique, avec bouchon de caoutchouc et sans agent de conservation, contenant du bévacizumab à 25 mg/ml, soit 100 mg dilués dans 4 ml, ou 400 mg dilués dans 16 ml. Les ingrédients non médicinaux comprennent le  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, le phosphate de sodium, le polysorbate 20 et l'eau pour injection. Boîtes contenant 1 flacon ou 10 flacons.

## Description

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Généralités

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

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

Pour améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial et le numéro de lot du produit administré.

### Emploi intravitréen non autorisé : troubles oculaires

Des cas individuels et des regroupements de réactions indésirables oculaires graves concernant de nombreux patients ont été signalés après l'emploi intravitréen non autorisé de bévacizumab suivant le recours à des méthodes variables et non validées de mélange, d'entreposage et de manipulation de bévacizumab dans des situations où l'emploi du produit avait été autorisé pour administration intraveineuse chez des patients cancéreux. Ces réactions comprenaient les suivantes : endophtalmie infectieuse (entraînant dans certains cas une cécité permanente; une propagation extraoculaire de l'infection amenant une méningoencéphalite a été signalée dans un cas), inflammation intraoculaire<sup>1</sup> (dont endophtalmie stérile, uvéite et hyalite) (entraînant dans certains cas une cécité permanente), décollement de la rétine, rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie intraoculaire (dont hémorragie vitrénne ou hémorragie rétinienne) et hémorragie conjonctivale.

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations<sup>2</sup>, comparant un emploi intravitréen non autorisé de bévacizumab à un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, on a signalé un risque accru d'inflammation intraoculaire avec bévacizumab (RRI ajusté : 1,82; IC à 99 % : 1,20; 2,76) (Incidence : 0,46 événement pour 100 patients par année; point de comparaison : 0,26 événement pour 100 patients par année), ainsi qu'un risque accru d'intervention chirurgicale pour corriger une cataracte (RRI ajusté : 1,11; IC à 99 % : 1,01; 1,23) (Incidence : 6,33 événements pour 100 patients par année; point de comparaison : 5,64 événements pour 100 patients par année).

<sup>1</sup> Gower *et al.* Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of AVASTIN or LUCENTIS for Treating Age - Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on File

<sup>2</sup> Ibid

## Emploi intravitréen non autorisé : réactions généralisées

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations<sup>3</sup> comparant un emploi intravitréen non autorisé de bévacizumab à un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, on a signalé un risque accru d'AVC hémorragique avec bévacizumab (RRI ajusté : 1,57; IC à 99 % : 1,04; 2,37) (Incidence : 0,41 événement pour 100 patients par année; point de comparaison : 0,26 événement pour 100 patients par année) ainsi qu'un risque accru de mortalité globale (RRI ajusté : 1,11; IC à 99 % : 1,01, 1,23) (Incidence : 6,03 événements pour 100 patients par année; point de comparaison : 5,51 événements pour 100 patients par année). Une seconde étude d'observation a donné des résultats similaires pour la mortalité toutes causes confondues<sup>4</sup>. Dans un essai clinique contrôlé et randomisé comparant bévacizumab dans cet emploi non autorisé à un traitement autorisé chez des patients atteints de dégénérescence maculaire humide liée à l'âge<sup>5</sup>, on a signalé un risque accru de réactions indésirables généralisées graves avec bévacizumab, la plupart ayant entraîné une hospitalisation (RRI ajusté : 1,29; IC à 95 % : 1,01; 1,66) (Incidence : 24,1 %; point de comparaison : 19,0 %). Les réactions indésirables généralisées graves les plus fréquentes et signalées directement au commanditaire incluaient infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et hypertension.

## **Appareil cardiovasculaire**

### Hypertension

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

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

\_\_\_\_\_évacizumab

<sup>3</sup> Ibid

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

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

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

### Thromboembolie (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**)

#### *Thromboembolie artérielle*

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

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

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

#### *Thromboembolie veineuse*

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)/cardiomyopathie

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre VEGZELMA à des patients présentant une maladie cardiovasculaire significative sur le plan clinique, comme une coronaropathie ou une ICC préexistantes.

Des cas d'ICC ont été observés pour toutes les indications liées au cancer. La plupart des patients ayant présenté une ICC étaient atteints d'un cancer du sein métastatique et avaient reçu auparavant un traitement par des anthracyclines, une radiothérapie antérieure de la paroi thoracique gauche ou présentaient d'autres facteurs de risque d'ICC (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). L'emploi de VEGZELMA n'est pas autorisé pour le traitement du cancer du sein métastatique. Les signes et symptômes d'ICC incluent des symptômes non spécifiques comme la fatigue, une sensation de faiblesse et des étourdissements et, selon le côté du cœur qui est atteint, des douleurs abdominales, des nausées, une orthopnée, un œdème pulmonaire et/ou périphérique, de l'essoufflement, des palpitations et/ou des battements cardiaques rapides irréguliers.

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

### **Appareil digestif (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES)**

#### Perforations et fistules gastro-intestinales

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

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

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

### **Fistules non gastro-intestinales (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES)**

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

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

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

#### Fistule œso-trachéale

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

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

## Appareil génito-urinaire

### Insuffisance ovarienne

VEGZELMA peut entraîner une insuffisance ovarienne. Des stratégies de préservation de la fertilité et des modifications hormonales doivent donc être présentées aux femmes capables de procréer avant l'instauration du traitement par VEGZELMA (voir **7.1.1 Femmes enceintes et 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Les effets à long terme du traitement par VEGZELMA sur la fertilité restent à élucider.

### Protéinurie

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

Il faut interrompre temporairement le traitement par VEGZELMA en présence d'une protéinurie  $\geq 2$  grammes/24 heures, et le reprendre lorsque la protéinurie est revenue sous les 2 grammes/24 heures. Un arrêt définitif du traitement par VEGZELMA s'impose chez les patients qui présentent une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il se peut que la protéinurie ne disparaisse pas complètement après l'arrêt du traitement par VEGZELMA.

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

Dans les essais cliniques, les cas de protéinurie étaient très fréquents, et leur incidence était plus élevée chez les patients recevant bévacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à ceux recevant une chimiothérapie seulement. Les données d'innocuité clinique tirées d'un seul essai de phase III portent à croire que le risque de protéinurie pourrait être supérieur chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, traitées par bévacizumab (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Des cas de protéinurie (peu importe le grade) ont été rapportés chez 21,5 % (53/247) des patientes du groupe bévacizumab contre 4,3 % (10/233) des patientes du groupe sous chimiothérapie.

Une protéinurie de grade  $\geq 3$  a été observée chez 10,9 % (27/247) des patientes traitées par bévacizumab contre 0,9 % (2/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de protéinurie de grade 3 était élevée chez les patients traités par bévacizumab. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patients traités par bévacizumab et a entraîné le décès dans quelques cas. Dans une série de cas publiée, des biopsies de tissu rénal réalisées chez 6 patients atteints de protéinurie ont révélé la présence de signes évoquant une microangiopathie thrombotique.

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

## Hématologie

### Hémorragie (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**)

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

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

### *Hémorragie du SNC*

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

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

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

### *Hémorragie non liée au SNC*

Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire, récidivant et sensible aux sels de platine, 6 patientes sur 247 (2,4 %) ont présenté des événements hémorragiques graves ne concernant pas le SNC.

### Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie

Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et qui reçoivent un traitement par VEGZELMA peuvent courir le risque de présenter une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie graves, ou même mortelles. L'administration de VEGZELMA est déconseillée chez les patients ayant eu récemment une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie (> ½ cuillerée à thé de sang rouge) (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**, Hémorragie).

### Neutropénie et infections (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**)

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non d'une neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés chez des patients traités par certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques en association avec bévacizumab, comparativement à la chimiothérapie administrée seule.

Il faut surveiller de près les patients pour déceler tout signe de neutropénie fébrile et effectuer une numération leucocytaire conformément aux normes locales en matière de soins oncologiques. Le traitement de toute neutropénie ou neutropénie fébrile doit respecter les normes établies en matière de soins oncologiques.

### Thrombopénie

L'incidence de thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par bévacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex. cisplatine/gemcitabine) que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie. Une incidence accrue de thrombopénie (peu importe le grade) a été signalée chez les patientes traitées par bévacizumab (57,9 %; 143/247) comparativement aux patientes recevant uniquement une chimiothérapie (51,5 %; 199/233) dans l'essai sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine. Une thrombopénie de grade  $\geq 3$  a été observée chez 40,1 % (99/247) des patientes traitées par bévacizumab et chez 33,9 % (79/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par bévacizumab. Les sujets de plus de 65 ans semblaient présenter un risque accru de thrombopénie de grade 3 ou plus, comparativement aux patients moins âgés. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, un pourcentage plus élevé de patientes traitées par bévacizumab ont présenté une thrombopénie accompagnée ou suivie d'un événement hémorragique, comparativement aux patientes traitées par chimiothérapie seule (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques**

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

### **Réactions d'hypersensibilité, réactions à la perfusion**

Les patients pourraient courir un risque de présenter des réactions à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients pendant et après l'administration du VEGZELMA/bévacizumab, comme c'est le cas avec toute perfusion d'un produit thérapeutique à base d'anticorps monoclonaux humanisés. En cas de réaction, il faut interrompre la perfusion et instaurer les traitements médicaux qui s'imposent.

L'administration systématique d'une prémédication propre au VEGZELMA/bévacizumab n'est généralement pas nécessaire, mais la décision d'y avoir recours doit reposer sur un jugement

clinique.

Les réactions liées à la perfusion signalées dans les essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance incluent : hypertension, crises hypertensives accompagnées de signes et symptômes neurologiques, respiration sifflante, désaturation en oxygène, hypersensibilité de grade 3, douleur thoracique, céphalées, frisson solennel et diaphorèse.

## **Système nerveux**

### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) [auparavant désigné par le terme syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible]

On a signalé, quoique rarement, le cas de patients traités par bévacizumab qui ont présenté des signes et symptômes évocateurs d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), une affection neurologique rare qui peut être associée, notamment, aux signes et symptômes suivants : crises épileptiques, céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Trois cas (deux cas confirmés et un cas non confirmé) de SEPR ont été signalés dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine (voir **Système nerveux** et **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Les cas de SEPR ont été signalés à une incidence maximale de 0,8 % dans les études cliniques. L'incidence des cas de SEPR était de 0,5 % dans les études sur le cancer du col de l'utérus, de 0,5 % dans les études sur le glioblastome multiforme, de 0,1 % dans les études sur le cancer du poumon non à petites cellules, de 0,2 % dans les études sur le cancer de l'ovaire et de 0,3 % dans les études sur le cancer du rein. Aucun cas de SEPR n'a été signalé dans les essais sur le carcinome colorectal métastatique et sur le cancer du sein.

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

## **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**

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

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

prise de glucocorticostéroïdes.

## Considérations périopératoires

### Cicatrisation de plaies

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

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

De rares cas de fasciite nécrosante, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients traités par bévacizumab, habituellement à la suite d'une complication de la cicatrisation, d'une perforation gastro-intestinale ou de la formation d'une fistule. Il faut cesser l'administration de VEGZELMA et amorcer un traitement approprié sans tarder chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante (voir **8.5 Réactions indésirables observées après la mise sur le marché du médicament** et **14.5 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

### Troubles rénaux

L'innocuité et l'efficacité du VEGZELMA n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir Protéinurie et **Troubles génito-urinaires** ci-dessus).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. On sait que les IgG traversent la barrière placentaire, et que VEGZELMA pourrait inhiber l'angiogenèse chez le fœtus. Depuis la commercialisation du produit, des cas d'anomalies fœtales ont été observés chez des femmes traitées par le bévacizumab, seul ou en association avec des agents chimiothérapeutiques reconnus pour leurs effets embryotoxiques (voir **8.5 Réactions indésirables observées après la mise sur le marché du médicament**).

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

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

issue négative de la grossesse.

Il a été montré que le bévacizumab avait des effets embryotoxiques et tératogènes chez les lapins. Les effets observés comprenaient des diminutions du poids corporel de la mère et du fœtus, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une incidence accrue de malformations fœtales externes et squelettiques. Des effets nocifs sur le fœtus ont été observés à toutes les doses testées, soit de 10 à 100 mg/kg.

### **Femmes capables de procréer**

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

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

#### **7.1.3 Enfants**

L'emploi de VEGZELMA n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de VEGZELMA dans cette population n'ont pas été établies. L'addition de bévacizumab à la prise en charge standard n'a pas démontré un bienfait clinique chez les enfants qui participaient à deux études cliniques de phase II : une étude a été menée chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade et l'autre, chez des enfants atteints d'un rhabdomyosarcome métastatique ou d'un sarcome non rhabdomyosarcome des tissus mous. Voir la rubrique **14.5 ESSAIS CLINIQUES - MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Études menées auprès d'enfants**.

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

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les patients qui sont traités par VEGZELMA en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle, de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans, courent un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de VEGZELMA à ces patients (voir **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Au cours des essais cliniques randomisés, les sujets de plus de 65 ans ont présenté un risque plus élevé d'accidents thromboemboliques artériels (y compris les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du myocarde), de

leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de protéinurie, de diarrhée et de fatigue pendant le traitement par bévacizumab que les sujets de 65 ans ou moins (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires** et **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut peser soigneusement les risques et avantages de l'administration de VEGZELMA aux patients de plus de 65 ans avant d'instaurer le traitement.

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

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

## **8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les profils des réactions indésirables signalés dans les études cliniques qui comparaient VEGZELMA au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des réactions indésirables dans cette section s'appuie sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

### **8.1 Aperçu des réactions indésirables**

Des patients atteints de différents types de cancers ont participé à des essais cliniques sur bévacizumab, surtout en association avec une chimiothérapie. La présente section montre le profil d'innocuité observé dans des essais cliniques menés auprès d'environ 5 000 personnes.

Les réactions indésirables les plus graves comprenaient :

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

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

Les réactions indésirables les plus souvent observées dans l'ensemble des essais cliniques chez les patients traités par bévacizumab étaient la fatigue ou l'asthénie, la diarrhée, l'hypertension et les douleurs abdominales.

## 8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux de réactions indésirables qui sont observés peuvent donc ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables 'qui sont tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer 'utiles dans l'identification et l'approximation des taux de réactions indésirables 'dans l'utilisation en situation réelle'.

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

**Tableau 1 Réactions indésirables médicamenteuses fréquentes et très fréquentes**

Classe d'organe (SOC)	Réactions de grade 3 à 5 selon les critères Réaction NCI-CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)		Réactions de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)
	Très fréquentes ( $\geq 10\%$ )	Fréquentes ( $\geq 1\%$ à $< 10\%$ )	Très fréquentes ( $\geq 10\%$ )
<b>Infections et infestations</b>		État septique Abscess Cellulite Infection	
<b>Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique</b>	Neutropénie fébrile Leucopénie Neutropénie Thrombopénie	Anémie Lymphopénie	
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		Déshydratation Hyponatrémie	Anorexie Hypomagnésémie Hyponatrémie

Classe d'organe (SOC)	Réactions de grade 3 à 5 selon les critères Réaction NCI-CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)		Réactions de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)
	Très fréquentes (≥ 10 %)	Fréquentes (≥ 1 % à < 10%)	Très fréquentes (≥ 10 %)
Troubles du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie Céphalées
Troubles oculaires			Trouble oculaire Larmoiement accru
Troubles cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supraventriculaire	
Troubles vasculaires	Hypertension	Thromboembolie (artérielle) Thrombose veineuse profonde Hémorragie	Hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis	Dyspnée Épistaxis Rhinite Toux
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Nausées Vomissements Douleurs abdominales	Perforation intestinale Iléus Obstruction intestinale Fistule recto-vaginale* Troubles gastro-intestinaux Stomatite Proctalgie	Constipation Stomatite Hémorragie rectale
Troubles endocriniens			Insuffisance ovarienne**
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Dermatite exfoliative Sécheresse de la peau Dyschromies
Troubles musculo-squelettiques, osseux et des tissus conjonctifs		Faiblesse musculaire Myalgie Dorsalgie	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires		Protéinurie Infection urinaire	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation des muqueuses	Pyrexie Asthénie Douleur Inflammation des muqueuses

Classe d'organe (SOC)	Réactions de grade 3 à 5 selon les critères Réaction NCI-CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)		Réactions de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)
	Très fréquentes (≥ 10 %)	Fréquentes (≥ 1 % à < 10%)	Très fréquentes (≥ 10 %)
Troubles du système reproducteur et des seins		Douleur pelvienne	
Épreuves de laboratoire			Perte pondérale

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

\*\*Selon une sous-section de l'étude AVF3077s (NSABP C-08) comptant 295 patientes  
NCI-CTC = critères communs de toxicité selon la terminologie du National Cancer Institute (NCI)

### Cancer colorectal métastatique (CCRm) (études AVF2107g, AVF0780g et AVF2192g)

Les données présentées au Tableau 2 sont fondées sur l'expérience avec la dose recommandée de bévacizumab administrée à 788 patients traités par irinotécan et 5-fluorouracile/leucovorine (IFL) dans l'étude AVF2107g.

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

Réactions indésirables Classe d'organes (MedDRA)	Groupe 1 IFL* + placebo (n = 396)	Groupe 2 bévacizumab (n = 392)
Patients ayant présenté au moins une réaction indésirable	293 (74,0 %)	333 (84,9 %)
<b>Troubles cardiaques</b> Hypertension	9 (2,3 %)	43 (11,0 %)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b> Leucopénie	123 (31,1 %)	145 (37,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Douleur abdominale, non précisée autrement Diarrhée, non précisée autrement	20 (5,1 %) 98 (24,7 %)	28 (7,1 %) 127 (32,4 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> Douleur, non précisée autrement	12 (3,0 %)	20 (5,1 %)
<b>Troubles vasculaires</b> Thromboembolie (artérielle)** Thrombose veineuse profonde	3 (0,8 %) 25 (6,3 %)	12 (3,1 %) 35 (8,9 %)

\*IFL = irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine (voir le Tableau 4 pour des précisions sur le schéma thérapeutique)

\*\*Ce terme représente une liste cumulative de manifestations thromboemboliques d'origine artérielle comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et

autres types de thromboembolie artérielle.

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

La durée médiane de l'observation des signes liés à l'innocuité était de 28 semaines pour le groupe 1 et de 40 semaines pour le groupe 2.

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

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

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

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

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

**Tableau 4 Réactions indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI-CTC pendant le traitement assigné par randomisation (réactions dont l'incidence était  $\geq 2$  % plus élevée dans le groupe 2) dans l'étude AVF2192g**

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

\*Ce terme représente une liste cumulative de manifestations thromboemboliques d'origine artérielle comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie et infarctus cérébraux et autres types de thromboembolie artérielle. Les données n'ont pas été ajustées en fonction des différentes durées de traitement. La durée médiane de l'observation des signes liés à l'innocuité était de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine

**Tableau 5 Réactions indésirables de tous grades (selon les critères NCI-CTC) pendant le traitement assigné par randomisation (réactions dont l'incidence était  $\geq 10\%$  plus élevée dans le groupe 2 par rapport au groupe 1) dans l'étude AVF2192g**

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

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

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

5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine

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

**Tableau 6 Toutes réactions indésirables non hématologiques\* de grade 3 à 5 et hématologiques\* de grade 4 ou 5 selon les critères NCI-CTC (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenues chez au moins 1 % des patients de l'étude E4599 (CPNPC)**

Toxicité : Catégorie et terme	Groupe témoin Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Groupe de traitement Bévacicumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)
<b>Sang/Moelle osseuse</b>		
Neutrophiles	76 (17,2 %)	113 (26,5 %)
Leucocytes	11 (2,5 %)	19 (4,4 %)
Plaquettes	1 (0,2 %)	7 (1,6 %)
<b>Cardiovasculaire (arythmies)</b>		
Tachycardie sinusale	4 (0,9 %)	7 (1,6 %)
Arythmie supraventriculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)
<b>Cardiovasculaire (générale)</b>		
Hypertension	3 (0,7 %)	33 (7,7 %)

<b>Toxicité : Catégorie et terme</b>	<b>Groupe témoin Carboplatine/paclitaxel (n = 441)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)</b>
Thrombose/Embolie	14 (3,2 %)	24 (5,6 %)
Hypotension	11 (2,5 %)	14 (3,3 %)
Ischémie cardiaque	3 (0,7 %)	7 (1,6 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>		
Fatigue	57 (12,9 %)	67 (15,7 %)
Symptôme constitutionnel	1 (0,2 %)	19 (4,4 %)
Fièvre	6 (1,4 %)	7 (1,6 %)
<b>Dermatologique/cutanée</b>		
Éruption cutanée/Desquamation	4 (0,9 %)	10 (2,3 %)
<b>Gastro-intestinale</b>		
Nausées	25 (5,7 %)	27 (6,3 %)
Vomissements	20 (4,5 %)	25 (5,9 %)
Anorexie	17 (3,9 %)	24 (5,6 %)
Déshydratation	18 (4,1 %)	23 (5,4 %)
Constipation	15 (3,4 %)	13 (3,0 %)
Diarrhée	9 (2,0 %)	15 (3,5 %)
Stomatite	5 (1,1 %)	2 (0,5 %)
<b>Hémorragique</b>		
Hémoptysie	2 (0,5 %)	9 (2,1 %)
Méléna/Saignement gastro-intestinal	2 (0,5 %)	5 (1,2 %)
<b>Hépatique</b>		
SGPT	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
<b>Infection/Neutropénie fébrile</b>		
Infection sans neutropénie	12 (2,7 %)	30 (7,0 %)
Neutropénie fébrile	8 (1,8 %)	23 (5,4 %)
Infection avec neutropénie, gr. 3 ou 4	9 (2,0 %)	19 (4,4 %)
Infection – Autre	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)
<b>Neurologique</b>		
Neuropathie sensorielle	48 (10,9 %)	39 (9,1 %)
Étourdissements/sensation tête légère	8 (1,8 %)	14 (3,3 %)
Confusion	10 (2,3 %)	11 (2,6 %)
Syncope	9 (2,0 %)	8 (1,9 %)
Neuropathie motrice	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)
Ischémie cérébrovasculaire	3 (0,7 %)	6 (1,4 %)
Anxiété/Agitation	6 (1,4 %)	1 (0,2 %)
<b>Métabolique/Épreuves de laboratoire</b>		

<b>Toxicité : Catégorie et terme</b>	<b>Groupe témoin Carboplatine/paclitaxel (n = 441)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)</b>
Hyperglycémie	17 (3,9 %)	17 (4,0 %)
Hyponatrémie	5 (1,1 %)	16 (3,7 %)
Hypokaliémie	5 (1,1 %)	8 (1,9 %)
<b>Musculo-squelettique</b>		
Faiblesse musculaire	15 (3,4 %)	17 (4,0 %)
Musculo-squelettique — Autre	0 (0,0 %)	6 (1,4 %)
<b>Allergique/immunologique</b>		
Réaction allergique	13 (2,9 %)	17 (4,0 %)
<b>Douleur</b>		
Ostéalgie	18 (4,1 %)	18 (4,2 %)
Myalgie	21 (4,8 %)	17 (4,0 %)
Arthralgie	16 (3,6 %)	18 (4,2 %)
Douleurs abdominales	6 (1,4 %)	14 (3,3 %)
Céphalées	2 (0,5 %)	13 (3,0 %)
Douleur thoracique	4 (0,9 %)	9 (2,1 %)
Douleur — Autre	8 (1,8 %)	6 (1,4 %)
Douleur tumorale	5 (1,1 %)	5 (1,2 %)
<b>Pulmonaire</b>		
Dyspnée	66 (15,0 %)	56 (13,1 %)
Pneumonite/Infiltrats pulmonaires	11 (2,5 %)	21 (4,9 %)
Hypoxie	15 (3,4 %)	14 (3,3 %)
Toux	8 (1,8 %)	10 (2,3 %)
Pulmonaire — Autre	5 (1,1 %)	7 (1,6 %)
Épanchement pleural	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
<b>Rénale/Génito-urinaire</b>		
Protéinurie	0 (0,0 %)	13 (3,0 %)

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

Le Tableau 7 comprend les réactions indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe sous bévacizumab que dans le groupe témoin.

**Tableau 7 Réactions indésirables dont l'incidence différait d'au moins 2 % entre les groupes de traitement : Sujets traités dans l'étude E4599 (CPNPC)**

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

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

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

<sup>a</sup> Les réactions ont été signalées et cotées selon les critères NCI-CTC, version 2.0. Selon le protocole, les investigateurs étaient seulement tenus de signaler les réactions non hématologiques de grade 3 à 5 et les réactions hématologiques de grade 4 ou 5.

**Tableau 8 Manifestations indésirables (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenues chez au moins 4 %\* des patients de l'étude AVF0757g (CPNPC)**

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
<b>Corps entier</b>			
Asthénie	22 (68,80 %)	24 (75,00 %)	26 (76,50 %)
Céphalées	3 (9,40 %)	10 (31,30 %)	16 (47,10 %)
Douleur	13 (40,60 %)	13 (40,60 %)	14 (41,20 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)</b>
Douleur thoracique	9 (28,10 %)	6 (18,80 %)	12 (35,30 %)
Infection	8 (25,00 %)	10 (31,30 %)	12 (35,30 %)
Fièvre	4 (12,50 %)	11 (34,40 %)	11 (32,40 %)
Douleurs abdominales	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	8 (23,50 %)
Dorsalgie	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	4 (11,80 %)
Frissons	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Réaction non évaluable	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Candidose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Cellulite	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Abcès	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Blessure accidentelle	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Trouble des muqueuses	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Réaction allergique	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)
<b>Cardiovasculaire</b>			
Hypertension	1 (3,10 %)	5 (15,60 %)	6 (17,60 %)
Hémorragie	0 (0,00 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Hypotension	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	3 (8,80 %)
Vasodilatation	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Syncope	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	4 (11,80 %)
Accident cérébrovasculaire	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Phlébite	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Tachycardie	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Thrombose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Arrêt cardiaque	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<b>Digestif</b>			
Nausées	15 (46,90 %)	16 (50,00 %)	17 (50,00 %)
Anorexie	8 (25,00 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Constipation	13 (40,60 %)	13 (40,60 %)	14 (41,20 %)
Diarrhée	6 (18,80 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Dyspepsie	7 (21,90 %)	8 (25,00 %)	6 (17,60 %)
Stomatite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Vomissements	6 (18,80 %)	6 (18,80 %)	8 (23,50 %)
Candidose orale	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	1 (2,90 %)
Dysphagie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Flatulence	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)</b>
Trouble rectal	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Nausées et vomissements	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Chéilite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Anomalie des épreuves de fonction hépatique	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Hémorragie rectale	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
<b>Sanguin/lymphatique</b>			
Leucopénie	10 (31,30 %)	15 (46,90 %)	19 (55,90 %)
Anémie	7 (21,90 %)	6 (18,80 %)	10 (29,40 %)
Thrombopénie	5 (15,60 %)	2 (6,30 %)	7 (20,60 %)
Ecchymose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Anémie hypochromique	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
<b>Métabolique/nutritionnel</b>			
Œdème périphérique	6 (18,80 %)	7 (21,90 %)	5 (14,70 %)
Hyperglycémie	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	7 (20,60 %)
Perte de poids	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	6 (17,60 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Déshydratation	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Hypocalcémie	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)
Œdème	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
SGOT accru	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
SGPT accru	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
<b>Musculo-squelettique</b>			
Arthralgie	16 (50,00 %)	17 (53,10 %)	14 (41,20 %)
Myalgie	16 (50,00 %)	9 (28,10 %)	9 (26,50 %)
Arthrite	2 (6,30 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Ostéalgie	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Crampes aux jambes	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Myasthénie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
<b>Nerveux</b>			
Névrite périphérique	9 (28,10 %)	8 (25,00 %)	13 (38,20 %)
Paresthésie	7 (21,90 %)	9 (28,10 %)	12 (35,30 %)
Insomnie	14 (43,80 %)	8 (25,00 %)	5 (14,70 %)
Dépression	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Anxiété	4 (12,50 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)</b>
Confusion	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	5 (14,70 %)
Étourdissements	4 (12,50 %)	4 (12,50 %)	5 (14,70 %)
Neuropathie	9 (28,10 %)	4 (12,50 %)	5 (14,70 %)
Somnolence	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Agitation	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Nervosité	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Amnésie	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Ataxie	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
<b>Respiratoire</b>			
Toux accrue	8 (25,00 %)	12 (37,50 %)	17 (50,00 %)
Épistaxis	2 (6,30 %)	10 (31,30 %)	15 (44,10 %)
Dyspnée	11 (34,40 %)	14 (43,80 %)	14 (41,20 %)
Hémoptysie	2 (6,30 %)	9 (28,10 %)	4 (11,80 %)
Pharyngite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	9 (26,50 %)
Rhinite	0 (0,00 %)	8 (25,00 %)	7 (20,60 %)
Voix changée	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Sinusite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,40 %)	6 (18,80 %)	6 (17,60 %)
Bronchite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	4 (11,80 %)
Hoquet	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Épanchement pleural	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Pneumonie	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)
Asthme	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
<b>Peau et tissus sous- cutanés</b>			
Alopécie	17 (53,10 %)	20 (62,50 %)	22 (64,70 %)
Éruption cutanée	3 (9,40 %)	11 (34,40 %)	8 (23,50 %)
Prurit	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	2 (5,90 %)
Transpiration	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Acné	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
<b>Sensoriel</b>			
Dysgueusie	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Amblyopie	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Otalgie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Acouphène	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
<b>Génito-urinaire</b>			
Infection des voies urinaires	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	5 (14,70 %)
Cystite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Incontinence urinaire	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Pollakiurie	3 (9,40 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
*En raison du nombre de sujets étudiés et des fréquences relevées, on a incorporé le tableau des réactions indésirables survenant chez au moins 1 % des patients dans le tableau des réactions indésirables survenant chez au moins 4 % des patients (1 patient par groupe équivaut à < 4 %).			

**Tableau 9** Résumé des manifestations indésirables dont l'incidence différait d'au moins 4 %\* entre les groupes de traitement dans l'étude AVF0757g

Classe d'organe/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 34)
<b>Corps entier</b>			
Asthénie	22 (68,80 %)	24 (75,00 %)	26 (76,50 %)
Céphalées	3 (9,40 %)	10 (31,30 %)	16 (47,10 %)
Douleur thoracique	9 (28,10 %)	6 (18,80 %)	12 (35,30 %)
Infection	8 (25,00 %)	10 (31,30 %)	12 (35,30 %)
Fièvre	4 (12,50 %)	11 (34,40 %)	11 (32,40 %)
Douleurs abdominales	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	8 (23,50 %)
Dorsalgie	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	4 (11,80 %)
Réaction non évaluable	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Moniliase	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Cellulite	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Abcès	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Hypertension	1 (3,10 %)	5 (15,60 %)	6 (17,60 %)
Hémorragie	0 (0,00 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Hypotension	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	3 (8,80 %)
Syncope	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	4 (11,80 %)
Accident vasculaire cérébral	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Thrombose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)

Classe d'organe/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 34)
<b>Digestif</b>			
Anorexie	8 (25,00 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Diarrhée	6 (18,80 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Stomatite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Vomissements	6 (18,80 %)	6 (18,80 %)	8 (23,50 %)
Moniliasse buccale	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	1 (2,90 %)
Trouble rectal	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Nausées et vomissements	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Chéilite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
<b>Sanguin/lymphatique</b>			
Leucopénie	10 (31,30 %)	15 (46,90 %)	19 (55,90 %)
Anémie	7 (21,90 %)	6 (18,80 %)	10 (29,40 %)
Thrombopénie	5 (15,60 %)	2 (6,30 %)	7 (20,60 %)
Ecchymose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
<b>Métabolique/nutritionnel</b>			
Hyperglycémie	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	7 (20,60 %)
Perte de poids	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	6 (17,60 %)
Élévation de la phosphatase alcaline	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Œdème	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
<b>Musculo-squelettique</b>			
Arthrite	2 (6,30 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Douleurs osseuses	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Crampes aux jambes	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
<b>Nerveux</b>			
Névrite périphérique	9 (28,10 %)	8 (25,00 %)	13 (38,20 %)
Paresthésie	7 (21,90 %)	9 (28,10 %)	12 (35,30 %)
Dépression	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Anxiété	4 (12,50 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Confusion	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	5 (14,70 %)
Somnolence	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Agitation	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Amnésie	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
<b>Respiratoire</b>			
Toux accrue	8 (25,00 %)	12 (37,50 %)	17 (50,00 %)
Épistaxis	2 (6,30 %)	10 (31,30 %)	15 (44,10 %)

Classe d'organe/Terme privilégié	Groupe témoin Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 32)	Groupe de traitement Bévacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (n = 34)
Dyspnée	11 (34,40 %)	14 (43,80 %)	14 (41,20 %)
Hémoptysie	2 (6,30 %)	9 (28,10 %)	4 (11,80 %)
Pharyngite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	9 (26,50 %)
Rhinite	0 (0,00 %)	8 (25,00 %)	7 (20,60 %)
Voix changée	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Sinusite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,40 %)	6 (18,80 %)	6 (17,60 %)
Bronchite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	4 (11,80 %)
Épanchement pleural	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>			
Alopécie	17 (53,10 %)	20 (62,50 %)	22 (64,70 %)
Éruption cutanée	3 (9,40 %)	11 (34,40 %)	8 (23,50 %)
Prurit	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	2 (5,90 %)
Acné	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
<b>Sensoriel</b>			
Altération du goût	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
<b>Génito-urinaire</b>			
Infection des voies urinaires	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	5 (14,70 %)
Cystite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)

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

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

**Tableau 10** Tous effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence  $\geq$  1 % dans les deux groupes de traitement de l'étude AVF4095g

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie	44 (18,9 %)	32 (13,0 %)
Leucopénie	15 (6,4 %)	13 (5,3 %)
Neutropénie	50 (21,5 %)	60 (24,3 %)
Thrombopénie	31 (13,3 %)	50 (20,2 %)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacicumab (n = 247)
Acouphène	2 (0,9 %)	3 (1,2 %)
<b>Troubles oculaires</b>		
Larmoiement accru	2 (0,9 %)	4 (1,6 %)
Vision trouble	2 (0,9 %)	7 (2,8 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Gêne abdominale	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Distension abdominale	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Douleurs abdominales	4 (1,7 %)	8 (3,2 %)
Constipation	25 (10,7 %)	30 (12,1 %)
Diarrhée	11 (4,7 %)	24 (9,7 %)
Sécheresse de la bouche	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	0 (0,0 %)	12 (4,9 %)
Douleur des gencives	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Glossodynie	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Hématochésie	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Nausées	36 (15,5 %)	57 (23,1 %)
Douleur buccale	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
Hémorragie rectale	3 (1,3 %)	6 (2,4 %)
Stomatite	6 (2,6 %)	13 (5,3 %)
Vomissements	11 (4,7 %)	23 (9,3 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Asthénie	5 (2,1 %)	5 (2,0 %)
Gêne thoracique	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Douleur thoracique	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Frissons	3 (1,3 %)	6 (2,4 %)
Fatigue	64 (27,5 %)	73 (29,6 %)
Maladie d'aspect grippal	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Inflammation des muqueuses	5 (2,1 %)	13 (5,3 %)
Œdème périphérique	4 (1,7 %)	9 (3,6 %)
Pyrexie	5 (2,1 %)	8 (3,2 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinite	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Sinusite	5 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Infection des voies urinaires	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention</b>		
Contusion	4 (1,7 %)	14 (5,7 %)
<b>Investigations</b>		

<b>Effets toxiques — Catégorie et terme</b>	<b>Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)</b>	<b>Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacicumab (n = 247)</b>
Hausse de l'alanine aminotransférase	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,3 %)	2 (0,8 %)
Hausse de la tension artérielle	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Baisse de l'hémoglobine	9 (3,9 %)	11 (4,5 %)
Baisse de la numération des neutrophiles	12 (5,2 %)	8 (3,2 %)
Baisse de la numération des plaquettes	8 (3,4 %)	10 (4,0 %)
Hausse du rapport protéines/créatinine dans l'urine	2 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Baisse de la numération leucocytaire	11 (4,7 %)	5 (2,0 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Baisse de l'appétit	14 (6,0 %)	15 (6,1 %)
Déshydratation	4 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Hypokaliémie	5 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	10 (4,3 %)	15 (6,1 %)
Spasmes musculaires	1 (0,4 %)	6 (2,4 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Myalgie	5 (2,1 %)	9 (3,6 %)
Douleurs aux extrémités	4 (1,7 %)	10 (4,0 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (1,3 %)	13 (5,3 %)
Dysgueusie	9 (3,9 %)	10 (4,0 %)
Céphalées	22 (9,4 %)	41 (16,6 %)
Hypoesthésie	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Neuropathie périphérique	7 (3,0 %)	8 (3,2 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	1 (0,4 %)	6 (2,4 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	7 (3,0 %)	49 (19,8 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Dysphonie	4 (1,7 %)	18 (7,3 %)
Dyspnée	7 (3,0 %)	10 (4,0 %)
Dyspnée à l'effort	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Épistaxis	24 (10,3 %)	106 (42,9 %)
Congestion nasale	2 (0,9 %)	5 (2,0 %)
Douleur oropharyngée	3 (1,3 %)	7 (2,8 %)

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacicumab (n = 247)
Rhinorrhée	4 (1,7 %)	17 (6,9 %)
Congestion des sinus	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	7 (3,0 %)	12 (4,9 %)
Sécheresse de la peau	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Ecchymose	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Érythème	3 (1,3 %)	4 (1,6 %)
Pétéchies	2 (0,9 %)	6 (2,4 %)
Prurit	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Éruption cutanée	14 (6,0 %)	17 (6,9 %)
Décoloration de la peau	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperpigmentation de la peau	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Thrombose veineuse profonde	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Bouffées de chaleur	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Hypertension	15 (6,4 %)	80 (32,4 %)
Thrombose	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)

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

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

**Tableau 11 Effets indésirables survenus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine traitées par bévacizumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule dans l'étude AVF4095g**

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacizumab (n = 247)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Thrombopénie	119 (51,1 %)	143 (57,9 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	68 (29,2 %)	95 (38,5 %)
Gastrite	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	1 (0,4 %)	17 (6,9 %)
Douleur des gencives	0 (0,0 %)	8 (3,2 %)
Glossodynie	0 (0,0 %)	8 (3,2 %)
Hémorroïdes	6 (2,6 %)	19 (7,7 %)
Nausées	153 (65,7 %)	179 (72,5 %)
Douleur buccale	3 (1,3 %)	13 (5,3 %)
Hémorragie rectale	10 (4,3 %)	21 (8,5 %)
Stomatite	16 (6,9 %)	38 (15,4 %)
Mal de dents	4 (1,7 %)	12 (4,9 %)
Vomissements	69 (29,6 %)	82 (33,2 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Douleur au point d'insertion du cathéter	5 (2,1 %)	14 (5,7 %)
Douleur thoracique	9 (3,9 %)	18 (7,3 %)
Fatigue	175 (75,1 %)	202 (81,8 %)
Inflammation des muqueuses	23 (9,9 %)	38 (15,4 %)
<b>Troubles immunitaires</b>		
Hypersensibilité au médicament	18 (7,7 %)	30 (12,1 %)
Allergie saisonnière	3 (0,4 %)	9 (3,6 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Cellulite	8 (3,4 %)	14 (5,7 %)
Grippe	1 (0,4 %)	9 (3,6 %)
Herpès buccal	2 (0,9 %)	9 (3,6 %)
Sinusite	21 (9,0 %)	36 (14,6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (12,0 %)	42 (17,0 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention</b>		
Contusion	21 (9,0 %)	43 (17,4 %)
<b>Investigations</b>		
Hausse de la tension artérielle	0 (0,0 %)	7 (2,8 %)
Baisse de l'hémoglobine	21 (9,0 %)	30 (12,1 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Hyperglycémie	17 (7,3 %)	23 (9,3 %)
Hyponatrémie	5 (2,1 %)	12 (4,9 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	44 (18,9 %)	69 (27,9 %)
Dorsalgie	31 (13,3 %)	51 (20,6 %)
Spasmes musculaires	14 (6,0 %)	21 (8,5 %)

Effets toxiques — Catégorie et terme	Groupe témoin carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Groupe de traitement carboplatine + gemcitabine + bévacicumab (n = 247)
Douleur musculosquelettique	15 (6,4 %)	21 (8,5 %)
Raideur musculosquelettique	1 (0,4 %)	9 (3,6 %)
Myalgie	32 (13,7 %)	42 (17,0 %)
Fasciite plantaire	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Amnésie	2 (0,9 %)	8 (3,2 %)
Étourdissements	39 (16,7 %)	57 (23,1 %)
Céphalées	70 (30,0 %)	120 (48,6 %)
Migraine	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété	18 (7,7 %)	29 (11,7 %)
Dépression	24 (10,3 %)	34 (13,8 %)
Insomnie	36 (15,5 %)	51 (20,6 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	8 (3,4 %)	49 (19,8 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	43 (18,5 %)	64 (25,9 %)
Dysphonie	8 (3,4 %)	33 (13,4 %)
Dyspnée	56 (24,0 %)	74 (30,0 %)
Épistaxis	33 (14,2 %)	135 (54,7 %)
Douleur oropharyngée	23 (9,9 %)	40 (16,2 %)
Rhinorrhée	9 (3,9 %)	25 (10,1 %)
Congestion des sinus	4 (1,7 %)	19 (7,7 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Sécheresse de la peau	6 (2,6 %)	13 (5,3 %)
Trouble ongulaire	1 (0,4 %)	7 (2,8 %)
Pétéchies	4 (1,7 %)	13 (5,3 %)
Prurit	27 (11,6 %)	35 (14,2 %)
Décoloration de la peau	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	9 (3,9 %)	15 (6,1 %)
Bouffées de chaleur	13 (5,6 %)	19 (7,7 %)
Hypertension	20 (8,6 %)	104 (42,1 %)

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

**Tableau 12 Tous effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de traitement de l’étude M022224**

Système/Terme privilégié	Groupe témoin chimiothérapie (n = 181)	Groupe de traitement chimiothérapie + bévacicumab (n = 179)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Neutropénie	46 (25,4 %)	52 (29,1 %)
Anémie	40 (22,1 %)	29 (16,2 %)
Leucopénie	25 (13,8 %)	21 (11,7 %)
Thrombopénie	12 (6,6 %)	10 (5,6 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Chimiothérapie (n = 181)</b>	<b>Groupe de traitement Chimiothérapie + bévacizumab (n = 179)</b>
Lymphopénie	7 (3,9 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles oculaires</b>		
Larmolement accru	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	8 (4,4 %)	14 (7,8 %)
Diarrhée	8 (4,4 %)	11 (6,1 %)
Vomissements	13 (7,2 %)	8 (4,5 %)
Constipation	9 (5,0 %)	6 (3,4 %)
Douleur au haut de l'abdomen	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Douleur abdominale	3 (1,7 %)	3 (1,7 %)
Stomatite aphteuse	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Dyspepsie	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,1 %)	2 (1,1 %)
Stomatite	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	38 (21,0 %)	41 (22,9 %)
Inflammation des muqueuses	10 (5,5 %)	20 (11,2 %)
Pyrexie	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Trouble de santé général	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œdème périphérique	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Asthénie	5 (2,8 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles immunitaires</b>		
Hypersensibilité	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Abcès dentaire	0 (0,0 %)	4 (2,2 %)
Infection	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Infection localisée	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Périonyxis	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Infection des voies urinaires	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)
Infection onguolaire	2 (1,1 %)	1 (0,6 %)
Bronchite	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Infection fongique buccale	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
<b>Investigations</b>		
Perte pondérale	4 (2,2 %)	6 (3,4 %)
Gamma-glutamyl transférase	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (2,2 %)	2 (1,1 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Baisse de l'appétit	10 (5,5 %)	8 (4,5 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Douleurs aux extrémités	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,7 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie sensorielle périphérique	11 (6,1 %)	30 (16,8 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	0 (0,0 %)	18 (10,1 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Chimiothérapie (n = 181)</b>	<b>Groupe de traitement Chimiothérapie + bévacicumab (n = 179)</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	0 (0,0 %)	9 (5,0 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Embolie pulmonaire	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire	8 (4,4 %)	19 (10,6 %)
Alopécie	11 (6,1 %)	15 (8,4 %)
Trouble ongulaire	1 (0,6 %)	7 (3,9 %)
Toxicité ongulaire	0 (0,0 %)	7 (3,9 %)
Onycholyse	3 (1,7 %)	7 (3,9 %)
Érythème	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Éruption cutanée	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Dystrophie ongulaire	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Lésion cutanée	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Ulcère de la peau	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Dermatite	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	0 (0,0 %)	31 (17,3 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ), tous grades confondus, survenus dans le groupe traité par bévacizumab en association avec le paclitaxel étaient la neutropénie, la fatigue, la neuropathie sensorielle périphérique, l'alopecie et l'hypertension. Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans le groupe sous paclitaxel seul étaient la neutropénie, la fatigue et la neuropathie sensorielle périphérique. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) survenus dans le groupe traité par bévacizumab en association avec la DLP étaient l'inflammation des muqueuses, la fatigue, la protéinurie, le syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire et l'hypertension. L'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe sous DLP seule était la fatigue.

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

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

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

**Tableau 13 Effets indésirables survenus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine traitées par bévacicumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule (par cohorte de chimiothérapie) dans l'étude M022224**

Système/Terme privilégié	Groupe témoin paclitaxel + placebo (n = 55)	Groupe de traitement paclitaxel + bévacizumab (n = 60)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Neutropénie	12 (21,8 %)	24 (40,0 %)
Leucopénie	6 (10,9 %)	9 (15,0 %)
Anémie	10 (18,2 %)	7 (11,7 %)
Thrombopénie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles oculaires</b>		
Larmoiement accru	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Conjonctivite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	8 (14,5 %)	7 (11,7 %)
Douleur au haut de l'abdomen	1 (1,8 %)	4 (6,7 %)
Stomatite aphteuse	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Subiléus	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Vomissements	7 (12,7 %)	2 (3,3 %)
Ascites	4 (7,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	21 (38,2 %)	20 (33,3 %)
Pyrexie	3 (5,5 %)	6 (10,0 %)
Inflammation des muqueuses	0 (0,0 %)	4 (6,7 %)
Détérioration de l'état de santé général	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Asthénie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hyperbilirubinémie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection	2 (3,6 %)	9 (15,0 %)
Infection des voies urinaires	4 (7,3 %)	6 (10,0 %)
Cystite	2 (3,6 %)	4 (6,7 %)
Bronchite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection liée au dispositif	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Sinusite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection des voies respiratoires	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Paclitaxel + placebo</b>	<b>Groupe de traitement Paclitaxel +</b>

	(n = 55)	bévacizumab (n = 60)
<b>Investigations</b>		
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Baisse de l'appétit	6 (10,9 %)	3 (5,0 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculosquelettique	4 (7,3 %)	3 (5,0 %)
Douleur osseuse	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie sensorielle périphérique	12 (21,8 %)	22 (36,7 %)
Céphalées	3 (5,5 %)	2 (3,3 %)
Paresthésie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Fistule vésicale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	0 (0,0 %)	5 (8,3 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Embolie pulmonaire	3 (5,5 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	8 (14,5 %)	12 (20,0 %)
Trouble onguilaire	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Onycholyse	3 (5,5 %)	7 (11,7 %)
Toxicité onguilaire	0 (0,0 %)	6 (10,0 %)
Dystrophie onguilaire	1 (1,8 %)	3 (5,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	3 (5,5 %)	12 (20,0 %)
Embolie veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie	8 (12,7 %)	11 (17,7 %)
Lymphopénie	4 (6,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur au haut de l'abdomen	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Subiléus	5 (7,9 %)	1 (1,6 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Inflammation des muqueuses	7 (11,1 %)	18 (29,0 %)
Asthénie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
Pyrexie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	3 (4,8 %)	5 (8,1 %)
Abcès dentaire	0 (0,0 %)	4 (6,5 %)
Cystite	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Bronchite	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Investigations</b>		
Perte pondérale	4 (6,3 %)	6 (9,7 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Paclitaxel + placebo (n = 55)</b>	<b>Groupe de traitement Paclitaxel + bévacizumab (n = 60)</b>
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Déshydratation	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculosquelettique	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie sensorielle périphérique	0 (0,0 %)	5 (8,1 %)
Céphalées	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	1 (1,6 %)	13 (21,0 %)
Hydronéphrose	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	0 (0,0 %)	4 (6,5 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire	8 (12,7 %)	17 (27,4 %)
Érythème	1 (1,6 %)	4 (6,5 %)
Dermatite	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	4 (6,3 %)	19 (30,6 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Neutropénie	25 (39,7 %)	21 (36,8 %)
Anémie	30 (47,6 %)	17 (29,8 %)
Leucopénie	13 (20,6 %)	9 (15,8 %)
Thrombopénie	12 (19,0 %)	8 (14,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	6 (9,5 %)	7 (12,3 %)
Nausées	3 (4,8 %)	7 (12,3 %)
Diarrhée	1 (1,6 %)	6 (10,5 %)
Constipation	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Vomissements	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Subiléus	3 (4,8 %)	4 (7,0 %)
Douleur au haut de l'abdomen	2 (3,2 %)	3 (5,3 %)
Iléus	0 (0,0 %)	3 (5,3 %)
Occlusion intestinale	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Mal de dents	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Ascites	4 (6,3 %)	1 (1,8 %)
Distension abdominale	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	12 (19,0 %)	14 (24,6 %)
Détérioration de l'état de santé général	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Inflammation des muqueuses	3 (4,8 %)	1 (1,8 %)
Pyrexie	5 (7,9 %)	1 (1,8 %)
Symptômes généralisés	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection	4 (6,3 %)	8 (14,0 %)
Infection des voies urinaires	6 (9,5 %)	4 (7,0 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin Paclitaxel + placebo (n = 55)	Groupe de traitement Paclitaxel + bévacicumab (n = 60)
Nasopharyngite	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
<b>Investigations</b>		
Perte pondérale	1 (1,6 %)	3 (5,3 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (6,3 %)	2 (3,5 %)
Gain pondéral	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (1,6 %)	5 (8,8 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Protéinurie	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée	4 (6,3 %)	6 (10,5 %)
Toux	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)

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

**Tableau 14** Résumé des effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence  $\geq 1$  % dans l'un des groupes de traitement de l'étude EORTC 26101

Système/Terme privilégié	Groupe témoin lomustine (n = 147)	Groupe de traitement bévacicumab + lomustine (n = 278)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	21 (14,3 %)	57 (20,5 %)
Vomissements	7 (4,8 %)	19 (6,8 %)
Stomatite	4 (2,7 %)	21 (7,6 %)
Constipation	8 (5,4 %)	15 (5,4 %)
Diarrhée	5 (3,4 %)	18 (6,5 %)
Douleur abdominale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Sécheresse de la bouche	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Parodontopathie	0 (0,0%)	6 (2,2 %)
Hémorragie buccale	0 (0,0%)	5 (1,8 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Douleur œsophagienne	0 (0,0%)	4 (1,4 %)
Dyspepsie	2 (1,4 %)	1 (0,4 %)
Hémorroïdes	0 (0,0%)	3 (1,1 %)
Hémorragie rectale	0 (0,0%)	3 (1,1 %)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>		
Fatigue	51 (34,7 %)	143 (51,4 %)
Malaise	3 (2,0 %)	8 (2,9 %)
Œdème périphérique	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Pyrexie	0 (0,0%)	5 (1,8 %)
<b>Troubles immunitaires</b>		
Hypersensibilité	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Zona	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)

<b>Système/Terme privilégié</b>	<b>Groupe témoin Lomustine (n = 147)</b>	<b>Groupe de traitement Bévacizumab + lomustine (n = 278)</b>
Infection pulmonaire	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Infection de plaie	0 (0.0%)	4 (1,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention</b>		
Complication de la cicatrisation des plaies	0 (0.0%)	5 (1,8 %)
Dehiscence de plaie	0 (0.0%)	4 (1,4 %)
<b>Investigations</b>		
Perte pondérale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Élévation de la gamma-glutamyl transférase	2 (1,4 %)	3 (1,1 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Baisse de l'appétit	4 (2,7 %)	26 (9,4 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	1 (0,7 %)	12 (4,3 %)
Myalgie	1 (0,7 %)	7 (2,5 %)
Faiblesse musculaire	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	3 (2,0 %)	12 (4,3 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (0,7 %)	11 (4,0 %)
Dysgueusie	0 (0.0%)	7 (2,5 %)
Étourdissements	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Hémorragie intracrânienne	0 (0.0%)	5 (1,8 %)
Neuropathie motrice périphérique	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	1 (0,7 %)	34 (12,2 %)
Embolie pulmonaire	0 (0.0%)	13 (4,7 %)
Dysphonie	0 (0.0%)	9 (3,2 %)
Dyspnée	1 (0,7 %)	8 (2,9 %)
Toux	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Rhinite allergique	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Pneumonite	3 (2,0 %)	0 (0.0%)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Prurit	1 (0,7 %)	8 (2,9 %)
Éruption cutanée maculopapuleuse	3 (2,0 %)	6 (2,2 %)
Alopécie	1 (0,7 %)	6 (2,2 %)
Sécheresse de la peau	0 (0.0%)	5 (1,8 %)
Dermatite acnéiforme	0 (0.0%)	3 (1,1 %)
Érythème	2 (1,4 %)	0 (0.0%)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	2 (1,4 %)	65 (23,4 %)
Embolie	0 (0.0%)	10 (3,6 %)

L'ensemble des effets indésirables a été recueilli auprès de 425 patients admis à l'étude EORTC 26101 et ayant reçu la lomustine en monothérapie ou bévacizumab associé à la lomustine. Tous les patients impliqués dans l'étude avaient présenté une première progression de la maladie après la radiothérapie concomitante/chimiothérapie adjuvante administrée pour le traitement du glioblastome. Parmi les patients ayant abandonné l'un des traitements à l'étude en raison d'effets indésirables, 21,9 % étaient dans le groupe bévacizumab-lomustine,

comparativement à 10,2 % des patients du groupe lomustine. Parmi les patients ayant reçu bévacizumab-lomustine (N = 278), les effets indésirables les plus fréquents (quel que soit leur lien avec le médicament) de tout grade ( $\geq 20$  %) comprenaient la fatigue (61,9 %), l'hypertension (33,1 %), les céphalées (31,7 %), les nausées (24,5 %) et les crises convulsives (23,7 %). Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés le plus souvent et dont le taux d'incidence était d'au moins 2 %, comprenaient l'hypertension (15,1 %), les crises convulsives (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %).

### **Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables graves au médicament**

Les réactions indésirables suivantes, signalées en fonction des critères NCI-CTC (critères communs de toxicité) pour l'évaluation de la toxicité, ont été observées chez les patients traités par bévacizumab.

#### **Troubles cardiovasculaires**

##### **Hypertension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**

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

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

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

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

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

Ces symptômes disparaissent ou s'atténuent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques.

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

### Thromboembolie (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

#### *Thromboembolie artérielle*

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

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

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

Dans l'étude AVF4095g, 2,4 % des patientes traitées par bévacizumab et 0,4 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des événements thromboemboliques artériels, dont la plupart étaient de grade 3 (1,6 % dans le groupe sous bévacizumab et 0,0 % dans le groupe sous chimiothérapie). Une patiente du groupe bévacizumab a également présenté un infarctus du myocarde de grade 4 que l'investigateur a jugé non lié aux médicaments à l'étude.

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

#### *Thromboembolie veineuse*

Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale des accidents

thromboemboliques veineux se situait entre 2,8 et 17,3 % dans les groupes recevant bévacizumab, et entre 3,2 et 15,6 % dans les groupes recevant uniquement la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques veineux incluaient des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Des accidents thromboemboliques veineux de grade 3 à 5 ont été signalés chez tout au plus 7,8 % des patients traités par une chimiothérapie en association avec bévacizumab, comparativement à un maximum de 4,9 % chez les patients recevant une chimiothérapie seule.

Dans l'étude AVF4095g, 8,1 % des patientes traitées par bévacizumab et 4,3 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des événements thromboemboliques veineux. Des événements thromboemboliques veineux de grade  $\geq 3$  ont été notés chez 4,5 % des patientes traitées par bévacizumab et 2,6 % des patientes traitées par chimiothérapie.

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

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

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

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

Dans les essais cliniques sur bévacizumab, des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été observés en rapport avec toutes les indications étudiées jusqu'à présent en oncologie, mais surtout chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Dans l'étude AVF4095g, des cas d'ICC de grade  $\geq 3$  ont été observés chez deux patientes de chaque groupe de traitement. Cela dit, le taux d'ICC (peu importe le grade) était plus élevé dans le groupe sous bévacizumab (2,0 %) comparativement au groupe témoin (0,9 %), et 12,6 % des patientes du groupe bévacizumab ont présenté des réactions indésirables de nature cardiaque (peu importe le grade), comparativement à 9,0 % des patientes du groupe témoin. Dans l'étude AVF2119g, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec la capécitabine, contre 0,5 % chez les patientes traitées par la capécitabine en monothérapie. Dans l'étude E2100, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec le paclitaxel, contre 0,3 % chez les patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie. Dans l'étude BO17708, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus allait de 0 à 1,2 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec le docétaxel, contre 0 % dans le groupe sous docétaxel. Dans l'étude AVF3694g, l'incidence d'ICC de grade 3 ou plus était de 2,0 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec des taxanes, contre 0 % chez les patientes recevant uniquement des taxanes, de 2,9 % chez les patientes recevant bévacizumab avec des anthracyclines contre 0 %

chez celles recevant uniquement des anthracyclines, et de 1 % chez les patientes traitées par bévacizumab en association avec la capécitabine contre 0,5 % chez les patientes recevant uniquement la capécitabine.

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

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

Dans un essai clinique comptant des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bévacizumab avec une dose cumulative de doxorubicine excédant 300 mg/m<sup>2</sup>, on a observé une incidence accrue d'ICC. Cet essai clinique de phase III comparait un protocole comprenant rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) plus bévacizumab à un protocole R-CHOP sans bévacizumab. Même si, dans les deux groupes, l'incidence de l'ICC était supérieure à l'incidence observée antérieurement avec un traitement par la doxorubicine, le taux était plus élevé dans le groupe sous protocole R-CHOP plus bévacizumab. Ces résultats portent à croire qu'il faut envisager une surveillance clinique étroite à l'aide des évaluations cardiaques appropriées, comme la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, chez les patients recevant des doses cumulatives de doxorubicine supérieures à 300 mg/m<sup>2</sup> en association avec du bévacizumab.

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

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

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

D'autres types de fistules dans des régions de l'organisme autres que le tractus gastro-intestinal (p. ex. fistules œso-trachéales, bronchopleurales et biliaires) ont été rarement observés (entre ≥ 0,1 % et < 1 %) dans les diverses indications. On a également signalé des fistules lors de l'utilisation du produit après sa mise sur le marché.

Des fistules ont été signalées à divers moments pendant le traitement, entre une semaine et plus d'un an après le début du traitement par bévacizumab; la plupart des fistules sont apparues dans les 6 premiers mois du traitement.

### **Troubles gastro-intestinaux**

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

Le bévacizumab a été associé à des cas graves de perforation ou de fistule gastro-intestinale. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés dans les essais cliniques à une incidence inférieure à 1 % chez des patients atteints de cancer du sein métastatique ou de

cancer du poumon non squameux et à petites cellules, à une incidence pouvant atteindre 2 % chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et à une incidence ne dépassant pas 2,7 % (y compris les fistules et les abcès gastro-intestinaux) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Environ un tiers des cas graves de perforation gastro-intestinale se sont terminés par le décès du patient, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de tous les patients traités par bévacizumab.

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, des perforations gastro-intestinales (peu importe le grade) ont été signalées chez 3,2 % des patientes; toutes ces patientes avaient des antécédents de radiothérapie pelvienne. L'emploi de VEGZELMA n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

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

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

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

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

## Troubles génito-urinaires

### Insuffisance ovarienne

Dans une sous-étude, on a évalué l'incidence des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie comme une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, des taux de FSH  $\geq 30$  mUI/ml et un résultat négatif à un test de grossesse par mesure de la  $\beta$ -HCG sérique, (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**). Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été signalés à une fréquence plus élevée chez des patientes recevant du bévacizumab (39,0 % vs 2,6 %). L'âge ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de l'insuffisance ovarienne chez des patientes affectées de façon aléatoire pour recevoir le protocole mFOLFOX6 + bévacizumab par rapport aux patientes affectées de façon aléatoire pour recevoir le protocole mFOLFOX6. Les conclusions concernant le lien entre l'âge et le risque d'insuffisance ovarienne doivent être interprétées avec prudence, en raison du faible

nombre de patientes atteintes d'insuffisance ovarienne dans cette sous-étude. Après arrêt du traitement par bévacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez une majorité de femmes (86 %). On ne connaît pas les effets à long terme du traitement par le bévacizumab sur la fertilité.

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

Dans les essais cliniques, la protéinurie était très fréquente et a été signalée chez jusqu'à 38 % des patients recevant bévacizumab. La protéinurie variait en intensité, allant de la protéinurie à l'état de traces, cliniquement asymptomatique et passagère, au syndrome néphrotique. Une protéinurie de grade 3 a été signalée chez tout au plus 8,1 % des patients traités, et une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patients traités. Dans l'étude AVF4095g, une proportion plus élevée de patientes du groupe bévacizumab (21,5 %) ont présenté une protéinurie comparativement au groupe sous chimiothérapie (4,3 %). Une protéinurie de grade  $\geq 3$  a été signalée chez 10,9 % des patientes du groupe sous bévacizumab et 0,9 % des patientes du groupe sous chimiothérapie.

Dans l'ensemble des études, les taux de protéinurie de grade 3 ou 4 allaient de 0,7 à 7,4 %. Dans une analyse exploratoire combinée portant sur 8 273 patients traités dans sept essais cliniques avec répartition aléatoire, 5,4 % des patients (271 sur 5 037) traités par bévacizumab en association avec une chimiothérapie ont présenté une protéinurie de grade  $\geq 2$ . Ces cas se sont résorbés chez 74,2 % des patients (201 sur 271). On a repris le traitement par bévacizumab chez 41,7 % des patients (113 sur 271). Sur ces 113 patients, 47,8 % (54 sur 113) ont présenté un second épisode de protéinurie de grade  $\geq 2$ .

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

### **Troubles hématologiques**

#### Hémorragie (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

##### *Hémorragie du SNC*

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

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

Dix essais cliniques randomisés et contrôlés de phase III portant sur divers cas avancés ou métastatiques de cancer colorectal, de cancer du rein, de CPNPC, de cancer du sein et de cancer du pancréas ont été menés chez 8 036 patients au total. On a noté une incidence d'hémorragies intracrâniennes (tous les grades<sup>6</sup>) de 0 % à < 1 % dans les groupes témoins et les groupes recevant le bévacizumab. Par ailleurs, l'incidence des manifestations de grade 5 variait entre 0 % et < 1 % dans les groupes témoins et les groupes recevant le bévacizumab.

#### *Hémorragie non liée au SNC*

Dix-huit patients (dans les études menées chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC]) ont cessé au moins une composante du traitement à l'étude prématurément en raison d'une hémorragie. Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale d'hémorragies de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC se situait entre 0,4 % et 6,9 % chez les patients traités par bévacizumab, comparativement à une incidence de 0 à 4,5 % des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie. Les hémorragies observées au cours des études cliniques sur bévacizumab étaient principalement des hémorragies liées à la tumeur (voir ci-dessous) et des hémorragies cutanéomuqueuses mineures (p. ex. épistaxis).

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

#### *Hémorragies liées à la tumeur*

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

---

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

Chez les patients atteints d'un CPNPC où l'histologie ne révélait pas la prédominance de cellules squameuses, on a observé des effets hémorragiques pulmonaires de tous grades à une fréquence pouvant atteindre 9 % avec le traitement par bévacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à une fréquence de 5 % chez les patients recevant la chimiothérapie seulement. On a observé des effets hémorragiques pulmonaires de grade 3 à 5 chez 2,3 % au plus des patients recevant bévacizumab en association avec une chimiothérapie et chez < 1 % des patients recevant la chimiothérapie seulement. Les hémorragies pulmonaires ou hémoptysies de grade 3 à 5 peuvent survenir soudainement et, dans jusqu'à deux tiers des cas, ces manifestations ont mené au décès du patient.

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

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

Dix essais cliniques randomisés et contrôlés de phase III portant sur divers cas avancés ou métastatiques de cancer colorectal, de cancer du rein, de CPNPC, de cancer du sein et de cancer du pancréas ont été menés chez 8 036 patients au total. On a noté une incidence de saignements gastro-intestinaux (de tous les grades<sup>7</sup>) de < 1 % à 9 % dans les groupes témoins et de 1 % à 10 % dans les groupes recevant le bévacizumab. Par ailleurs, l'incidence des effets de grade 5 variait entre 0 % et < 1 % dans les groupes témoins et de 0 % à 1 % dans les groupes recevant le bévacizumab.

#### *Hémorragies cutanéomuqueuses*

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

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

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

Un taux accru de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non de neutropénie grave, avec une issue fatale dans certains cas, a été observé chez les patients traités avec certains types de schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques/myélosuppresseurs administrés en association avec le bévacizumab, comparativement à la chimiothérapie administrée seule. Ces hausses ont été principalement observées chez des patients atteints de

---

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

cancer du poumon non à petites cellules de l'étude ECOG4599 traités par carboplatine + paclitaxel en association avec du bévacizumab (26,2 % dans le groupe recevant du bévacizumab vs 17,2 % dans le groupe recevant la chimiothérapie) et également en association avec des agents chimiothérapeutiques myélosuppresseurs utilisés pour traiter le cancer colorectal métastatique (19,7 % dans le groupe recevant du bévacizumab vs 13,6 % dans le groupe recevant la chimiothérapie dans l'étude AVF2107g). Dans l'étude AVF4095g, les taux d'incidence rapportés étaient de 58,3 % (144/247) dans le groupe sous bévacizumab contre 53,2 % (124/233) dans le groupe sous chimiothérapie seule pour l'ensemble des événements (peu importe le grade) et de 8,1 % (20/247) contre 5,2 % (12/233) pour les événements de grade  $\geq 3$ .

Dans tous les essais cliniques sur bévacizumab, les fréquences de décès attribuables à la neutropénie ou à une infection survenant dans les 21 jours après la dernière dose de bévacizumab dans le cadre du traitement de l'étude étaient généralement faibles. Dans les essais sur le carcinome colorectal métastatique, la fréquence des cas mortels de neutropénie et d'infection était de 0,9 % et de 1,3 %, respectivement, chez les patients traités par bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les événements survenus chez les patients traités par bévacizumab incluaient : septicémie, fasciite nécrosante, abcès péritonéal et péritonite. Dans l'étude AVF3708, un essai non comparatif ayant mené à l'approbation de bévacizumab dans le traitement du glioblastome multiforme, sur les 163 patients traités par bévacizumab, un (0,6 %) est décédé en raison d'une infection neutropénique. Dans les essais sur le cancer du poumon non à petites cellules, les fréquences de décès attribuables à la neutropénie et à une infection étaient de 1,0 % et de 0,3 %, respectivement, chez les patients traités par bévacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les événements survenus chez les patients traités par bévacizumab incluaient : infection neutropénique, neutropénie fébrile, infection, infection des voies respiratoires, pneumonie, bronchopneumonie et empyème. Aucun décès dû à une neutropénie et à une infection n'a été signalé dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire dans les 21 jours suivant la dernière dose du traitement à l'étude.

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

### Thrombopénie

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

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

Dans l'étude AVF4095g, des cas de thrombopénie de tout grade (57,9 %, 143/247) et de grade  $\geq 3$  (40,1 %, 99/247) ont été observés avec bévacicumab. Au total, 262 patients ont présenté au moins une thrombopénie et/ou un épisode de saignement. Sur ce nombre, 114 patients ont eu au moins un épisode de saignement accompagné de thrombopénie ou faisant suite à une thrombopénie; le taux de saignement était plus élevé dans le groupe sous bévacicumab + chimiothérapie (56,6 %) comparativement au groupe sous placebo + chimiothérapie (27,7 %). Le délai médian avant la survenue de la thrombopénie (peu importe le grade) était de 3,6 mois dans le groupe sous bévacicumab et de 4,9 mois dans le groupe sous chimiothérapie, et le délai avant la résolution de la thrombopénie était plus long dans le groupe sous bévacicumab (2,3 mois) que dans le groupe sous chimiothérapie (0,8 mois).

### **Hypersensibilité, réactions à la perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**

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

Les réactions liées à la perfusion signalées dans les essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance incluent hypertension, crises hypertensives accompagnées de signes et symptômes neurologiques, respiration sifflante, désaturation en oxygène, hypersensibilité de grade 3, douleur thoracique, céphalées, frissons et diaphorèse. Dans l'étude AVF4095g, des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité de tout grade ont été signalées chez une proportion plus élevée de patientes traitées par bévacicumab en association avec la chimiothérapie (19 %; 47/247) que de patientes traitées par la chimiothérapie en association avec un placebo (13,3 %; 31/233). Dans les deux groupes de traitement, la majorité des événements étaient de grade 1 ou 2. De même, une incidence plus élevée de réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 a été observée dans le groupe sous bévacicumab en association avec la chimiothérapie (6,5 %; 16/247) comparativement au groupe sous chimiothérapie seule (3,9 %; 9/233).

### **Décès**

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

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

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

Dans le cas du cancer de l'ovaire, des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 0,4 % des patientes traitées par bévacicumab et une chimiothérapie et 0,4 % des patientes traitées par une chimiothérapie seule.

Dans un essai sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, un total de cinq patientes du groupe sous bévacizumab et une patiente du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Une patiente de chaque groupe a présenté une réaction indésirable de grade 5 en cours de traitement (hémorragie intracrânienne dans le groupe sous bévacizumab et infarctus aigu du myocarde dans le groupe sous chimiothérapie). Dans le groupe sous bévacizumab, les autres causes de décès survenant au-delà de 21 jours après la dernière dose du traitement de l'étude comprenaient une septicémie, une insuffisance respiratoire et une réaction indésirable non précisée. Par ailleurs, une autre patiente du groupe sous bévacizumab et deux autres patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées de causes inconnues. Dans un essai sur le cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine, neuf patientes du groupe sous bévacizumab et six patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Dans le groupe recevant bévacizumab en association avec la chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient une pneumonie par aspiration (2 patientes), une septicémie (2 patientes), un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiopulmonaire, un trouble gastro-intestinal, une détérioration de l'état de santé général et un état de choc. Dans le groupe sous chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient un choc septique (2 patientes), une insuffisance cardiaque, une défaillance de plusieurs organes, une péritonite et une hémorragie gastro-intestinale (cette dernière étant survenue après que la patiente soit passée, par permutation, au bévacizumab en monothérapie).

## Conditions périopératoires

### Cicatrisation de plaies (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

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

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

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

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

## **Immunogénicité**

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire à bévacizumab. Dans les essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du carcinome du colon, 14 des 2 233 patients évaluable (0,63 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps anti-bévacizumab produits en cours de traitement effectué par dosage par électrochimiluminescence (ECL). Sur ces 14 patients, trois ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-bévacizumab par épreuve d'absorption immunoenzymatique (ELISA). La signification clinique de ces réactions se manifestant par des anticorps antibévacizumab reste à établir. Aucun échantillon n'a été recueilli dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine ni dans l'étude MO2224 sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine pour l'évaluation des anticorps humains antihumains (HAAA).

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

## **Perforations de la cloison nasale**

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

## **Populations particulières**

### **Sexe**

Dans les études cliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules métastatique, comparativement aux patients, hommes ou femmes, recevant une chimiothérapie, les patientes traitées par bévacizumab couraient un risque accru de présenter les réactions indésirables de grade 3 suivantes : fatigue, douleur abdominale et hypertension. Les réactions indésirables de grade 1 ou 2 n'étaient pas relevées.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Au cours des essais cliniques randomisés, un âge supérieur à 65 ans a été associé à un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels, y compris les AVC, les AIT et les IM, une protéinurie, une leucopénie de grade 3 ou 4, une neutropénie, une thrombopénie, de la diarrhée et de la fatigue, comparativement aux patients âgés de 65 ans ou moins traités par bévacizumab (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On a aussi observé, à une fréquence accrue chez les patients ayant plus de 65 ans, les réactions suivantes : nausées de tous grades et céphalées.

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

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

### 8.3 Réactions indésirables moins fréquentes de l'essai clinique

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

**Sang/Moelle osseuse** : Hémoglobine.

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

**Cardiovasculaire (générale)** : Fonction ventriculaire gauche, œdème, troponine I cardiaque, cardiaque-autre, épanchement péricardique/péricardite, troponine T cardiaque.

**Coagulation** : Toute toxicité, temps de céphaline, temps de Quick.

**Symptômes constitutionnels** : Perte de poids.

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

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

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

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

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

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

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

**Musculo-squelettique** : Ostéonécrose.

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

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

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

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

**Rénale/génito-urinaire** : Créatinine, incontinence, insuffisance rénale, rénale/GU-autre, rétention urinaire.

**Syndromes** : Toute toxicité, syndromes-autre.

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

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

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

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

**Troubles endocriniens** : diabète sucré, hypothyroïdie.

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

**Troubles métaboliques/nutritionnels** : alcalose, bilirubinémie, créatinine accrue, hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypovolémie, alcalose respiratoire, amylase accrue, hyperkaliémie, trouble calcique, pertes électrolytiques, gain de poids.

---

**Troubles musculo-squelettiques** : trouble articulaire, fracture pathologique, trouble tendineux, secousses musculaires.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Épreuves de laboratoire** : gain pondéral.

**Trouble des systèmes sanguin et lymphatique** : neutropénie fébrile, purpura thrombopénique thrombotique.

**Troubles cardiaques** : dysfonction ventriculaire gauche, palpitations.

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

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : déshydratation, hyperglycémie.

**Troubles psychiatriques** : état confusionnel, insomnie.

**Troubles hépatobiliaires** : hypertension porte.

**Troubles immunitaires** : réaction anaphylactique.

#### **8.4 Anomalies des examens de laboratoire : Résultats hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

##### Anomalies des examens de laboratoire

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

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

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

## 8.5 Réactions indésirables observées après la mise sur le marché du médicament

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

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

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

\*\*Des cas d'ostéonécrose observés chez les enfants et les adolescents lors d'essais cliniques non menés par la compagnie ont été repérés dans les données de pharmacovigilance; étant donné que ni le grade selon les critères NCI-CTC ni le taux d'incidence de ces réactions ne figuraient dans les données publiées, ces cas ont été ajoutés à la section portant sur les données recueillies après la mise sur le marché du produit.

Des cas d'insuffisance rénale, d'état septique, de neutropénie fébrile et de fistule non gastro-intestinale ont été signalés après la mise sur le marché de bévacizumab en association avec la chimiothérapie.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Dans l'étude AVF2107g, les concentrations d'irinotécan des patients recevant l'association IFL (irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine) seule étaient semblables à celles des patients recevant l'IFL en association avec bévacizumab. Or, les concentrations de SN38, le métabolite actif de l'irinotécan, ont été analysées chez un sous-groupe de patients, soit environ 30 sujets par groupe de traitement. Les concentrations de SN38 étaient 33 % plus élevée en moyenne chez les patients recevant l'IFL en association avec bévacizumab par rapport à l'IFL seule. Compte tenu de la forte variabilité entre les patients et de la taille limitée de l'échantillon, on n'a pas élucidé si la hausse observée des taux de SN38 est imputable à bévacizumab. Une légère hausse des cas de diarrhée et de leucopénie (réputées être des réactions indésirables à l'irinotécan) ainsi que davantage de réductions posologiques de l'irinotécan ont été signalées chez les patients sous IFL + bévacizumab. Une modification posologique de l'irinotécan conforme aux renseignements thérapeutiques sur l'irinotécan s'impose en cas de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie graves chez des patients recevant une association de VEGZELMA et d'irinotécan.

#### **Malade de sunitinib**

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

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

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

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

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infections avec ou sans neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés, principalement chez des

patients atteints de CPNPC sous thérapies à base de sels de platine ou de taxanes.

### **Anticorps monoclonaux anti-EGFR en association avec des schémas chimiothérapeutiques contenant du bévacicumab**

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre ces agents. Il ne faut pas administrer d'anticorps monoclonaux anti-EGFR pour le traitement du CCRm en association avec une chimiothérapie contenant du bévacicumab.

### **Radiothérapie**

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

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Bévacicumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique. Le bévacicumab comporte des régions humaines constantes avec les régions de fixation à l'antigène d'un anticorps murin humanisé qui se lie au VEGF. Le bévacicumab est produit par technologie de l'ADN recombinant, dans un système d'expression de cellules mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois), purifiée par un processus comprenant des étapes spécifiques d'inactivation et d'élimination virales. Le bévacicumab est composé de 214 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 149 000 daltons.

Le bévacicumab inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 et KDR, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui inhibe la croissance tumorale.

### **10.2 Pharmacodynamie**

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

### 10.3 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques sur le bévacizumab proviennent de huit essais cliniques menés auprès de patients présentant des tumeurs solides. Dans tous les essais cliniques, le bévacizumab était administré en perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion dépend de la tolérabilité, la première perfusion étant administrée en 90 minutes. Dans la première étude de phase I, la pharmacocinétique du bévacizumab était linéaire à des doses variant de 1 à 10 mg/kg.

#### **Distribution :**

D'après l'analyse pharmacocinétique par population des données de 491 sujets ayant reçu le bévacizumab une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 3 semaines à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, le volume du compartiment central (V<sub>c</sub>) était de 2,66 L et de 3,25 L chez les sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Les résultats indiquent aussi qu'après correction pour le poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient un V<sub>c</sub> plus important (+22 %) que les sujets de sexe féminin.

#### **Métabolisme :**

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

#### **Élimination :**

La clairance du bévacizumab était de 0,207 l/jour et de 0,262 l/jour chez les sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Le V<sub>c</sub> et la clairance correspondent à une demi-vie initiale de 1,4 jour et à une demi-vie terminale de 20 jours chez les sujets de sexe féminin et de 19 jours chez les sujets de sexe masculin. Cette demi-vie est conforme à la demi-vie d'élimination terminale de l'IgG endogène humaine, qui est de 18 à 23 jours. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique par population indiquaient qu'après correction pour le poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient une clairance du bévacizumab plus élevée (+26 %) que celle des sujets de sexe féminin. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Il n'y avait aucune corrélation entre la clairance du bévacizumab et l'âge du sujet. Chez les patients ayant un faible taux d'albumine ( $\leq 29$  g/dl) et un taux élevé de phosphatase alcaline ( $\geq 484$  U/l) (tous deux marqueurs de la gravité de la maladie), la clairance du bévacizumab était environ 20 % plus rapide que chez les patients ayant des valeurs médianes aux examens de laboratoire.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

La pharmacocinétique du bévacizumab par population a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques'. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative dans la pharmacocinétique du bévacizumab en fonction de l'âge lorsque le poids

corporel était pris en considération.

**Insuffisance hépatique :**

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

**Insuffisance rénale :**

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

**Ne pas congeler. Ne pas agiter.**

VEGZELMA (évacizumab) ne contient aucun agent de conservation antimicrobien; par conséquent, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée sur une période de 60 jours maximum, à une température de 2 à 8 °C après dilution et une période de 7 jours maximum à des températures ne dépassant pas 30 °C dans une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour injection. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas le cas, la responsabilité des délais et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur, et ceux-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

### **Élimination des médicaments inutilisés ou périmés**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

S.O.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom commercial :	Bévacizumab pour injection
Nom chimique :	évacizumab Anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Le bévacizumab est un anticorps hautement purifié d'environ 149 000 daltons.

Formule développée :

**Heavy Chain:**

```
1  EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
51  INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
101 HYYGSSHWFY DVWGQGTLVV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
201 TQTYI CNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLEP
251 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDEPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
301 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYCKVVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
351 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDAVEWESN GPENNYKTT
401 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG
451  PG (K*)
```

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

**Light Chain:**

```
1  DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
51  TSSLHSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLOP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
201 LSSPVTKSFN RGECHC
```

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

Norme pharmaceutique : Reconnue

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les études cliniques menées en soutien de la similarité entre VEGZELMA et le médicament biologique de référence incluaient les sections suivantes :

- Une étude de phase I comparative pharmacocinétique (PK) CT-P16 1.1 chez des sujets en bonne santé;
- Une étude de phase III comparative sur l'efficacité et l'innocuité CT-P16 3.1 chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non squameux (CPNPCs).

La présentation de la ou des conceptions de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients recrutés dans chaque étude clinique sont présentés dans le Tableau 15.

**Tableau 15 Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients**

Étude n°	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude (n) par groupe de traitement	Sexe (%) et âge moyen (tranche d'âge) par groupe de traitement
CT-P16 1.1	Étude de phase I randomisée, à double insu, à trois groupes, en parallèle, à dose unique sur sujets de sexe masculin en bonne santé	<p><u>VEGZELMA :</u> Dose unique de 5 mg/kg en perfusion I.V. pendant 90 minutes</p> <p><u>AVASTIN UE :</u> Dose unique de 5 mg/kg en perfusion I.V. pendant 90 minutes</p> <p><u>AVASTIN US :</u> Dose unique de 5 mg/kg en perfusion I.V. pendant 90 minutes</p>	<p><u>VEGZELMA :</u> Randomisés : 47</p> <p><u>AVASTIN UE :</u> Randomisés : 49</p> <p><u>AVASTIN US :</u> Randomisés : 48</p>	<p><u>VEGZELMA :</u> Hommes : 47 (100,0 %) Âge : 28,5 (19-53)</p> <p><u>AVASTIN UE :</u> Hommes : 49 (100,0 %) Âge : 28,5 (21-52)</p> <p><u>AVASTIN US :</u> Hommes : 48 (100,0 %) Âge : 26,5 (20-52)</p>
CT-P16 3.1	Étude de phase III randomisée, à double insu et à groupes parallèles, contrôlée par médicament actif chez des patients atteints d'un CPNPCs métastatique ou récidivant	<p><b>Période d'induction de l'étude</b></p> <p><u>Bévacicumab :</u> 15 mg/kg en perfusion I.V. le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines</p> <p><u>Paclitaxel :</u> 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines</p> <p><u>Carboplatine :</u></p>	<p><u>VEGZELMA :</u> Randomisés : 342</p> <p><u>AVASTIN UE :</u> Randomisés : 347</p>	<p><u>VEGZELMA :</u> Hommes : 223 (65,2 %) Femmes : 119 (34,8 %) Âge : 61,3 (32-82)</p> <p><u>AVASTIN UE :</u> Hommes : 222 (64,0 %) Femmes : 125 (36,0 %) Âge : 61,5 (26-82)</p>

Étude n°	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude (n) par groupe de traitement	Sexe (%) et âge moyen (tranche d'âge) par groupe de traitement
		ASC = 6 en perfusion I.V. le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines  <b>Période d'entretien de l'étude</b> <u>Bévacizumab :</u> 15 mg/kg en perfusion I.V. le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines		

ASC = aire sous la courbe; UE = Union européenne; I.V. = intraveineuse; n = nombre de patients; CPNPCns = cancer du poumon non à petites cellules non squameux; PK = pharmacocinétique; US = États-Unis

## 14.2 Résultats de l'étude

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

## 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

### Pharmacocinétique

L'étude de pharmacocinétique (PK) (CT-P16 1.1) a démontré que les IC à 90 % du médicament par rapport au médicament de référence relativement à l'ASC<sub>I</sub>, à l'ASC<sub>T</sub> et à C<sub>max</sub> répondaient aux critères préspecifiés de la similarité pharmacocinétique entre 80,0 % et 125,0 % dans le cadre des comparaisons de VEGZELMA avec AVASTIN UE (Tableau 16).

**Tableau 16 Analyse des principaux paramètres de la PK dans l'étude CT-P16 1.1**

<b>Bévacizumab (1 x 5 mg/kg) À partir des données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	VEGZELMA <sup>1</sup>	AVASTIN UE <sup>2</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques <sup>3</sup>	IC à 90 % du rapport
ASC <sub>T</sub> (h·µg/ml)	40757,9 41142,8 (13,8)	39133,0 39412,0 (11,8)	104,3	99,7 – 109,2
ASC <sub>I</sub> (h·µg/ml)	41608,5 42034,9 (14,4)	40095,9 40413,4 (12,4)	103,9	93,1 à 102,5
C <sub>max</sub> (µg/ml)	116,0 117,2 (15,2)	113,1 114,1 (13,5)	103,0	99,2 à 109,0
T <sub>max</sub> (h) <sup>4</sup>	2,9 (73,2)	2,8 (70,1)	S.O.	S.O.
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>4</sup>	442,5 (17,8)	438,8 (18,6)	S.O.	S.O.

<sup>1</sup> VEGZELMA (n = 45 pour ASC<sub>T</sub>, ASC<sub>I</sub>, T<sub>1/2</sub>, n = 46 pour C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)

<sup>2</sup> AVASTIN UE (n = 46 pour ASC<sub>I</sub>, T<sub>1/2</sub>, n = 47 pour ASC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)

<b>Bévacizumab</b> <b>(1 x 5 mg/kg)</b> <b>À partir des données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	VEGZELMA <sup>1</sup>	AVASTIN UE <sup>2</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques <sup>3</sup>	IC à 90 % du rapport

<sup>3</sup> Le rapport des moyennes géométriques a été calculé par la différence de transformation confirmée des moindres carrés calculée en utilisant un modèle ANCOVA avec le traitement comme effet fixe et un poids corporel (< 70 kg vs ≥ 70 kg) évalué au Jour -1 et le centre d'étude comme covariables.

<sup>4</sup> T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement.

ASC<sub>I</sub> = aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps, de T<sub>0</sub> à l'infini; ASC<sub>T</sub> = aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps, de T<sub>0</sub> et la dernière concentration mesurable; IC = intervalle de confiance; C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale observée; MC = moindres carrés ; PK = pharmacocinétique; T<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; T<sub>max</sub> = temps jusqu'à la concentration sérique maximale

## Efficacité

L'étude CT-P16 3.1 est une étude de phase III randomisée, à double insu et à groupes parallèles, contrôlée par médicament actif visant à comparer l'efficacité, la PK et l'innocuité globale de CT-P16 (15 mg/kg) et d'Avastin UE (15 mg/kg) quand ils sont administrés en association avec le paclitaxel et la carboplatine chez des patients atteints d'un CPNPCns métastatique ou récidivant en traitement de première intention.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) en fonction de la meilleure réponse globale (MRG) pendant la période d'induction de l'étude selon les critères RECIST v.1.1. La comparabilité entre VEGZELMA et AVASTIN UE a été démontrée, car l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport de risque lié au TRO était entièrement contenu dans l'intervalle préspecifié de 0,7368 à 1,3572 (Tableau 17).

**Tableau 17 Taux de réponse objective et meilleure réponse globale pendant la période d'induction de l'étude CT-P16 3.1 (population en intention de traiter)**

	VEGZELMA (n = 342)	AVASTIN UE (n = 347)
<b>Meilleure réponse globale, n (%)</b>		
Réponse complète (RC)	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)
Réponse partielle (RP)	143 (41,8 %)	143 (41,2 %)
Maladie stable	156 (45,6 %)	140 (40,3 %)
Maladie progressive	17 (5,0 %)	19 (5,5 %)
Non évaluable	3 (0,9 %)	3 (0,9 %)
<b>Taux de réponse objective, n (%)</b>		
Répondant	145 (42,4 %)	146 (42,1 %)
IC à 95 %	(37,16, 47,64)	(36,88, 47,27)
<b>Estimation du rapport de risque (VEGZELMA/AVASTIN UE)<sup>1</sup></b>		
IC à 95 % du rapport de risque	1,0136 (0,8527, 1,2049)	

Remarque : Le taux de réponse objective a été défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse globale était RC ou RP (patients considérés « répondants »). Tous les autres patients en dehors des répondants étaient considérés non répondants, y compris les patients sans évaluation de la maladie après la référence.

	<b>VEGZELMA (n = 342)</b>	<b>AVASTIN UE (n = 347)</b>
--	-------------------------------	---------------------------------

<sup>1</sup> Le modèle de régression log-binomiale comprenait les groupes de traitement (VEGZELMA et AVASTIN UE) comme effet fixe et la région (EMOA vs Amérique vs Asie), le sexe (femmes vs hommes), le statut de la maladie à la référence (récidivant vs métastatique) et l'indice de performances ECOG à la référence (0 vs 1) comme covariables.

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; ECOG = Groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group); RP = réponse partielle

## Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des manifestations indésirables étaient comparables entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

### 14.4 Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée dans les deux études CT-P16 1.1 et CT-P16 3.1 en utilisant des dosages par électrochimiluminescence (ECL). Seuls les échantillons confirmés positifs aux anticorps anti-médicament (AAM) ont été ultérieurement analysés pour évaluer les anticorps neutralisants (AcN).

Pour l'étude CT-P16 1.1, les échantillons ont été analysés pour évaluer les AAM à la référence et aux jours 15, 43, 71 et 99 (fin du traitement). Pour l'étude CT-P16 3.1, les échantillons ont été analysés pour évaluer les AAM à la référence tous les 2 cycles (cycles d'induction 2, 4, 6) pendant la période d'induction de l'étude, tous les 3 cycles (cycles d'entretien 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) pendant la période d'entretien de l'étude et à la fin du traitement (FdT).

L'incidence d'anticorps AAM/AcN positifs chez les sujets en bonne santé et les patients atteints d'un CPNPCns était comparable entre les groupes de traitement (Tableau 18).

**Tableau 18 Résumé de l'incidence des AAM et des AcN par groupe de traitement dans les études CT-P16 1.1 et CT-P16 3.1 (Population d'évaluation de l'innocuité)**

Point temporel de l'échantillon	Étude CT-P16 1.1		Étude CT-P16 3.1	
	VEGZELMA	AVASTIN UE	VEGZELMA	AVASTIN UE
<b>Référence (avant la dose)</b>				
AAM positifs (%)	1/46 (2,2 %)	3/47 (6,4 %)	5/345 (1,4 %)	7/344 (2,0 %)
AcN positifs (%)	0	0	1/5 (20,0 %)	0
<b>Après la dose</b>				
AAM positifs (%)	2/46 (4,3 %)	2/47 (4,3 %)	49/345 (14,2 %)	55/344 (16,0 %)
AcN positifs (%)	0	0	7/49 (14,3 %)	7/55 (12,7 %)

Remarque : La proportion de patients AAM positifs a été calculée en utilisant le nombre de patients dans la population d'évaluation de l'innocuité. La proportion de patients AcN positifs a été recalculée en utilisant les patients AAM positifs comme dénominateur.

AAM = anticorps anti-médicament; AcN = anticorps neutralisant

### 14.5 Essais cliniques - Médicament biologique de référence

#### Efficacité clinique

#### Cancer colorectal métastatique

L'innocuité et l'efficacité de la dose recommandée de bévacicumab (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum ont été étudiées lors de trois essais cliniques randomisés et contrôlés par médicament actif en association avec une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine. Le bévacicumab a été associé à deux schémas chimiothérapeutiques :

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

Les trois essais évaluaient une dose de bévacicumab de 5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines et portaient sur des patients atteints de carcinome métastatique du côlon ou du rectum n'ayant jamais été traités.

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

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

**Tableau 19 Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2107g**

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

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

Leucovorine : Injection du bolus i.v. (sur 1–2 minutes) immédiatement après chaque dose

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans cet essai était la durée de la survie. L'ajout de bévacizumab au schéma IFL a entraîné une augmentation statistiquement significative de la survie globale (voir tableau 20 et figure 1). Le bienfait clinique de bévacizumab, tel que mesuré par la survie, a été constaté dans tous les sous-groupes de patients définis au préalable, y compris les sous-groupes d'âge, de sexe, d'indice fonctionnel, de site de la tumeur primaire, de nombre d'organes atteints et de durée de l'atteinte métastatique (voir Figure 3).

Les résultats pour l'efficacité de bévacizumab en association avec la chimiothérapie par IFL sont présentés aux tableau 20, Figures 1 et 2 (courbes de Kaplan-Meier de la durée de la survie et de la survie sans progression).

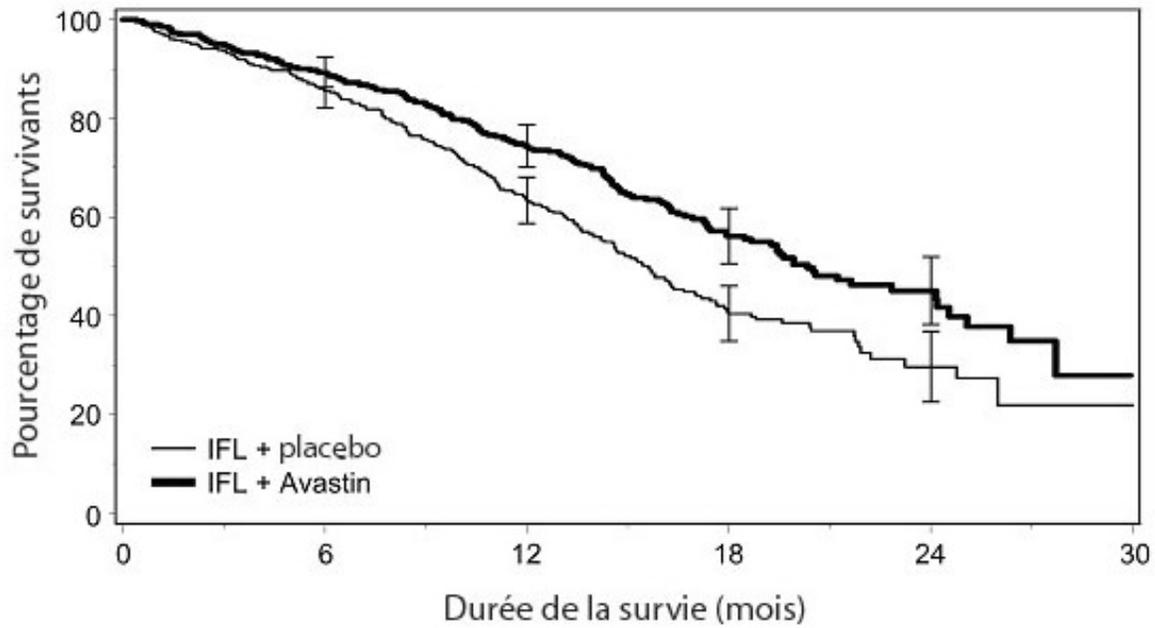
**Tableau 20 Résultats liés à l'efficacité dans l'étude AVF2107g**

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

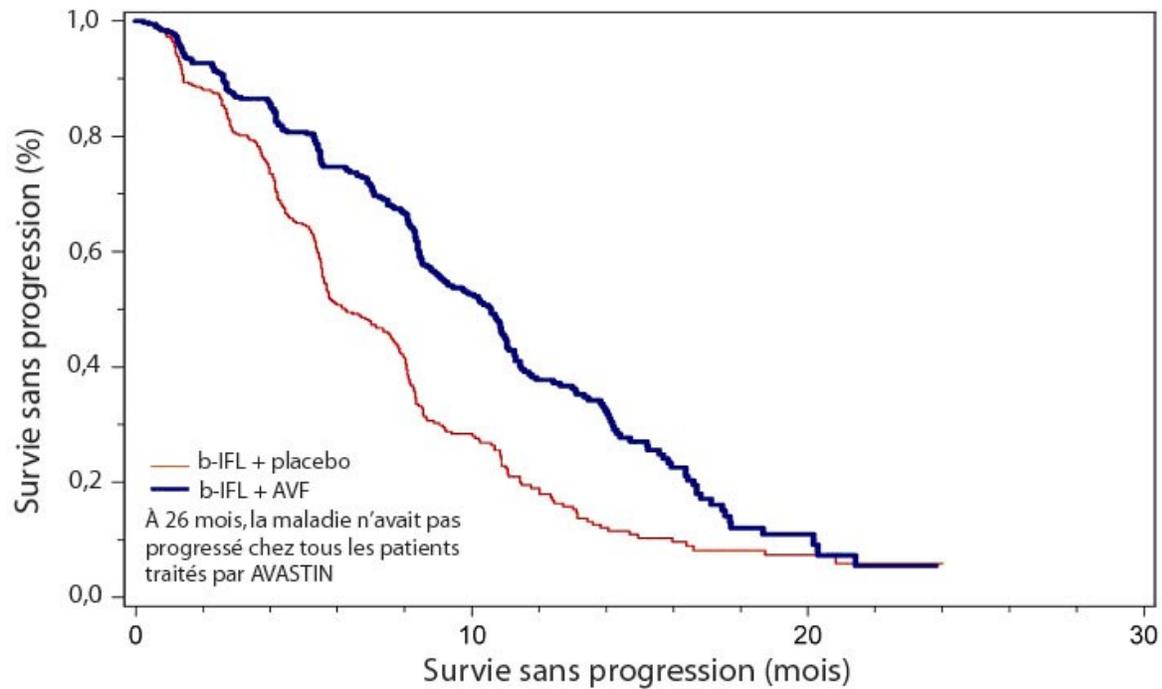
\*5 mg/kg toutes les 2 semaines; \*\*Comparativement au groupe témoin;  
IFL = irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine

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

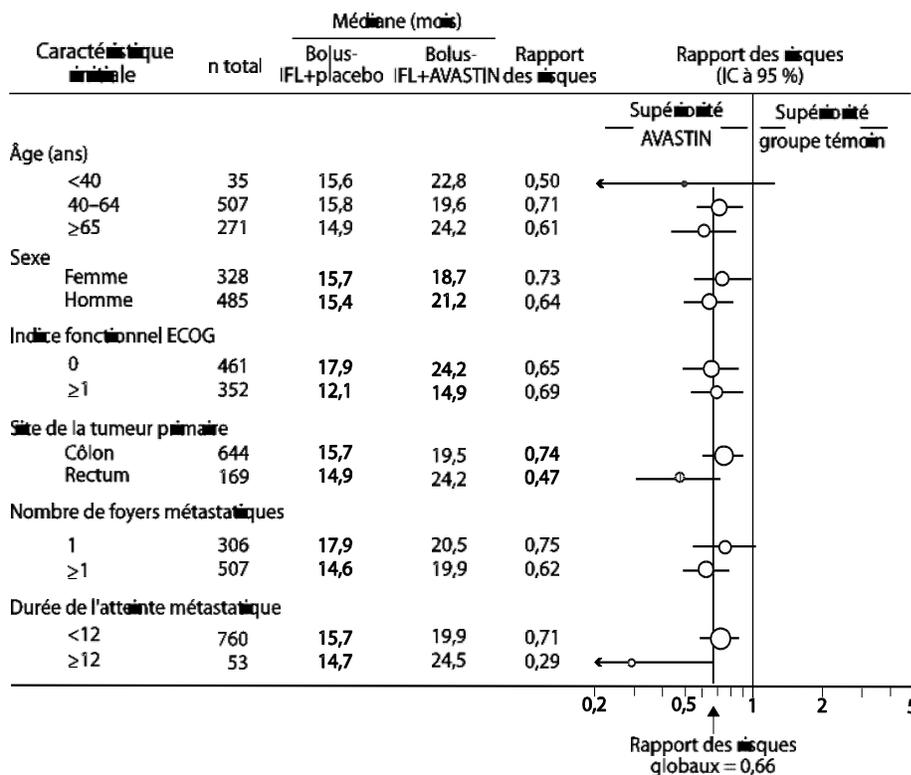
**Figure 1** Courbe de Kaplan-Meier d'estimation de la survie dans l'étude AVF2107g



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



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



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

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

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, contrôlé par médicament actif et ouvert évaluant bévacizumab combiné à l'association 5-FU/leucovorine dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique chez des patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan. Pour pouvoir participer à l'essai, les patients devaient avoir une sensibilité accrue à la toxicité de l'irinotécan (≥ 65 ans, radiothérapie pelvienne ou thoracique antérieure) ou être moins susceptibles de bénéficier du traitement par l'irinotécan (indice fonctionnel ≥ 1, albumine initiale < 3,5 g/dl). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le 5-FU/LV + placebo (n = 105) ou le 5-FU/LV + bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) (n = 104). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à la progression de la maladie. L'âge global était de 71 ans. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 chez 28,2 % des patients, de 1 chez 65,1 % et de 2 chez 6,7 %. L'ajout de bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression significativement plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir Tableau 21). Ces données sur l'efficacité sont conformes aux résultats relevés dans les études AVF2107g et AVF0780g.

**Tableau 21 Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2192g**

	Traitement	Dose de départ	Schéma d'administration
Groupe 1	5-fluorouracile Leucovorine	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Administré une fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines
	Bévacizumab	5 mg/kg i.v.	Toutes les 2 semaines
Groupe 3	5-fluorouracile Leucovorine	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Administré une fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines
	Bévacizumab	5 mg/kg i.v.	Toutes les 2 semaines
5-fluorouracile : Bolus i.v. (injection lente) 1 heure après l'instauration de la perfusion de leucovorine de 2 heures Leucovorine : Perfusion i.v. sur 2 heures			

Bévacizumab en association avec une chimiothérapie par le 5-FU/LV dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (AVF0780g)

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, ouvert et contrôlé par médicament actif évaluant bévacizumab en association avec le 5-FU/LV en traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Soixante et onze patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un bolus de 5-FU/LV ou 5-FU/LV + bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV + bévacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie. Les principaux critères d'évaluation de l'essai étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression. L'ajout de bévacizumab, à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir tableau 22). Ces données sur l'efficacité sont conformes aux résultats de l'étude AVF2107g.

**Tableau 22 Résultats liés à l'efficacité dans les études AVF0780g et AVF2192g**

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

5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine; NA = non atteint; IC = Intervalle de confiance; <sup>a</sup>5 mg/kg toutes les 2 semaines; <sup>b</sup>10 mg/kg toutes les 2 semaines; <sup>c</sup>Comparativement au groupe témoin

### Traitement adjuvant du cancer du côlon (CCa)

#### Étude BO17920

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

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

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

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ajout de bévécizumab à une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dans le cadre des études E4599 et AVF0757g.

#### Étude E4599

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

Les patients ont été randomisés de façon à recevoir la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel à raison de 200 mg/m<sup>2</sup> et carboplatine, ASC = 6,0, les deux administrés par perfusion intraveineuse) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines (6 cycles maximum), ou la chimiothérapie à base de platine PC en association avec bévécizumab, à raison de 15 mg/kg en perfusion i.v., le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. Après six cycles de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel ou lors de l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bévécizumab + carboplatine-paclitaxel ont continué à recevoir bévécizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Huit cent soixante-dix-huit patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement.

L'association carboplatine-paclitaxel est l'un des traitements standard utilisés dans les grands centres d'oncologie au Canada pour le cancer du poumon non à petites cellules.

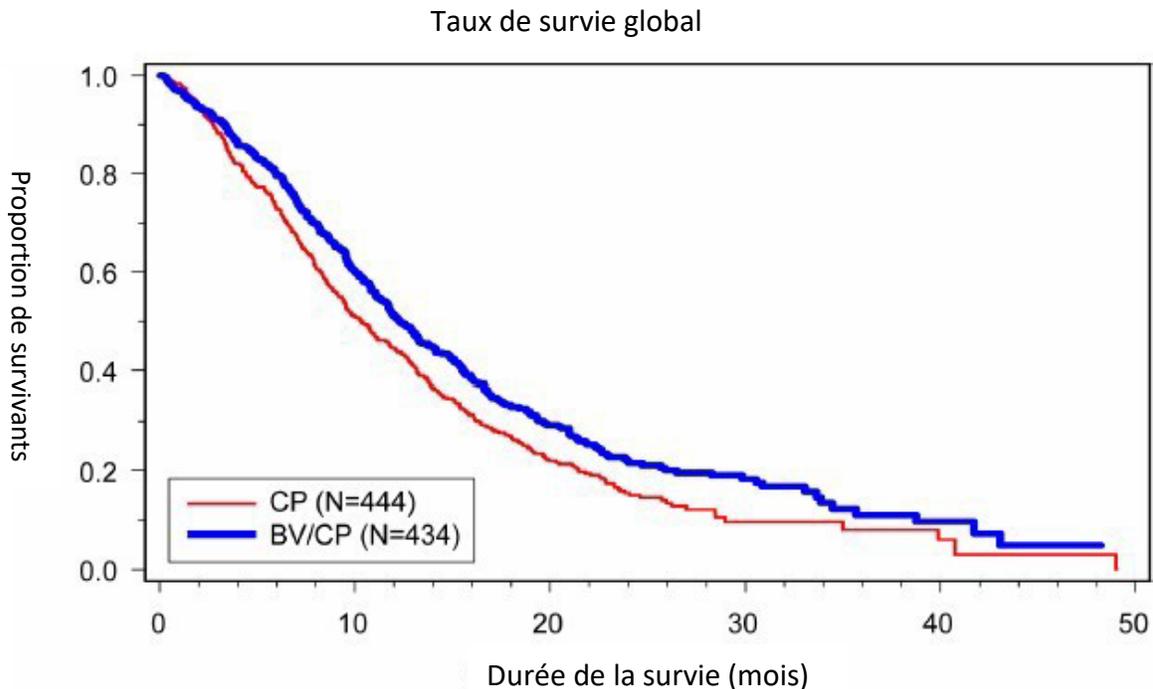
Pendant l'étude, 32,2 % (136/422) des patients recevant le traitement à l'étude se sont fait administrer bévécizumab sept à 12 fois et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu bévécizumab 13 fois ou plus.

Le principal critère d'évaluation était la durée de la survie. Les résultats sont présentés au tableau 23.

**Tableau 23 Résultats sur l'efficacité pour l'étude E4599**

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

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



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

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

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

**Tableau 24** Sous-types histologiques dans l'étude E4599

	<b>CP n = 442 n (%)</b>	<b>Bv15+CP n = 433 n (%)</b>	<b>Total n = 875 n (%)</b>
<b>Adénocarcinome</b>	302 (68,3 %)	300 (69,3 %)	602 (68,8 %)
<b>Carcinome squameux</b>	2 (0,5 %)	1 (0,2 %)	3 (0,3 %)
<b>Carcinome indifférencié à grandes cellules</b>	30 (6,8 %)	18 (4,2 %)	48 (5,5 %)
<b>Cancer bronchio- alvéolaire (BAC)</b>	11 (2,5 %)	12 (2,8 %)	23 (2,6 %)
<b>CPNPC, non précisé autrement</b>	86 (19,5 %)	79 (18,2 %)	165 (18,9 %)
<b>Autres</b>	11 (2,5 %)	23 (5,3 %)	34 (3,9 %)

CP = carboplatine/paclitaxel; Bv15+CP = 15 mg/kg/q3w bévacizumab + carboplatine/paclitaxel

### Étude AVF0757g

La méthodologie de l'étude de phase III de base (étude E4599) était fondée sur les résultats d'une étude de soutien de phase II menée plus tôt, l'étude AVF0757g. Dans le cadre de cette étude de phase II multicentrique, ouverte et randomisée, 99 patients ont été répartis de façon aléatoire dans trois groupes de traitement : 32 patients ont été assignés au groupe témoin sous carboplatine/paclitaxel (CP), 32 au groupe recevant 7,5 mg/kg de bévacizumab toutes les 3 semaines plus carboplatine/paclitaxel (Bv7,5 + CP) et 35 au groupe recevant 15 mg/kg de bévacizumab toutes les 3 semaines plus carboplatine/paclitaxel (Bv15 + CP). L'étude AVF0757g avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du bévacizumab en association avec une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel chez des patients présentant un CPNPC localement avancé, métastatique ou récidivant.

On a relevé des déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales et démographiques, notamment dans la proportion d'hommes et de femmes, dans les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, dans les cas où la maladie était présente depuis moins d'un an, dans la prépondérance de cellules squameuses établie en histologie, dans le stade du cancer (IIIB et IV) et dans les antécédents de traitement oncologique. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le délai avant la progression de la maladie (DAP) et le meilleur taux de réponse confirmé tant par l'investigateur que par un établissement d'examen indépendant (EEI) effectuant l'évaluation en aveugle. Bien que d'après l'évaluation de l'EEI, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint, le délai avant la progression tendait vers une amélioration (7,0 vs 6,0 mois) et c'était aussi le cas du taux de réponse (40 % vs 31 %) dans le groupe de patients sous 15 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie entre les patients du groupe recevant 15 mg/kg et ceux du groupe témoin (14,4 vs 13,3 mois). Cependant, 19 des 32 patients ayant été assignés au groupe témoin sont passés à un groupe recevant le bévacicumab après la progression de la maladie.

Dans cette étude, la fréquence des cas graves ou mortels d'hémorragie pulmonaire a été de 31 % (4 sur 13) chez les patients traités par bévacicumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome squameux, et de 4 % (2 sur 53) chez les patients traités par bévacicumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome de type autre que squameux. Le sous-groupe de sujets atteints de carcinome squameux semblait présenter un risque accru de manifester cette toxicité et a été exclu de l'étude E4599.

La fréquence de la plupart des manifestations indésirables graves, notamment de l'hypertension et de la protéinurie, était semblable à celle observée dans l'étude de base E4599. On a considéré que les autres effets indésirables (céphalées, infections des voies respiratoires, épistaxis, fièvre et éruption cutanée) pouvaient être maîtrisés.

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

#### **Étude AVF4095g**

L'innocuité et l'efficacité de bévacicumab dans le traitement de patients atteints de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine, récidivants et sensibles au platine, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour traiter le cancer actuel ni aucun traitement par bévacicumab ont été étudiées dans un essai randomisé et contrôlé par placebo de phase III mené à double insu (AVF4095g). L'étude a comparé l'effet de l'ajout de bévacicumab à une chimiothérapie par carboplatine et gemcitabine suivi d'un traitement d'entretien par bévacicumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie à l'effet de l'association du carboplatine et de la gemcitabine seulement. Des patients atteints de cancer de l'ovaire, de cancer primaire du péritoine ou de carcinome des trompes de Fallope confirmés par analyse histologique et ayant récidivé plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine étaient inclus dans l'étude. Ces patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie pour traiter le cancer actuel et n'avaient jamais reçu de traitement par bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'agents ciblant les récepteurs du VEGF.

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

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

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

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

- du carboplatine (ASC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8) et un placebo en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un placebo seul jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables;
- du carboplatine (ASC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8) et bévacizumab (15 mg/kg, jour 1) en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un traitement par bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables.

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

Les résultats de l'étude sont résumés au tableau 25.

**Tableau 25 Résultats liés à l'efficacité de l'étude AVF4095g**

	Placebo + C/G (n = 242)	Bévacizumab+ C/G (n = 242)
<u>Survie sans progression</u>		
	Évaluation par l'investigateur <sup>1</sup>	
SSP médiane (mois)	8,4	12,4
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,484 [0,388; 0,605]
Valeur p		< 0,0001
<u>Taux de réponse objective</u>		
	Évaluation par l'investigateur	
% de patientes ayant eu une réponse objective	57,4 %	78,5 %
Valeur p		< 0,0001
<u>Survie globale (analyse préliminaire)<sup>2</sup></u>		
SG médiane (mois)	29,9	35,5
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,751 [0,537; 1,052]
valeur p		0,094
<u>Survie globale (analyse finale)<sup>3</sup></u>		
SG médiane (mois)	32,9	33,6
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,952 [0,771; 1,176]
Valeur p		0,6479

C = carboplatine; G = gemcitabine

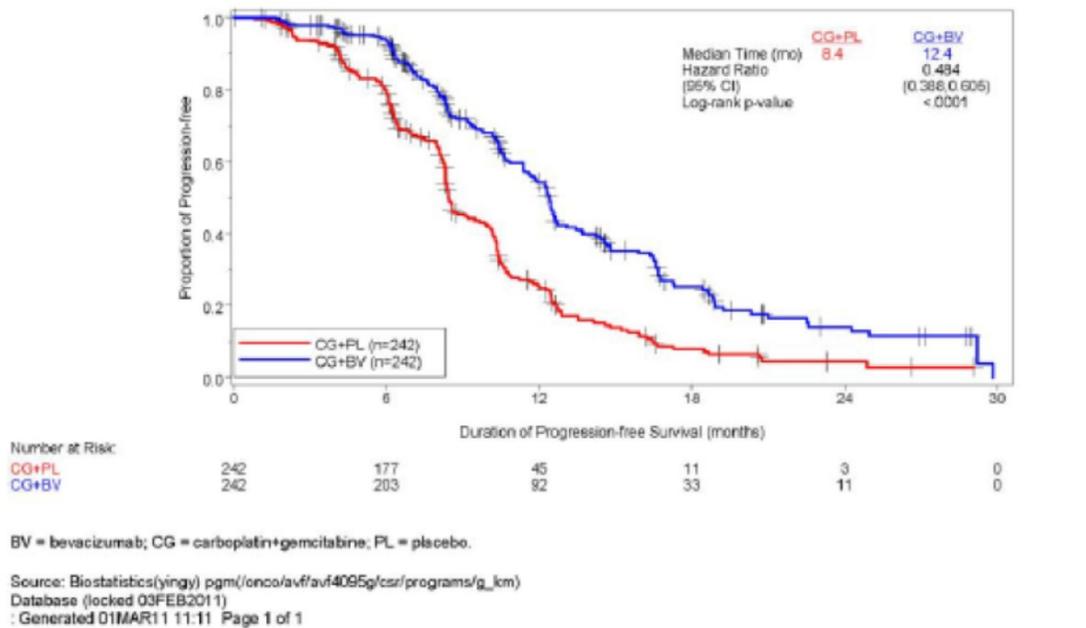
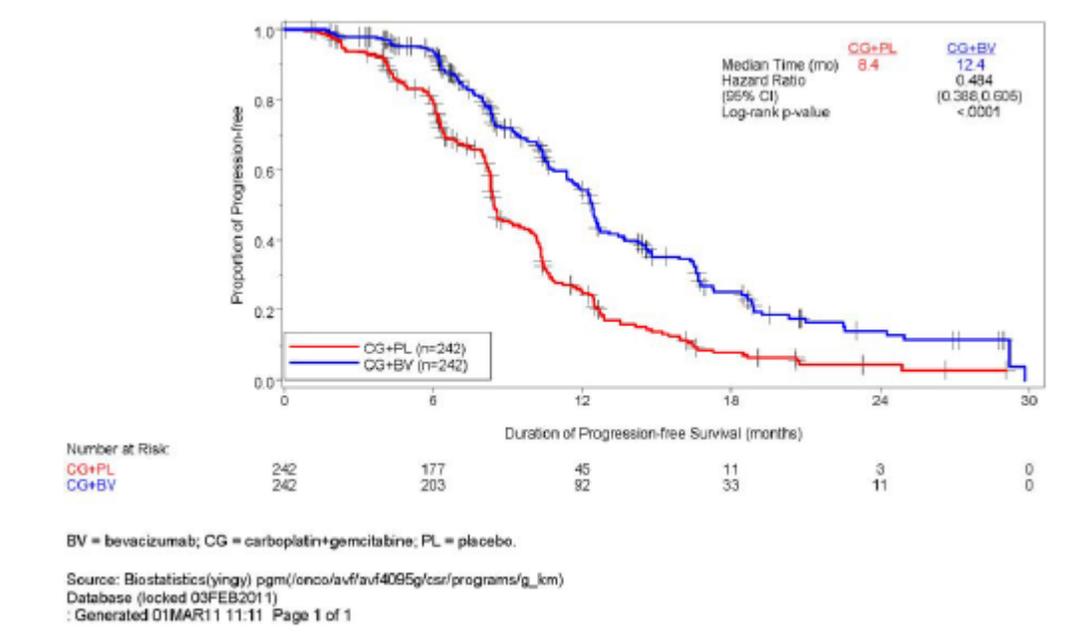
<sup>1</sup>Analyse primaire

<sup>2</sup>Analyse stratifiée préliminaire de la survie globale précisée au protocole effectuée lorsqu'environ 29 % des patientes étaient décédées et testées avec un seuil de signification de 0,001 au moment de l'analyse préliminaire de la SG.

<sup>3</sup>Analyse stratifiée finale de la survie globale effectuée lorsque environ 73 % des patientes étaient décédées;  $\alpha = 0,001$ . Un bienfait lié à la survie globale n'a pas été observé dans cette étude.

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

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



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

Étude MO22224 (AURELIA)

L'étude MO22224 a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab en association avec une

chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine. Il s'agissait d'une étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire, avec deux groupes comparant l'association du bévacizumab et d'une chimiothérapie (CT+BV) à une chimiothérapie seule (CT).

Au total, 361 patientes ont été inscrites à l'étude; elles ont reçu soit une chimiothérapie (à la discrétion de l'investigateur, les patientes ont reçu l'un de trois agents de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou DLP) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab :

- Groupe CT (chimiothérapie seule)
  - Paclitaxel à raison de  $80 \text{ mg/m}^2$  en perfusion i.v. d'une heure les jours 1, 8, 15 et 22 aux 4 semaines
  - Topotécan à raison de  $4 \text{ mg/m}^2$  en perfusion j.v. de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 aux 4 semaines. Une dose de  $1,25 \text{ mg/m}^2$  pouvait aussi être administrée sur 30 minutes les jours 1<sub>2</sub> à 5 aux 3 semaines.
  - DLP à raison de  $40 \text{ mg/m}^2$  en perfusion i.v. à une vitesse de  $1 \text{ mg/min}$  le jour 1 seulement, aux 4 semaines. Après le cycle 1, le médicament pouvait être administré en perfusion d'une heure.
- Groupe CT+BV (chimiothérapie en association avec le bévacizumab)
  - La chimiothérapie choisie était associée au bévacizumab en perfusion i.v. de  $10 \text{ mg/kg}$  aux 2 semaines (ou de  $15 \text{ mg/kg}$  aux 3 semaines si le bévacizumab était administré en association avec le topotécan à raison de  $1,25 \text{ mg/m}^2$  les jours 1 à 5 aux 3 semaines).

Les patientes inscrites à l'étude recevaient le traitement jusqu'à progression de leur maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables ou jusqu'à ce que la patiente demande à être retirée de l'étude.

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

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

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

Les caractéristiques démographiques des patientes au départ étaient bien équilibrées entre les groupes CT et CT+BV. Presque toutes les patientes étaient de race blanche. L'âge médian était de 61,0 ans (écart : 25 à 84 ans) et 36,8 % des patientes avaient 65 ans ou plus. La majorité des patientes des deux groupes avaient un indice fonctionnel (IF) ECOG de 0 (CT : 56,4 % contre CT+BV : 61,2 %). Le pourcentage de patientes ayant un IF ECOG de 1 ou  $\geq 2$

était de 38,7 % et de 5,0 %, respectivement, dans le groupe CT, et de 29,8 % et 9,0 %, respectivement, dans le groupe CT+BV.

L'ajout de bévacizumab à la chimiothérapie a produit une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur, un résultat appuyé par une analyse indépendante rétrospective. Les résultats de l'étude concernant la population en ITT (intention de traiter) sont présentés au tableau 26 et à la figure 6. Les résultats des différentes cohortes de chimiothérapie sont présentées au tableau 27.

**Tableau 26 Résultats quant à l'efficacité de l'étude MO22224 (AURELIA)**

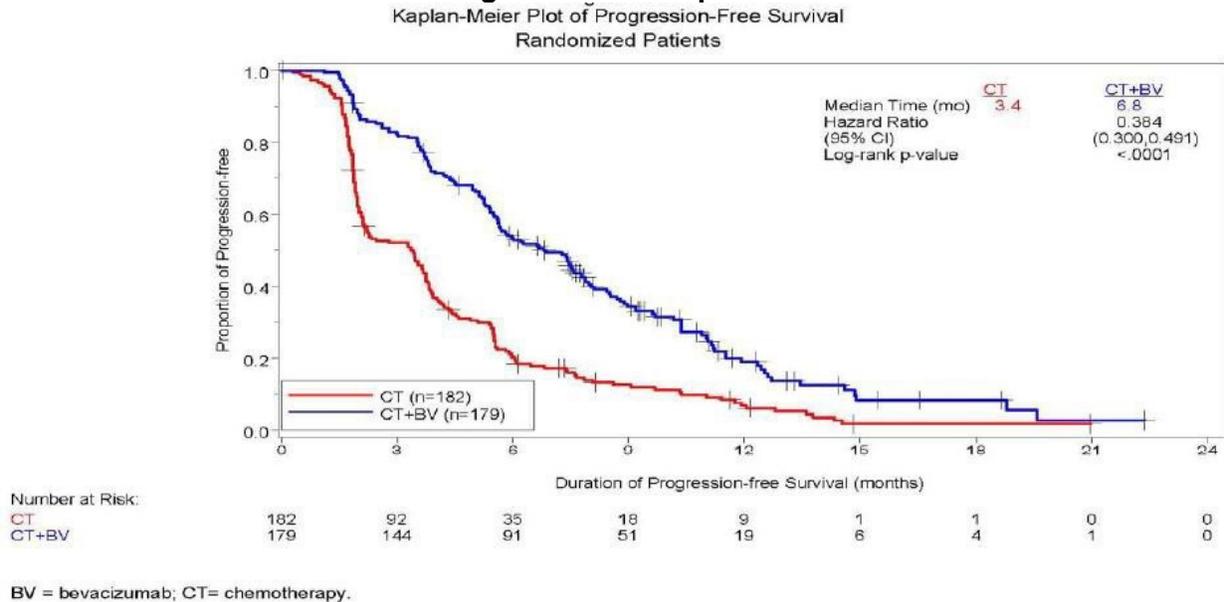
	<b>CT (n = 182)</b>	<b>CT+BV (n = 179)</b>
<b>Principal critère d'évaluation</b>		
<u>Survie sans progression</u>		
	Évaluation de l'investigateur	
Nbre (%) de patientes ayant présenté un événement	168 (92,3 %)	140 (78,2 %)
Médiane (mois)	3,4	6,8
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,384 [0,300;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

CT = chimiothérapie seule; CT+BV = chimiothérapie associée au bévacizumab

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

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

**Figure 6** Diagramme de Kaplan Meier de la survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur chez les patientes randomisées



**Tableau 27** Résultats quant à l'efficacité dans les cohortes des différentes chimiothérapies de l'étude MO22224 (AURELIA)

Paramètre d'efficacité	Paclitaxel		Topotecan		DLP	
	CT <sup>b</sup> (n = 55)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 60)	CT <sup>b</sup> (n = 63)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 57)	CT <sup>b</sup> (n = 64)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 62)
<u>SSP par enquêteur</u>						
Nombre (%) de patientes ayant présenté un événement	50 (90,9%)	39 (65,0%)	57 (90,5%)	45 (78,9%)	61 (95,3%)	56 (90,3%)
Médiane (mois) (95 % CI)	3,9 (3,5, 5,5)	9,6 (7,8, 11,5)	2,1 (1,9, 2,3)	6,2 (5,3, 7,6)	3,5 (1,9, 3,9)	5,1 (3,9, 6,3)
Rapport des risques instantanés (95 % CI) <sup>a</sup>	(0,31, 0,72)		(0,15, 0,38)		(0,32, 0,71)	
<u>Survie globale</u>						
Nombre (%) de patientes décédées	41 (74,5%)	36 (60,0%)	43 (68,3%)	44 (77,2%)	52 (81,3%)	48 (77,4%)
Médiane (mois) (95 % CI)	13,2 (8,2, 19,7)	22,4 (16,7, 26,7)	13,3 (10,4, 18,3)	13,8 (11,0, 18,3)	14,1 (9,9, 17,8)	13,7 (11,0, 18,3)
Rapport des risques instantanés (95 % CI) <sup>a</sup>	0,64 (0,41, 1,01)		1,12 (0,73, 1,73)		0,94 (0,63, 1,42)	

Paramètre d'efficacité	Paclitaxel		Topotecan		DLP	
	CT <sup>b</sup> (n = 55)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 60)	CT <sup>b</sup> (n = 63)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 57)	CT <sup>b</sup> (n = 64)	CT <sup>b</sup> + Bévacizumab (n = 62)
<u>Taux de réponse objective</u>						
Nbre de patientes avec maladie mesurable au départ	43	45	50	46	51	51
Taux, % (95 % CI)	30 (17, 44)	53 (39, 68)	2 (0, 6)	17 (6, 28)	8 (0, 15)	16 (6, 26)
Durée médiane de la réponse (mois)	6,8	11,6	NE	5,2	4,6	8,0

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

<sup>b</sup>chimiothérapie

NE = non évaluable

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

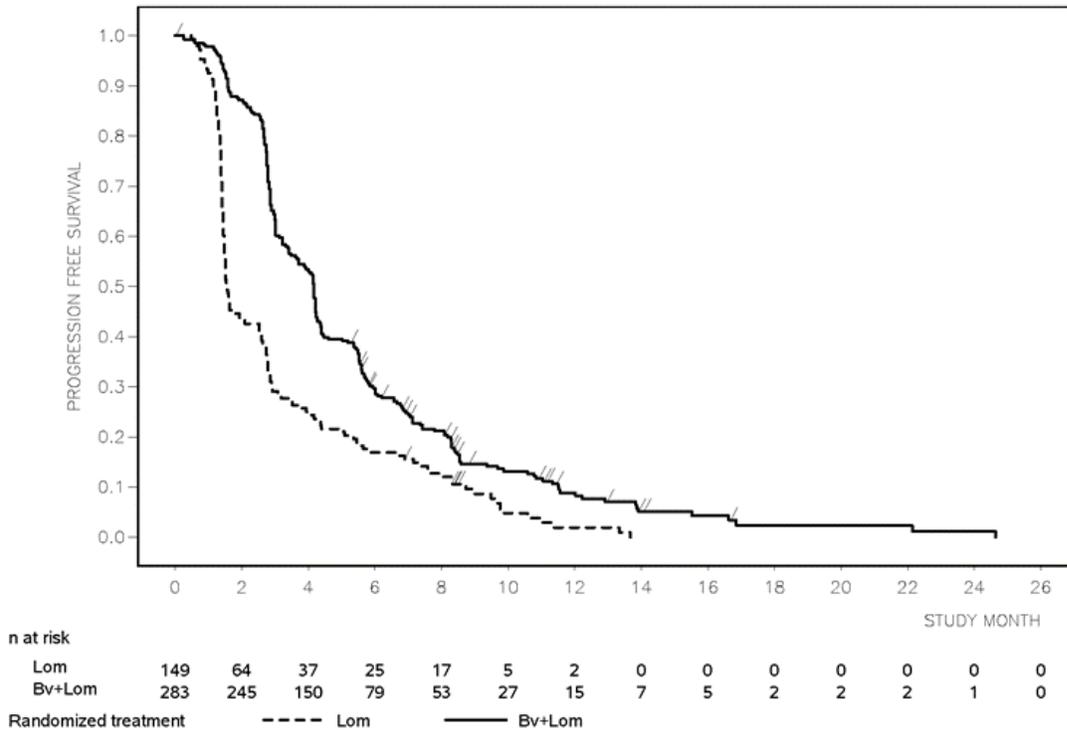
### Étude EORTC 26101

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

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

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

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



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

## Études menées auprès d'enfants

### Étude BO20924 (Bernie)

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

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

### Étude BO25041 (Herby)

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Développement épiphysaire

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

### **Cicatrisation des plaies**

On a étudié les effets du bévacizumab sur la cicatrisation de plaies circulaires chez le lapin. Chez cet animal, la ré-épithélialisation de la plaie était retardée après l'administration de cinq doses de bévacizumab allant de 2 à 50 mg/kg sur une période de 2 semaines. Ces effets avaient tendance à être liés à la dose. L'ampleur de l'effet sur la cicatrisation de la plaie était semblable à celle observée avec l'administration de corticostéroïdes. À l'arrêt du traitement à raison de 2 mg/kg ou 10 mg/kg de bévacizumab, les plaies se sont complètement refermées. La dose inférieure de 2 mg/kg était approximativement équivalente à la dose clinique proposée. Un modèle de cicatrisation de plaie linéaire plus sensible a aussi été étudié chez le lapin. Trois doses de bévacizumab allant de 0,5 à 2 mg/kg ont réduit significativement la résistance à la tension des plaies avec une relation dose-effet, en conformité avec un retard de la cicatrisation de la plaie. La dose la plus basse (0,5 mg/kg) était 5 fois inférieure à la dose clinique proposée.

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

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

### **Fonction rénale**

Chez le singe cynomolgus normal, le bévacizumab n'a pas eu d'effet mesurable sur la fonction rénale avec l'administration une ou deux fois par semaine pendant une durée maximale de 26 semaines. Il ne s'est pas non plus accumulé dans les reins de lapins à la suite de l'administration de deux doses allant jusqu'à 100 mg/kg (environ 80 fois la dose clinique proposée). Les études approfondies de la toxicité chez le lapin, portant sur des modèles de dysfonctionnement rénal, ont montré que le bévacizumab n'exacerbait pas l'atteinte rénale glomérulaire provoquée par l'albumine sérique bovine ni l'atteinte tubulaire rénale attribuable au cisplatine.

### **Albumine**

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

### **Hypertension**

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

## Hémostase

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

## Mutagénicité/Cancérogénicité

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

## Toxicité pour la reproduction

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

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

'évacizumabévacizumabévacizumabévacizumabévacizumab'évacizumabévacizumabévacizuma  
bévacizumab

## 16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

### 16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Comme VEGZELMA est un médicament biosimilaire dont les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du bévacizumab pour injection ont déjà été décrites pour le médicament biologique de référence, cette section récapitule les études comparatives extensives qui ont été menées pour comparer la pharmacologie non clinique de VEGZELMA à celle de l'AVASTIN UE.

La caractérisation physiochimique et fonctionnelle de VEGZELMA et d'AVASTIN UE a été réalisée dans le cadre de l'évaluation de la biosimilarité. Dans le contexte des paramètres de caractérisation fonctionnelle, l'activité biologique, y compris la fonctionnalité médiée par le fragment Fab et la fonctionnalité médiée par le fragment Fc, a été caractérisée en utilisant un large éventail de dosages de liaison et fonctionnels *in vitro*. L'évaluation extensive de la similarité entre VEGZELMA et AVASTIN UE démontrent une activité biologique similaire des fonctionnalités médiées par les fragments Fab et Fc (Tableau 28).

**Tableau 28 Résumé des études de pharmacodynamie comparative entre VEGZELMA et AVASTIN UE**

<b>Conception de l'étude</b>	<b>Conclusions principales</b>
Dosage d'anti-prolifération en utilisant les HUVEC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le dosage d'anti-prolifération <i>in vitro</i> relative moyenne totale en utilisant les HUVEC de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 96 % et de 98 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'inhibition de l'autophosphorylation des RTK de VEGFR2	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'activité inhibitrice relative moyenne totale de l'autophosphorylation des récepteurs tyrosine kinase (RTK) de VEGFR2 des HUVEC de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 98 % et de 100 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage de liaison de VEGF-A165 (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>La liaison de VEGF-A165 relative moyenne totale de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 99 % et de 98 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage de liaison de VEGF-A121 (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>La liaison de VEGF-A121 relative moyenne totale de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 98 % et de 99 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage de liaison des isoformes de VEGF-A145 (VEGF-A145, VEGF-A189, VEGF-A206) (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>La liaison de VEGF-A145 relative moyenne totale de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 105 % et de 101 %, respectivement.</li> <li>La liaison de VEGF-A189 relative moyenne totale de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 95 % dans les deux cas.</li> <li>La liaison de VEGF-A206 relative moyenne totale de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 93 % et de 95 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage de liaison VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>VEGZELMA et Avastin UE étaient incapables de se lier à VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et VEGF-E.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRIIIa-F (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRIIIa-F de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 101 % et de 102 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRIIIa-V (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRIIIa-V de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 102 % et de 103 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRIIIb (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRIIIb de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 101 % et de 102 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRIIa (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRIIa de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 98 % et de 96 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRIIb (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRIIb de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 101 % et de 99 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcγRI (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcγRI de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 98 % et de 100 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'affinité de liaison au FcRn (SPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au FcRn de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 101 % et de 98 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage de liaison au C1q (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'affinité de liaison relative moyenne totale au C1q de VEGZELMA et d'Avastin UE était de 104 % et de 100 %, respectivement.</li> </ul>
Dosage d'activité de l'ADCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>VEGZELMA et Avastin UE n'avaient aucune activité de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC).</li> </ul>
Dosage d'activité de la CDC	<ul style="list-style-type: none"> <li>VEGZELMA et Avastin UE n'avaient aucune activité de cytotoxicité dépendant du complément (CDC).</li> </ul>

Conception de l'étude	Conclusions principales
Dosage de liaison au PIGF-1 et au PIGF-2 (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEGZELMA et Avastin UE étaient incapable de se lier au PIGF-1 et au PIGF-2.</li> </ul>

CELISA = épreuve d'immuno-absorption enzymatique cellulaire; FcRn = récepteur Fc néonatal; FcγR = récepteur Fc gamma; HUVEC = cellules endothéliales de la veine de cordon ombilical; SPR = résonance plasmon de surface

### 16.1.2 Toxicologie comparative

À l'appui d'un programme de toxicologie réglementaire, une étude de toxicité comparative à doses répétées sur 4 semaines étayée par une analyse toxicocinétique a été réalisée sur des singes cynomolgus conformément aux Bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Les réponses après l'administration de VEGZELMA et d'AVASTIN UE (10 ou 50 mg/kg, deux fois par semaine par perfusion I.V. à trois mâles et trois femelles par groupe de traitement) étaient similaires. Les expositions systémiques moyennes, évaluées par la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps sur un intervalle d'administration de 72 heures ( $ASC_{0-72h}$ ) pour VEGZELMA et AVASTIN UE apparaissaient similaires. Aucun AAM n'a été détecté chez les animaux ayant reçu soit VEGZELMA soit AVASTIN UE. Il n'y a eu aucune mortalité ou effet sur les signes vitaux (température corporelle et fréquences respiratoires), observations ophtalmiques, pression artérielle, immunophénotypage, poids d'organe, évaluation des cartilages de croissance et pathologie clinique et anatomique liés à la substance étudiée. Quelques résultats mineurs liés à la substance étudiée incluaient une incidence accrue d'anomalies fécales. Ces résultats étaient jugés comme non indésirables compte tenu de l'absence de variation dans le poids corporel ou dans les paramètres de chimie clinique. En conclusion, VEGZELMA et AVASTIN UE étaient bien tolérés aux niveaux de dose de 50 mg/kg/jour, sans effets indésirables chez les singes. Aucune différence d'effet notable n'a été observée entre VEGZELMA et AVASTIN UE.

## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

Avastin® (flacons de 100 mg et 400 mg - solution à 25 mg/ml pour perfusion), numéro de contrôle 245491, monographie du produit, Hoffmann-La Roche Limited, 14 janvier 2021.

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

### RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT bévacizumab **VEGZELMA™ SC** (Bévacizumab pour injection) ’

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VEGZELMA** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Adressez-vous à votre professionnel de la santé sur votre affection médicale et votre traitement et demandez-lui de nouveaux renseignements sur **VEGZELMA**.

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

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Troubles oculaires

VEGZELMA n'a pas été développé pour être injecté dans l'œil et doit être utilisé conformément aux objectifs autorisés. Des effets secondaires affectant l'œil et le corps entier ont été observés chez certains patients ayant reçu une injection de VEGZELMA dans l'œil ou les yeux.

##### Perforations gastro-intestinales

Le traitement par VEGZELMA peut provoquer une perforation gastro-intestinale (un trou dans l'estomac ou l'intestin) qui peut être fatal. Le traitement par VEGZELMA doit être interrompu si cela se produit. Une perforation gastro-intestinale peut survenir à tout moment pendant le traitement : les symptômes incluent douleur abdominale, constipation et vomissements.

##### Complications de la cicatrisation des plaies

Le traitement par VEGZELMA peut provoquer une déhiscence des plaies (des plaies ouvertes qui ne guérissent pas), ce qui peut être fatal. Le traitement par VEGZELMA doit être interrompu si cela se produit et arrêté pendant un mois après une intervention chirurgicale ou jusqu'à la guérison complète de la plaie. VEGZELMA doit être interrompu au moins 28 jours avant une chirurgie électorale.

##### Hémorragie

Le traitement par VEGZELMA peut provoquer des saignements graves voire fatals, y compris des expectorations de sang, un saignement dans l'estomac, des vomissements de sang, une hémorragie cérébrale, des saignements de nez et un saignement vaginal. Ces manifestations sont survenues jusqu'à 5 fois plus souvent chez les personnes recevant VEGZELMA que chez les patients ne recevant que la chimiothérapie. Les personnes qui ont récemment expectoré du sang (un volume supérieur ou égal à une demi-cuillère à café de sang rouge) ou qui ont connu un saignement grave ne doivent pas recevoir VEGZELMA. Le traitement par VEGZELMA doit être définitivement arrêté si un saignement grave (c.-à-d. nécessitant des soins médicaux) se produit.

## **Pour quoi VEGZELMA est-il utilisé ?**

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

## **Comment VEGZELMA agit-il ?**

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

Pour pouvoir se développer et se propager, les tumeurs ont besoin d'un apport continu en oxygène et en d'autres nutriments. Afin d'obtenir ces éléments, les tumeurs créent leur propre réseau de vaisseaux sanguins. Ce processus est appelé angiogenèse. VEGZELMA agit en bloquant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, VEGZELMA aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres nutriments, ce qui entrave le développement de la tumeur.

## **Quels sont les ingrédients de VEGZELMA ?**

L'ingrédient médicamenteux est appelé bévacizumab

Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) sont :  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium et eau pour injection.

### **VEGZELMA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

VEGZELMA est une solution pour injection, disponible en flacons à usage unique dans les présentations mentionnées ci-dessous :

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

### **Ne prenez pas VEGZELMA si :**

VEGZELMA ne doit pas être utilisé par les personnes qui sont allergiques à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients ou par les personnes dont le cancer s'est propagé au système nerveux central (au cerveau ou à la moelle épinière). VEGZELMA ne doit pas être administré pendant au moins 28 jours suivant une chirurgie.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VEGZELMA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous êtes hypertendu.
- Si vous prévoyez de subir une chirurgie ou si vous avez subi une chirurgie dans les 28 derniers jours.
- Si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un AVC.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de concevoir.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez des allergies à ce médicament ou à un de ses ingrédients.
- Si vous avez une maladie ou un trouble quelconque affectant vos reins.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque ou un muscle cardiaque affaibli.
- Si vous avez déjà craché du sang ou observé un saignement vaginal anormal.
- Si vous êtes diabétique.

### **Autres mises en garde à connaître :**

VEGZELMA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il peut nuire à votre enfant à naître. C'est pourquoi vous devez employer des méthodes de contraception efficaces tant que vous recevez VEGZELMA et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose de bévacizumab. Si vous concevez pendant le traitement par VEGZELMA, dites-le immédiatement à votre médecin.

VEGZELMA peut perturber l'équilibre hormonal des femmes et par le fait même leur capacité à concevoir, en raison d'une insuffisance ovarienne. On conseille aux femmes capables d'avoir des enfants de discuter avec leur médecin avant d'entreprendre un traitement par VEGZELMA.

Si vous avez des maux de tête, des troubles de la vision, des étourdissements ou une altération de l'état mental (p. ex. confusion), communiquez immédiatement avec votre médecin.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

### **Les produits qui suivent peuvent être associés à des interactions médicamenteuses avec VEGZELMA :**

- Les médicaments qui peuvent interagir avec VEGZELMA comprennent l'irinotécan et le malate de sunitinib. Votre médecin peut ajuster la dose d'irinotécan si vous présentez des effets secondaires qu'on sait être liés à l'irinotécan. Comme l'innocuité et l'efficacité du traitement associant VEGZELMA au malate de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.
- Dites à votre médecin si vous suivez un traitement contenant des sels de platine ou des taxanes contre

un cancer du poumon. Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires graves s'ils sont pris en association avec VEGZELMA.

- L'interaction de VEGZELMA avec les anticorps monoclonaux anti-EGFR n'a pas été étudiée, et l'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

### **Comment prendre VEGZELMA ?**

VEGZELMA est administré par voie intraveineuse (par le biais d'une aiguille insérée dans une veine du bras, de la main ou dans un cathéter central).

#### **Dose habituelle :**

##### Cancer colorectal métastatique

- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (5 mg/kg) et est administrée une fois tous les 14 jours pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

##### Cancer du poumon métastatique

- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (15 mg/kg) et sur le type de chimiothérapie administré en association avec VEGZELMA. VEGZELMA est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

##### Cancer de l'ovaire (cancer récidivant et sensible aux sels de platine)

- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (15 mg/kg). VEGZELMA est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

##### Cancer de l'ovaire (cancer récidivant et résistant aux sels de platine)

- La dose habituelle de VEGZELMA est basée sur votre poids en kg (10 mg/kg ou 15 mg/kg). VEGZELMA est administré une fois toutes les 2 ou 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. Votre médecin vous prescrira la dose et la fréquence d'administration de VEGZELMA qui vous convient, selon qu'il vous prescrit aussi une chimiothérapie, et en fonction du type de chimiothérapie prescrite.

##### Glioblastome récidivant

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

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

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VEGZELMA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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

**Dose manquée :**

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

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VEGZELMA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

- Hypertension
- Diarrhée, vomissements
- Douleur abdominale
- Constipation
- Nausées
- Manque d'énergie ou de force
- Perte d'appétit
- Douleur (y compris une douleur articulaire)
- Saignements (du nez ou du rectum)
- Ulcères dans la bouche
- Essoufflement
- Écoulement nasal
- Sécheresse et desquamation de la peau ou changements dans la coloration de la peau
- Modification du goût
- Problèmes oculaires (p. ex. larmoiement excessif, vision trouble, gêne ou douleur dans les yeux lors de l'exposition à la lumière)
- Diminution du nombre de certains types de globules blancs aidant à combattre les infections
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Difficultés à dormir
- Fièvre, frissons ou transpiration excessive
- Maux de tête
- Anomalie des résultats des analyses d'urine (protéines dans l'urine)
- Sensation de picotements ou d'engourdissement dans les orteils et les doigts
- Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons)
- Formation d'ecchymoses (de bleus)
- Changement d'humeur
- Infections (de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou infections urinaires)
- Excès de sucre dans le sang
- Perte de poids
- Élargissement des vaisseaux sanguins
- Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang
- Toux
- Fatigue

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

- Douleur (y compris douleur musculaire, douleur thoracique, douleur cardiaque [angine], douleur au dos et douleur au niveau du pelvis et de la région anale).
- AVC/crise cardiaque
- Caillots sanguins
- Perforation de l'intestin (trou dans l'estomac ou l'intestin)
- Modification de la voix (p. ex. enrouement)
- Gonflement et engourdissement des mains et des pieds
- Infection urinaire (vessie ou rein)

- Infections de la peau ou des couches plus profondes sous la peau
- Fistule (connexion en forme de tube entre des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas connectées) comme entre l'estomac et les intestins (fistule gastro-intestinale) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et de cancer de l'ovaire récidivant, et entre le vagin et l'intestin chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé)
- Réactions allergiques
- Syndrome néphrotique (type de maladie du rein)

**Effets peu fréquents** (moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1000) :

- Perforations et fistules non-gastro-intestinales (trous ou passages anormaux dans des endroits du corps autres que le tube digestif)
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), un syndrome caractérisé par des céphalées, de la confusion, des crises convulsives et une perte de la vue

**Effets rares** (observés chez moins de 1 patient sur 1000, mais chez plus de 1 patient sur 10 000) :

- Fistule trachéo-œsophagienne (connexion en forme de tube entre des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas connectées) comme entre l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac) et la trachée
- Infection bactérienne grave de la peau et des tissus mous (fasciite nécrosante)
- Saignements (dans le cerveau)

**Fréquence inconnue** :

- Ulcères dans l'estomac ou les intestins
- Lésions à l'os de la mâchoire en raison d'une mauvaise circulation à cet endroit.
- Perforation de la vésicule biliaire (trou dans l'organe du système digestif où est entreposée la bile)

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

Il peut se produire des changements dans les résultats des analyses d'urine ou de sang effectuées par votre médecin pendant votre traitement par VEGZELMA. Ces changements peuvent comprendre une diminution du nombre de globules blancs et la présence de protéines dans l'urine. Votre médecin discutera de ces résultats avec vous.

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

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Uniquement si grave	En toutes circonstances	
<b>EFFETS TRÈS FRÉQUENTS</b> (observés chez plus de 1 patient sur 10)			
Hypertension • Vous pouvez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les suivants : maux de tête, vision trouble, fatigue, battements de cœur irréguliers, rapides et forts		✓	
Saignements de nez durant plus de 10-15 minutes et ne pouvant être arrêtés			✓
Diarrhée		✓	
Vomissements		✓	
Constipation		✓	
Saignements du rectum ou de l'estomac • Symptômes comprenant la présence de sang frais dans les selles ou des selles foncées		✓	
Réduction du nombre de globules blancs • Symptômes comprenant fièvre, mal de gorge, infection		✓	
Réduction du nombre de globules rouges dans le sang qui transportent l'oxygène • Symptômes comprenant une sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou pendant une activité physique, problèmes de concentration		✓	
Douleur (douleur à la poitrine, au dos, aux muscles, aux articulations, douleurs abdominales)		✓	
Hypotension artérielle • Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypotension sont les suivants : étourdissements, sensations vertigineuses, évanouissements.		✓	
Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins • Symptômes pouvant comprendre une hypotension artérielle, des sensations vertigineuses, des bouffées vasomotrices		✓	
Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons)		✓	
Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) • Symptômes comprenant une faim ou soif fréquentes, les mictions (le fait d'uriner) fréquentes		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Uniquement si grave	En toutes circonstances	
Infections (de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou infections urinaires)		✓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Affaiblissement du muscle cardiaque/réduction de la capacité du cœur à pomper le sang, symptômes pouvant inclure : essoufflement, fatigue, toux ou respiration sifflante persistantes, augmentation de la fréquence cardiaque, gonflement des pieds ou des chevilles</li> </ul>		✓	
Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang		✓	
Toux		✓	
<b>EFFETS FRÉQUENTS</b> (observés chez moins de 1 patient sur 10 mais chez plus de 1 patient sur 100)			
Perforation des intestins (fuite des intestins) <ul style="list-style-type: none"> <li>Les symptômes comprennent : apparition soudaine de douleurs abdominales, sensibilité de l'abdomen avec vomissements, forte fièvre.</li> </ul>			✓
Réactions allergiques <ul style="list-style-type: none"> <li>Les symptômes comprennent : difficulté à respirer, douleurs à la poitrine, rougeur de la peau, éruption cutanée, frissons, nausées, vomissements</li> </ul>		✓	
Caillots sanguins <ul style="list-style-type: none"> <li>Dans les veines profondes des jambes. Symptômes : douleur, gonflement, chaleur au toucher et sensibilité de la jambe.</li> <li>Dans les poumons. Symptômes : essoufflement, douleurs à la poitrine et étourdissement</li> </ul>		✓	
AVC ou crise cardiaque <ul style="list-style-type: none"> <li>Les symptômes d'AVC comprennent : perte soudaine de la parole ou engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, perte de la vision ou vision trouble, sensation vertigineuse inexplicable ou chutes soudaines.</li> <li>-Les symptômes de crise cardiaque comprennent : douleur dans la poitrine irradiant vers le bras gauche, la mâchoire ou le dos, essoufflement.</li> </ul>			✓
<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur dans le bassin ou dans la région anale</li> </ul>		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Uniquement si grave	En toutes circonstances	
<b>Fistule</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formation d'un conduit anormal entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus qui ne sont normalement pas reliés, y compris des conduits entre le vagin et l'intestin chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé)</li> </ul>			✓
<b>Syndrome néphrotique (type de maladie du rein)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les symptômes incluent un gonflement du visage, des bras, des jambes, du ventre; une urine d'apparence mousseuse et un faible appétit.</li> </ul>		✓	
<b>EFFETS PEU FRÉQUENTS</b> (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1000)			
<b>Perforations et fistules non gastro-intestinales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon les organes affectés, les symptômes pourraient être les suivants : fuite d'urine, odeurs anormales et mauvaises odeurs dans la région génitale, douleur abdominale, vomissements, fièvre, essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), toux, douleur thoracique, coloration jaunâtre de la peau, etc.</li> </ul>		✓	✓
<b>Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -Les symptômes incluent des maux de tête, de la confusion, des crises convulsives et une perte de la vue.</li> </ul>			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênants non mentionnés dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour des renseignements concernant un signalement en ligne, par courriel postal ou par télécopie; ou en
- Composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge de vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseil médical.*

**Entreposage :**

Entreposer au réfrigérateur à la température recommandée de 2 à 8° C. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

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

**Pour en savoir plus au sujet de VEGZELMA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé; qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant <https://www.celltrionhealthcare.ca/fr-ca>.

Le présent feuillet a été préparé par Celltrion Healthcare Co. Ltd.

Dernière révision :

\*Toutes les marques déposées sont utilisées sous licence.

Toutes les marques déposées sont la propriété de leur(s) détenteur(s) respectif(s).